

بروسلوز

دکتر خیرالله غلامی، دکتر ماریا توکلی اردکانی

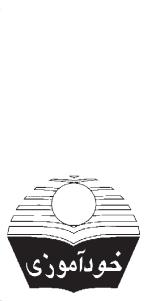
گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ تعریف

بروسلوز بیماری است که از طریق حیوان آلوده به انسان منتقل می‌شود. تظاهرات بالینی این بیماری اختصاصی نیست. تقسیم بندی آن بر مبنای منطقه ژئوگرافیکی است که بیماری اتفاق می‌افتد. یعنی، Synonyme دارد که از منطقه ژئوگرافیکی که اتفاق می‌افتد مشتق می‌شود (مثل تب مدیترانه‌ای، تب مالتا، تب Cibraltar، تب Cyprus). ازویژگی‌های بیماری، تب نوسان‌دار (undulant Fever) می‌باشد.

■ اتیولوژی (Etiology)

بروسلوز انسانی، توسط هر یک از این ۴ گونه *Brucella melitensis* می‌تواند ایجاد شود: (شایع‌ترین و شدیدترین نوع بروسلوز) که از بز و نیز شتر و گوسفند منقل می‌شود. *B.suis* از گاو، *B.abortus* از خوک و *B.canis* از سگ انتقال می‌یابد. این ۴ گونه از باسیل‌های گرم منفی هوایی کوچک هستند که *encapsulate* نمی‌باشند، غیرمتحرک، بدون اسپور، پارازیت داخل سلولی اند که سبب عفونت طولانی مدت در حیوانات می‌شوند.



گوشت خام و استخوان آلوده منتقل می‌گردد. با این حال میکروارگانیسم ممکن است از طریق تنفس در مدت تماس با حیوان آلوده، خصوصاً به کودکان و قصاب‌ها، کشاورزان و کارکنان آزمایشگاه، منتقل گردد. راه‌های دیگر سرایت برای افراد high-risk شامل Skin abrasion، خود تلخی و ترشح به متلاحمه می‌باشد. قطرات حاوی بروسلا *melitensis* یک عامل کلاسیک جنگ بیولوژیکی است.

■ پاتوژنر (Pathogenesis and Immunity)

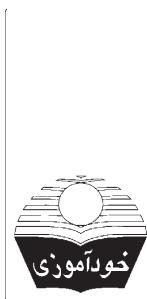
اپسونیزاسیون سرمی میکروارگانیسم‌های بروسلا، توسط PMN‌ها و ماکروفازهای فعال شده، صورت می‌گیرد. بروسلای مقاوم به فاگوسیت داخل سلولی با مکانیسم‌هایی مثل سرکوب کردن سیستم میلوپراکسید، هیدروژن پراکسید، هیالید و تولید سوپر اکسید دسموتاز عمل می‌کند. واکنش پاتوژن - فاگوسیت نقش کلیدی در شدت و Out come بروسلاز دارد. ارگانیسم‌هایی که از سیستم فاگوسیتی فرار می‌کنند و زنده می‌مانند، تکثیر یافته و از طریق سیستم لنفاویک به جریان خون عمومی وارد می‌شوند و متعاقب آن در کبد، طحال، استخوان‌ها، کلیه، گره‌های لنفاوی، دریچه‌های قلبی، سیستم عصبی و بیضه‌ها جایگزین می‌شود.

بروسلا با جوشاندن یا پاستوریزه کردن شیر و فرآورده‌های شیر کشته می‌شود. تا مدت ۸ هفته در محصولات غیرپاستوریزه و شیز بز و پنیر نرم باقی می‌ماند و با فریز کردن از بین نمی‌رود. ارگانیسم‌ها تا ۴۰ روز در خاک خشک آلوده با ادرار حیوان مبتلا و نیز مدفوع و ترشحات آلوده آن‌ها و بقایای conception و در خاک مرطوب برای مدت طولانی‌تری زنده می‌مانند.

■ اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع کلی آن هنوز مشخص نشده، زیرا بیماری با کیفیت‌های متعدد و درگیری‌های سیستم‌های متفاوت در کشورها گزارش شده است. به همین دلیل تخمین زده شده که فقط ۱۰ - ۴ درصد موارد، تشخیص داده شده و گزارش می‌گردند.

