

بسمه تعالی

پروپوزال

دکتر حسام علیزاده

گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

بروسلا

این باکتری به ۱۲ گونه تقسیم می شود که ۴ گونه بیشتر با بیماری های انسانی مرتبط هستند: بروسلا ملیتنسیس معمولاً بزها، بروسلا سوئیس خوک ها، بروسلا آبروتوس گاو و بروسلا کانیس سگ ها را آلوده می کند. گونه های دیگر فقط در حیوانات یافت می شوند. بیماری های ایجاد شده توسط اعضای این جنس با نام هایی بر اساس میکروبیولوژیست هایی که ارگانیزم ها را جدا و توصیف کرده اند مشخص می شوند (مانند سر دیوید بروس برای بیماری بروسلاز، برنهارد بنگ [بیماری بنگ (Bang disease)]، علائم بالینی آنها (تب مواج) و مکان هایی که باکتری ها شیوع داشته اند (مانند Malta fever, Mediterranean remittent fever, rock fever of Gibraltar, fever of Crete)). رایج ترین اصطلاحی که استفاده می شود بروسلاز است. بروسلاها غیر متحرک، بدون کپسول، کوکوباسیل های گرم منفی هستند. ارگانیزم در کشت به آرامی رشد می کند (یک هفته یا بیشتر طول می کشد) و به طور کلی به محیط های رشد پیچیده نیاز دارد. به شدت هوازی است، ولی برخی از سویه ها برای رشدشان نیاز به دی اکسید کربن دارند و کربوهیدرات ها را تخمیر نمی کنند. کلنی ها به دو صورت صاف (Smooth) و خشن (Rough) بر اساس وجود آنتی ژن O در لیپوساکارید دیواره سلولی دیده می شوند.

بیماریزایی

بروسلا ازوتوکسین تولید نمی کند و اندوتوکسین سمی کمتری نسبت به سایر باسیل های گرم منفی تولید می کند. بازگشت سویه های صاف به مورفولوژی خشن با کاهش شدید حدت همراه است، بنابراین زنجیره O از لیپوپلی ساکارید یک نشانگر مهم برای حدت است. بروسلا همچنین یک انگل درون سلولی سیستم رتیکولاندوتلیال است. پس از مواجهه اولیه، ارگانیزم ها توسط ماکروفاژها و مونوسیت ها فاگوسیتوز می شوند که در آن باکتری ها زنده می مانند و تکثیر می شوند. باکتری های فاگوسیتوز شده به طحال، کبد، مغز استخوان، غدد لنفاوی و کلیه ها منتقل می شوند. باکتری ها پروتئین هایی ترشح می کنند که باعث ایجاد گرانولوم در این اندام ها می شود و تغییرات مخرب در این بافت ها و سایر بافت ها در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته رخ می دهد.

سیکل عفونت بروسلا

در داخل بدن انسان بروسلاها توسط PMN ها فاگوسیتوز می شوند. بروسلاها در داخل این سلول ها زنده مانده و باعث می شوند تا لکوسیت ها به عنوان حامل (Taxicabs) عمل کرده و آنها را به بافت های لنفاتیکی مختلف مانند کبد، طحال، مغز استخوان و سایر نواحی دیگر منتقل کنند. نشانه بارز بروسلاز پس حاد تشکیل گرانولوم ها در داخل بافت های لنفاتیکی می باشند. تکثیر بروسلاها در داخل ماکروفاژها باعث پرشدن و تخریب سلول ها شده و در بیماران باکتری می ایجاد می شود.