صرف پنیر وارداتی، مسافت به خارج از کشور و تماس‌های شغلی بیشترین Source‌های شناخته شده عفونت هستند. در مناطقی که بروسلاز اندمیک است، بچه‌ها و اعضا خانواده افراد مبتلا در خطر ابتلا به بیماری هستند. حتی در کشورهایی که حیوانات از نظر بروسلاز تحت کنترل هستند، گاهی اوقات بیماری بین کشاورزان، قصابان، دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاه‌ها گسترش می‌یابد. میکروارگانیسم بروسلا بیشتر از طریق خوردن شیر یا فرآورده‌های شیری آلوده،



بروسلوز توسط غذا دخیل باشد. تست های سرولوژیک متنوعی برای اندازه گیری آنتی بادی های علیه بروسلا وجود دارد که سریع ترین آن ها تست آگلوتیناسیون [(Serum Agglutination Test) SAT] سرم است. میزان کل آنتی بادی های آگلوتینان را اندازه گیری می کند، اما بین ایزو تیپ های Ig افتراق قابل نمی شود. Reddin و همکارانش با افزودن mercaptoethanol 2 به SAT می توانستند آگلوتیناسیون توسط IgG را تمایز کنند و نشان دادند که وجود آن ها به خوبی با عفونت فعال، وابسته است. در نتیجه ترکیب SAT، 2ME، رو ش مناسبی برای مانیتور کردن دوره بروسلوز و پاسخ به درمان می باشد. استفاده از روش ELISA برای اندازه گیری پاسخ ایمنی در بروسلوز دقیق تر است. این رو ش نشان داده که آنتی بادی IgM در هفته اول عفونت ظاهر شده و متعاقب آن پس از هفته دوم به سنتز IgG تغییر می کند. در آن زمان تیتر آنتی بادی های IgM کاهش می یابد و با درمان دارویی تیتر آنتی بادی IgG هم به دنبال بیبودی پایین می افتد. در صورت شکست در کاهش تیتر IgG، این علامت برای relapse یا عود عفونت پرونگنوستیک است. Relapse در ۱۰ درصد بیماران پس از درمان کافی با آنتی بیوتیک، اتفاق می افتد. از آنجا که کشت میکرووارگانیسم برای پرسنل آزمایشگاه خطرناک است، در اغلب موارد، تشخیص با سرولوژی مثبت صورت می گیرد.

در این ارکان ها، باکتری ها توسط ماکروفار گرفتار شده و با مهار اتصال فاگوزوم - لیزوزوم، زنده می مانند. به نظر می رسد سیتوکاین ها، شامل L_1 ، L_{12} و TNF در دفاع میزبان علیه عفونت بروسلا اهمیت داشته باشد. لیپوپلی ساکارید بروسلا عامل اصلی virulence است. گونه های با لیپوپلی ساکارید خشن، (canis, ovis) با احتمال بیشتری توسط nonimmune serum لیز می شوند تا گونه هایی که دارای لیپوپلی ساکارید صاف می باشد. آنتی بادی IgM سرم علیه لیپوپلی ساکارید در ۱ هفته بعد از عفونت پیدا شده و متعاقب آن IgA پدیدار می شوند. تیترهای IgM و IgG پس از درمان افت می کنند و در صورت شکست در relapse کاهش تیتر این آنتی بادی ها باید از نظر یا تداوم عفونت مورد ارزیابی قرار گیرد. ترتیب انواع بروسلا از نظر Virulence به ترتیب زیر می باشد: $B. abortus$ > $B. canis$ > $B. melitensis$.

وضعیت تغذیه ای و ایمنی میزبان، تعداد باکتری ها و احتمال راه انتقال، می توانند تعیین کننده شدت بیماری باشند. به طور مثال، به نظر می رسد PH پایین شیره معده در پیشگیری از عفونت با $B. abortus$ موثرتر از $B. melitensis$ باشد. بنابراین وقتی هر دو میکروارگانیسم از طریق خوارکی وارد بدن شده باشند، آنتی اسیدها و دیگر داروها که اسیدیته معده را کاهش می دهند می توانند در ایجاد



جدول ۱ - طبقه‌بندی بالینی بروسلوز انسانی

تشخیص	علایم اصلی	مدت عالیم قبل از تشخیص	فاز بیماری
سرولوژی مثبت، کشت مثبت خون یا مغز استخوان	خستگی، تعریق، بی‌حالی، سردرد، بی‌اشتهاایی، تب، درد مفاصل، هپاتومگالی و اسپلنومگالی، حالت سرماخوردگی	تا ۳ - ۲ ماه و ۳ ماه تا یک سال	حاد و تحت حاد
سرولوژی مثبت، کشت مثبت در بافت‌های خاص	بستگی به ارگان درگیر دارد	با بیماری مزمم درمان نشده یا حاد انفاق می‌افتد	لوكاليزه
سرولوژی مثبت، کشت مثبت	مانند فاز حاد بیماری، اما تب بالاتر، خستگی بیشتر، ضعف، تعریق و حالت سرماخوردگی	۳ - ۲ ماه پس از ابی‌زود اول	عود
تیتر پایین یا منفی سرولوژی، کشت منفی	تظاهر خاصی ندارد، اما عالایم عصبی - روانی و تب پایین بیشتر شایع است	بیش از یک سال	مزمن

بیشتر از ۹۷ درصد بیماران، ۳ هفته پس از RIA، ELISA حساس‌تر از SAT است.

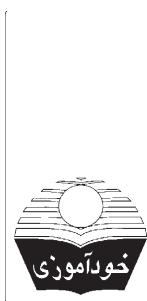
بیماری، سرولوژی مثبت پیدا می‌کنند.

علیرغم درمان کافی با آنتی‌بیوتیک، ۷ - ۵ درصد بیماران تا ۲ سال سرولوژی مثبت دارند. در موارد مزمن، سرولوژی یا منفی است یا تیتر پایینی دارد که ناشی از Phenomenon prozone یعنی وجود آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده IgA و IgG است، که این اثر با رقیق‌سازی تا ۱:۱۲۸۰ حذف می‌شود. IgA آنتی‌بادی اصلی در هفته‌های اول پس از عفونت است. SAT، IgM، IgG هر دو را تیتر می‌کند. در صورتی که درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها کافی باشد، سطح IgG اغلب پس از ۶ - ۱۲ ماه غیرقابل اندازه‌گیری می‌شود و در عفونت پایدار بروسلوز IgA همچنان بالا باقی می‌ماند. در صورت عدم بالا بودن تیتر SAT، یک افزایش تیتر 2ME ($\geq 1:160$) نشانه recent or current infection است. تست‌های

■ تظاهرات بالینی (Clinical Manifestations)

عالایم بروسلوز غیراختصاصی است (مانند تب، تعریق، بی‌حالی، بی‌اشتهاایی، سردرد، درد کمر، میالژی، کاهش وزن، بیوست، گلودرد و سرفه خشک). شروع آن ممکن است حاد یا آرام باشد و همیشه در مدت ۴ - ۲ هفته پس از ورود میکروارگانیسم شروع می‌شود. دوره کمون آن ۳ - ۱ هفته طول می‌کشد اما ممکن است چندین ماه به طول بینجامد (بسته به شدت Virulence، راه ورود، میزان ورود میکروارگانیسم و وضعیت قبلی بیمار از نظر سلامتی).

برخی از بیماران از تعریق بد بو و طعم مخصوص در دهان شکایت می‌کنند. دپرسیون شایع است. لغافدنوپاتی خفیف در ۱۰ - ۲۰ درصد



حالت، عالیم objective مثل تب را ندارند و علاوه بر این، بروسلوز مزمن با تیتر پایین آنتی بادی در سرم همراه است. علت نقاوت تاخری به خوبی شناخته نشده، اما برخی معتقدند که ممکن است نشان دهنده تشیدی سایکونوروزیس از قبل وجود داشته به وسیله عفونت باشد.

■ عوارض (Complications)

□ سیستم GI

تا ۷۰ درصد بیماران عالیمی شامل بی اشتیایی، درد شکم، تهوع، استفراغ، اسهال یا یبوست را دارند. همچنین ضایعات پاتولوژیک به صورت پرخونی مخاط روده با التهاب پلاک‌های peyer، ایلیئیت حاد با رادیوگرافی و هیستولوژی در بیماران با کولیت ناشی از B.melitensis مشاهده می‌گردد.

□ سیستم کبدی-صفراوی

(Hepatobiliary System)

به دلیل این که کبد بزرگ‌ترین ارگان سیستم (رتیوکولواندوتیال) است، احتمالاً همیشه در بروسلوز درگیر است. با این حال تست‌های عملکرد کبد فقط کمی افزایش پیدا می‌کند. یافته‌های پاتولوژیک در هپاتیت بروسلایی متتنوع است. عفونت با B.abortus با گرانولوما مشخص می‌شود که با سارکوئیدوز غیرقابل تشخیص می‌گردد. عفونت با B.melitensis با ضایعات کوچک تولید می‌کند که اطراف آن

و اسپلنومگالی یا هپاتومگالی در ۲۰ - ۳۰ درصد موارد مشاهده می‌شود. بروسلوز یک عفونت سیستمیک است که هر ارگانی را ممکن است درگیر کند.

تقسیم بندی آن به Acute، Chronic و Subacute بر طبق مدت و شدت عالیم، کاملاً سلیقه‌ای است. وقتی درگیری یک ارگان مشخص غالب می‌شود، عالیم اغلب به صورت موضعی ظاهر می‌کند. با این حال، هر وقت CNS یا قلب درگیر شود، درمان سخت‌تر خواهد بود و پی‌آمد بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در صورت درمان کامل، عود کمتر اتفاق می‌افتد. بیشتر موارد relapse در مدت ۶ - ۲۴ ماه پس از قطع درمان اتفاق می‌افتد. در اغلب موارد، relapse به دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیست (از میکروارگانیسم جدا شده در relapse و حساسیت آن به آنتی‌بیوتیک متوجه شدن). وقتی عفونت بیش از ۱۲ ماه تداوم پیدا کند، بیماری مزمن تلقی می‌شود، اگر چه این تعریف سلیقه‌ای است.

موارد مزمن، اغلب در نتیجه عفونت قسمت‌های عمقی است، مثلاً ضایعات عفونی در استخوان، کبد، طحال و کلیه. برخی بیماران دوره نقاوت تاخری را پس از درمان خواهند داشت که همراه با یک سری عوارض غیر اختصاصی مداوم (بیشتر به صورت خستگی) می‌باشد. این حالت، از بروسلوز مزمن، قابل تشخیص است، به طوری که در این



اسپوندیلیت، بیشتر ناحیه کمر lumbar spine و بیشتر در افراد مسن درگیری ایجاد می‌کند و به ندرت با آبسه‌های پارااسپینال همراه می‌شود.

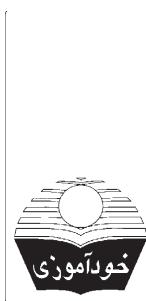
تغییرات رادیولوژیک عموماً یافته‌های تاکسیری هستند. با این حال اسکن استخوان ممکن است التهاب را در ابتدای بیماری نشان دهد. ضمناً اسکن استخوان در تمایز ساکروایلئیت از درگیری مفاصل هیپ به طور اختصاصی، مفید است. یافته‌های اولیه در موارد اسپوندیلیت، صاف شدن مهره‌های پشت (Straightening spine) و باریک شدن فضای دیسک است. CT خصوصاً برای پیدا کردن تخریب مفصلی، استئومیلیت مهره‌ای و آبسه‌های پارااسپینال مفید است.

□ سیستم عصبی (Nervous System)
از درگیری‌های شایع، دپرسیون و عدم توجه ذهنی در کمتر از ۵ درصد موارد است. سایر عوارض شامل: منتثیت، انسفالیت، آبسه مغزی، آبse اپی دورال، سندرم دمیلینه شدن و سندرم مننگو و اسکولار می‌باشد. منتثیت حاد یا مزمن، شایع‌ترین عارضه CNS است و می‌تواند در اوایل بیماری ایجاد گردد. تشخیص آن از سایر موارد منتثیت، سخت است. آنالیز CSF پلئوسیتوز لنفوسيتی، افزایش مقدار پروتئین و کاهش گلوكز را نشان می‌دهد. Gram stain در اغلب موارد، منفی و کشت در

سلول‌های تک هسته‌ای (مونونوکلئاز) تجمع می‌کند، پارانشیم آن نکروزه شده و ایجاد التهاب غیراختصاصی منتشر مشابه هپاتیت ویروسی می‌کند. آبse‌های چرکی کبد و طحال با Suis: B شایع‌تر است. اما کاهی اوقات با B.melitensis هم ایجاد می‌شود. ضایعات کبدی با درمان آنتی‌بیوتیکی بهبود می‌یابد. سیروز علیرغم التهاب شدید ایجاد نمی‌گردد. بروسلا به ندرت سبب کوله سیستیت حاد، پانکراتیت و SBP (Spontaneous Bacterial Peritonitis) می‌گردد.

□ سیستم اسکلتی (Skeletal System)
عوارض استخوانی - مفصلی در بروسلوز شایع است (۲۰ - ۶۰ درصد). ضایعات استخوانی و مفصلی شامل آرتربیت، اسپوندیلیت، استئومیلیت، تنوسینوویت و بورسیت می‌باشد.

ساکروایلئیت، شایع‌ترین عارضه سیستم اسکلتی گزارش شده است. مفاصل بزرگ متحمل وزن (مثل hip، زانو و قوزک) بیشتر از مفاصل کوچک درگیر می‌شوند. آنالیز مایع سینوویال از مفصل بروسلا، غالبیت سلول‌های مونونوکلئاز را نشان می‌دهد. اسپوندیلوارتropاتی راکتیو پس از عفونت، که ممکن است به دلیل کمپاکس‌های اینمی در گردش خون باشد، در برخی بیماران دیده شده، اما با فنوتیپ HLA خاصی همراه نبوده است.



تقریباً همیشه کشنده بود. دریچه آئورت بیشتر از میترال تحت تاثیر قرار می‌گیرد. عفونت دریچه طبیعی و مصنوعی هر دو گزارش شده است. آنوریسم‌های میکوتیک مغزی، آئورت و سایر عروق، عارضه ثانویه خصوصاً در *B.suis* است. اکوکاردیوگرافی به تشخیص کمک می‌کند.

گرچه برخی بیماران با آنتی‌بیوتیک به تنایی، درمان می‌شوند، ترکیب دارویی و جراحی معمولاً برای درمان کامل لازم است. پریکاردیت می‌تواند عارضه اندوکاردیت، یا ناشی از عفونت اولیه باشد.

کمتر از ۱/۴ موارد مثبت می‌باشد. تشخیص بر اساس یافتن آنتی‌بادی‌های اختصاصی در CSF است.

یافته‌های هیستولوژیک شامل التهاب *leptomeninge*، آرکنوفییدیت چسبنده، واسکولیت و لکوانسفالیت می‌باشد.

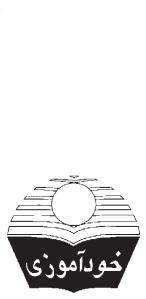
□ سیستم قلبی-عروقی

(Cordiovascular System)

اندوکاردیت در کمتر از ۲ درصد موارد ایجاد می‌گردد، اما عامل اکثریت موارد مرگ ناشی از بروسلوز است. قبل از درمان موثر، شامل جراحی تعویض دریچه، اندوکاردیت بروسلایی

جدول ۲ - درمان بروسلوز

اندوکاردیت، منژیت، اسپوندیلیت، اشکال لوکالیزه		فاز حاد بیماری		
کودکان	بالغین	کودکان	بالغین	
+ ۲mg/kg/BID ریفارمین d/ ۱۵mg/kg/d به مدت ۶ ماه + استریتوماسین ۱۰mg/kg/BID عضلانی برای ۱۴ - ۷ روز اول	داکسی سیکلین ۱۰۰mg/BID + ریفارمین ۶۰۰-۹۰۰mg/d به مدت ۶ ماه + استریتوماسین ۱g/d عضلانی برای ۳ - ۲ هفته اول	داکسی سیکلین ۲mg/kg/BID به ۱۵mg/kg/d به مدت ۶ - ۴ هفته	داکسی سیکلین ۱۰۰mg/BID + ریفارمین d/ ۹۰۰-۶۰۰mg/d به مدت ۶ - ۴ هفته	انتخاب اول
از ۲/۵mg/kg TMP/SMX ۴ بار در روز + ریفارمین ۱۵mg/kg/d به مدت ۶ ماه جنتامایسین ۱/۵ - ۲mg/kg/d عضلانی یا وریدی برای ۱۴ - ۷ روز اول	از ۲/۵mg/kg TMP/SMX ۴ بار در روز + ریفارمین ۱۵mg/kg/d به مدت ۶ - ۴ هفته	داکسی سیکلین ۱۰۰mg/BID از ۴ هفته + استریتوماسین ۱g/d عضلانی برای ۱۵ روز اول	داکسی سیکلین ۱۰۰mg/BID به مدت ۶ - ۴ هفته + استریتوماسین ۱g/d عضلانی برای ۱۵ روز اول	انتخاب دوم



در تا ۷۵ درصد موارد دیده شده، اما کوچک و نامشخص هستند. ترموبوسيتوپني شديد با پورپورای مخاطی گزارش شده که ممکن است با آنتیبادی های ضد پلاکتی یا هیستوسیتی های هماتوفاگوسیتیک در BM همراه باشد.

■ عوارض مخاطی (Cutaneous Complications)

ضایعات مخاطی که در حدود ۵ درصد بیماران را گرفتار می کند، بیشتر، گزرا است. ضایعات غیراختصاصی شامل راش، پاپول، erythema nodosum، اریتماندوزوم (erythema nodosum)، زخم، Vasculitis، Pupura، Petechiae است.

■ عوارض چشمی (Ocular Complications)

عوارض چشمی مثل Uveitis و نیز تظاهراتی شامل iridocyclitis مزمن، multifocal choroiditis، nummular keratitis، optic neuritis، یووئیت بروسلایی یک پاسخ ایمنی غیر عفونی است که به استرتوئید درمانی موضعی و سیستمیک پاسخ می دهد. موارد نادر گزارش شده است. endogenous endophthalmitis

■ تشخیص (Diagnosis)

علاجم بروسلوز غیراختصاصی است. بنابراین مهم است که تاریخچه دقیق، شامل:

□ سیستم تنفسی

(Respiratory System)

انتقال تنفسی بروسلوز در کشتارگاه ها، شایع است. درگیری سیستم تنفسی در محدوده عالیم سرماخوردگی با Ray-CX نرمال تا برونژیت، برونکوپنومونی، ندول های ریوی، آبسه، ضایعات milliary، ادنوپاتی ناف ریه و افیوژن پلور متغیر است. به ندرت، بروسلا توسط Stain یا کشت خلط تشخیص داده می شود.

□ سیستم ادراری-تناسلی

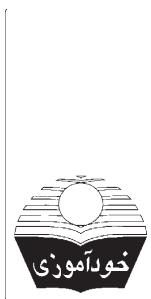
(Genitourinary tract System)

اگر چه بروسلا از ادرار افراد مبتلا جدا شده، اما درگیری کلیوی به نظر ناشایع است. نفریت بینابینی، پیلونفریت، گلومرولونفریت اگزوداتیو و نفروپاتی IgA گزارش شده است. اورکیت در تا ۲۰ درصد مردان با بروسلوز اتفاق می افتد. بیضه ها و اپیدیدیم با لنفوسیت ها و سلول های پلاسمایی، انفیلتره شده و آتروفی توبول های سمینی فر ایجاد می شود. در زنان به ندرت سالپنثیت، سرویسیت، آبسه لگنی و سقط گزارش شده است.

■ عوارض خونی

(Hematologic complications)

شامل آنمی، لکوبنی، ترموبوسيتوپنی و بیماری های انعقادی می باشد. گرانولوما در



نتایج شناسایی سریع باکتریایی باید بالحتیاط تفسیر شود، زیرا برخی انواع بروسلا که جدا می‌شوند به عنوان میکروارگانیسم *moraxella phenylpyruvica* اشتباه تشخیص داده می‌شوند.

در صورت عدم تایید باکتریولوژیک، تشخیص احتمالی بر اساس تیتر بالای آنتی‌بادی‌های اختصاصی انجام می‌گیرد. تست‌های سرولوژیکی متنوعی به کار می‌روند، مثل SAT که بیشترین مصرف را دارد. فقط یک تیتر آنتی‌بادی بروسلا، همیشه تشخیصی نیست. با این حال، در بیشتر موارد عفونت فعال، تیترهای بالاتر از ۱/۱۶۰ وجود دارد.

نباید تشخیص بر مبنای آن صورت گیرد. واکنش‌های منفی کاذب در SAT می‌تواند نتیجه Prozone phenomenon باشد، در حالی که واکنش‌های مثبت کاذب گاهی نتیجه Cross – reactions با آنتی‌بادی‌های *yersinia*، *tularemia* یا *Cholera* می‌باشد.

واکنش‌های مثبت و منفی کاذب با روش رقیق‌سازی سرم ۱/۳۲۰ بروطوف می‌شود. به طور خیلی نادر، وجود آنتی‌بادی‌های بلوکان، واکنش منفی ایجاد می‌کند. این مواد assay Coombs یا blocking قابل شناسایی هستند. وقتی تست‌های آگوتیناسیون دارای ابهام هستند روش ELISA می‌تواند قطعی کننده باشد.

شغل، تماس با حیوانات، مسافرت به مناطق آلوده، خوردن غذاهای high-risk (مثل فرآورده‌های لبنی غیر پاستوریزه) از بیمار گرفته شود.

در اغلب موارد WBC Count نرمال یا پایین است به طوری که پروسه عفونی را تداعی نمی‌کند.

آنمی، لکوبنی و ترمبوسیتوپنی یافته‌های شایعی هستند. ESR متغیر است و ارزش تشخیصی کمی دارد. تشخیص بروسلا زمانی مشخص می‌شود که بروسلا از خون، BM یا بافت‌ها جدا شود. میزان جداسازی از خون در محدوده ۱۵ - ۷۰ درصد بسته به روش کاربردی و مدت کمون (incubation)، می‌باشد.

وقتی مشکوک به بروسلوز هستیم، آزمایشگاه باید جهت نگهداشتن کشت برای مدت حداقل ۴ هفته دقت داشته باشد.

کشت BM از دیگر روش‌های تشخیصی است. بیشتر آزمایشگاه‌ها در حال حاضر از تکنیک جداسازی سریع (مثل Isolator، Bactec Dupon) استفاده می‌کنند که برای بروسلا هم مناسب است. روش PCR هم به کار می‌رود اما احتیاج به ارزشیابی بیشتری دارد.

شناسایی گونه‌های بروسلا بر اساس مورفولوژی، خصوصیات سرولوژیکی و کشت می‌باشد، اگر چه تایید آن احتیاج به متابولیسم اکسیداتیو و نیز genotyping یا phage-typing دارد.



توصیه می‌شود. ترکیب تتراسیکین ۵۰۰ mg، چهار بار در روز خوراکی به مدت ۶ هفته به همراه استرپتومایسین ۱g/day به صورت IM برای ۳ هفته اول موثرترین درمان است. از آنجا که داکسی‌سیکلین اثربخشی معادل داشته، ضمناً با تناوب و دفعات کمتر، ۲۰۰mg/d قابل مصرف است و عوارض GI کمتری دارد، به عنوان تتراسیکلین انتخابی در بروسلوز می‌باشد.

داکسی‌سیکلین ۲۰۰mg/d همراه با ریفارامپین ۹۰۰mg/d - ۶۰۰mg/d خوراکی برای مدت ۶ هفته به عنوان Combination انتخابی به کار می‌رودند. در مطالعات بعدی، داکسی‌سیکلین و ریفارامپین با داکسی‌سیکلین و استرپتومایسین مقایسه شدند که درمان دوم موثرتر بود، خصوصاً برای بیماران با عوارضی مثل اسپوندیلیت.

با این حال ریفارامپین (۹۰۰mg/d) به عنوان داروی موثر برای درمان بروسلوز در طی حاملگی معرفی شده است که به همراه کوتزیموکسانول به مدت ۸ - ۱۲ هفته باید مصرف گردد. بروسلوز در حاملگی نادر است و از مصرف فرآورده‌های شیری پاستوریزه نشده، ایجاد می‌شود. در مورد ارتباط حاملگی بروسلوز و عواقب آن تناقضاتی وجود دارد. اما مدارکی دال بر افزایش احتمال سقط، پاره شدن زودرس غشاها و زایمان زودرس در حیوانات آلووده وجود دارد.

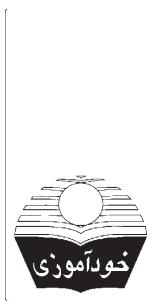
■ درمان

درمان آنتی‌میکروبیال بروسلوز، عالیم بیمار را تخفیف می‌دهد، مدت بیماری را کوتاه می‌کند و عوارض را کاهش می‌دهد. برخی از این عوارض تهدیدکننده حیات هستند. عوامل زیادی علیه بروسلولا فعالیت می‌کنند. اما همیشه فعالیت Invitro بر Invivo منطبق نیست. به طور مثال بتلاکتام‌ها در Invitro فعال هستند، اما هنوز از نظر کلینیکی بی‌اثر می‌باشند. Localization داخل سلولی بروسلولا تا حدی آن را در مقابل آنتی‌میکروبیال‌ها محافظت می‌کند و داروهای با نفوذ خوب داخل سلولی برای درمان لازم است.

۱۴ - ۴ روز پس از شروع درمان، بیمار بدون تب شده، عالیم طبیعی شدن اندازه کبد و طحال پس از ۴ - ۲ هفته اتفاق می‌افتد. در ابتدای درمان با تتراسیکلین، تشیید عالیم خواهیم داشت که احتیاج به قطع دارو نیست. پیگیری بیمار از نظر فیزیولوژیکی و کشت خون هر ۶ - ۲ ماه به مدت ۲ سال، باید انجام گیرد.

بیماران با عوارض جدید بروسلوز نیازمند درمان مدیکال و Surgical هستند. این عوارض شامل اندوکارдیت، آبسه ریشه آئورت، منژیت و آبسه‌های مغزی است.

تتراسیکلین‌ها بیشترین فعالیت را علیه بروسلولا دارند، با این حال مونوترابی با عود بالایی همراه است که به همین دلیل توان درمانی



صرف آنتی بیوتیک های کینولونی، علیرغم فعالیت و نفوذ خوب سلولی آن ها در *In Vitro*، نامید کننده بوده است. اما به عنوان adjunctive بهترین هستند.

درمان عوارض بروسلوز مثل منژتیت و اندوکاردیت مشکلات خاصی دارد، و در مورد رژیم درمانی مطلوب اتفاق نظر وجود ندارد. با این حال آنچه توصیه می شود، کاربرد داکسی سیکلین همراه ۲ دارو یا بیشتر از داروهای دیگر که برای چندین ماه بسته به پاسخ باید ادامه یابد.

داکسی سیکلین نسبت به سایر تتراسیکلین ها نفوذ بهتری به BBB دارد و به طور موفقیت آمیزی به همراه کوتريموكسازول و ریفامپین برای منژتیت و اندوکاردیت بروسلایی به کار می رود.

ترکیب داکسی سیکلین با آمینو گلیکوزید موثرتر از داکسی سیکلین و ریفامپین است و ریفامپین سطح سرمی داکسی سیکلین را کاهش می دهد.

سفالوسپورین های نسل سوم هم در CSF غلظت بالایی ایجاد می کنند، اما حساسیت آن ها به گونه های بروسلوز، متغیر است. اگرچه اندوکاردیت بروسلایی با آنتی بیوتیک به تنها یی درمان شده اند، اما بیشتر موارد به توام درمانی medical - surgical احتیاج پیدا کرده اند.

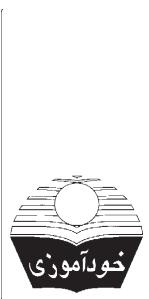
کورتیکوس استروئیدها اغلب برای نورو بروسلوز توصیه می شوند.

اما تفاوتی که وجود دارد این است که جفت انسان قادر کربوهیدرات اریتریتول است که به نظر می رسد، محیط مناسب و یک فاکتور رشد برای بروسلوز در جفت حیوانات محسوب می شود.

فقط یک مورد سقط ناشی از بروسلوز در انسان گزارش شده است. در ۷ زن باردار که به بروسلوز مبتلا شدند، ۱ مورد پاره شدن زودرس غشا و ۲ مورد زایمان زودرس در ۲۰ هفته اول و ۴ مورد، زایمان بدون مشکل مشاهده شد.

بیشتر مطالعات، استریپو مایسین را به عنوان آمینو گلیکوزید ترجیحی معرفی کردند، اما دلایلی مبنی بر مصرف جنتامیسین به جای آن وجود دارد. جنتامیسین در *In Vitro* بروسلوز فعال تر بوده، عوارض و سمیت کمتری دارد و می تواند به صورت Single dose استفاده شود. اما مطالعات بیشتری برای مقایسه این دو دارو لازم می باشد.

اگرچه در ابتدا علاقه و اشتیاق بیشتری برای مصرف کوتريموكسازول در درمان بروسلوز وجود داشت، اما مطالعات مقایسه ای بعدی میزان بالای relapse را با این دارو نشان داد. با این حال، گزارش شده که مصرف کوتريموكسازول در ترکیب با یک آمینو گلیکوزید در درمان کودکان با سن کمتر از ۸ سال که مصرف تتراسیکلین ها کنترالدیکه است (به دلیل لکه روی دندان) موفقیت آمیز بوده است.



در حال حاضر واکسن موثر برای ایمونیزاسیون انسان علیه بروسلوز وجود ندارد. زمانی به چنین واکسنی برای انسان نیازمندیم که از گونه‌های بروسلا به عنوان عاملی در جنگ بیولوژیک استفاده شود.

■ **پیشگیری (Prevention)** پیشگیری از بروسلوز بستگی به کنترل و حذف بیماری در حیوانات اهلی دارد. واکسن‌های حاوی باکتری زنده تضعیف شده برای بروسلا melitensis، abortus، اما برای Suis و Canis هنوز واکسنی تهیه نشده است.

منابع

1. Mandell, G.L; Bentt, J.E; Dolin, R; "Principles and practice of Infectious Disease". 5th Edition. 2000.
2. Braunwald, E, Fauci, A.S; Kasper, D.L. "Harrison' S principles of Internal Medicine". 16th Edition, 2005.
3. Goldman, L; Benett, J.C; "Cecil Textbook of Medicine". 21th Edition. 2000.
4. Sande, M.A; Wilson, W.R; "Current Diagnosis and Treatment in Infetious Disease", 2001.
5. Rubio Vallejo M, Del Pozo Leon JL; "Diagnosis of human brucellosis. Role of pH in the seroagglutination test and influence of pH on the agglutinating activity of IgM, IgG and IgA antibodies". Enferm Infec Microbiol clin 2002, Apr; 20.
6. Hackmon R, Bar - David J, "Brucellosis in pregnancy". Harefuah 1998 Jul; 135.
7. Solera J. "Treatment of human brucellosis". J Med Liban 2000. Jul-Aus; 48 (4): 255.
8. Al. Majed, S.A; Al. Aska, A.B; "Use of Antibiotics in the Treatment of Human Brucellosis". 1996; 57.