اپیدمیولوژی

عفونت های بروسلا در سراسر جهان توزیع می شود و بیماری های بومی در کشورهایی که برنامه های واکسیناسیون حیوانات اهلی ندارند، شایع تر است. پرسنل آزمایشگاه نیز در معرض خطر قابل توجهی برای عفونت از طریق تماس مستقیم یا استنشاق باکتری هستند. بیماری در گاو، خوک، گوسفند و بز در ایالات متحده به طور موثری از طریق از بین بردن حیوانات آلوده و واکسیناسیون حیوانات عاری از بیماری حذف شده است. بروسلاز در انسان می تواند از طریق تماس مستقیم با باکتری (به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض آزمایشگاه)، بلع (مثلاً مصرف گوشت پخته نشده یا شیر غیر پاستوریزه آلوده) یا

استنشاق به دست آید. نگرانی خاص، استفاده بالقوه از بروسلا به عنوان یک سلاح بیولوژیکی است، که در آن قرار گرفتن در معرض به احتمال زیاد از طریق استنشاق است. پنیر تهیه شده از شیر بز غیر پاستوریزه یک راه مهم انتقال تب مالت است.

بروسلا باعث بیماری خفیف یا بدون علامت در میزبان طبیعی می شود: *B. abortus* گاو و گاومیش کوهان دار آمریکایی را آلوده می کند. *B. melitensis* بز و گوسفند را آلوده می کند. *B. suis* خوک و گوزن شمالی را آلوده می کند و *B. canis* سگ ها، روباه ها و کایوت ها را آلوده می کند.

این ارگانیسم تمایل زیادی به عفونت اندام های غنی از اریتريتول دارد که قندی است که توسط بسیاری از سویه های بروسلا به جای گلوکز متابولیزه می شود. بافت های حیوانی (اما نه انسان) از جمله سینه، رحم، جفت و اپیدیدیم غنی از اریتريتول هستند. بنابراین ارگانیسم ها در این بافت ها در مخازن غیر انسانی قرار می گیرند و می توانند باعث عقیمی، سقط جنین یا حمل مادام العمر بدون علامت شوند. بروسلا در شیر، ادرار و ترشحات زایمانی به مقدار زیاد دفع می شوند. بیماری های انسانی در ایالات متحده بیشتر توسط *B. melitensis* ایجاد می شود و عمدتاً ناشی از مصرف شیر آلوده و غیر پاستوریزه و سایر محصولات لبنی است.

بیماری های بالینی

طیف بیماری بروسلاز به ارگانیسم آلوده بستگی دارد. *B. abortus* و *B. canis* تمایل به ایجاد بیماری خفیف با عوارض چرکی نادر دارند. در مقابل، *B. suis* باعث ایجاد ضایعات مخرب می شود و سیر طولانی دارد. *B. melitensis* همچنین باعث بیماری شدید با بروز بالای عوارض جدی می شود، زیرا باکتری ها می توانند در سلول های فاگوسیتی به میزان بالا تکثیر شوند.

بیماری حاد تقریباً در نیمی از بیماران آلوده به بروسلا ایجاد می شود و علائم آن برای اولین بار معمولاً ۱ تا ۳ هفته پس از مواجهه ظاهر می شود. علائم اولیه غیر اختصاصی است و شامل کسالت، لرز، تعریق، خستگی، ضعف، میالژی، کاهش وزن، آرترالژی و سرفه است. بروسلا را نمی توان در این مرحله از بیمار جدا کرد، اما ممکن است تیتراگلویتینین بالا باشد. تب معمولاً در بعد از ظهر افزایش می یابد. در طول شب می افتد و با عرق خیس کننده همراه است. تقریباً همه بیماران تب دارند و این می تواند در بیماران درمان نشده متناوب باشد، از این رو آن را تب مواج (Undulant fever) می نامند. بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته ممکن است علائم مربوط به دستگاه گوارش، ضایعات استئولیتیک یا افیوژن مفاصل، علائم دستگاه تنفسی و به میزان کمتر علائم پوستی، عصبی یا قلبی عروقی است. عفونت های مزمن نیز می توانند در بیمارانی که به خوبی درمان نشده اند، ایجاد شوند که علائم آن در عرض ۳ تا ۶ ماه پس از قطع درمان با آنتی بیوتیک بروز می کند. عودها با تمرکز مداوم بر عفونت ها (مثلاً در استخوان، طحال، کبد) و نه با ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی همراه هستند.

تست های تشخیص آزمایشگاهی

برای کشت می توان از خون و مواد بیوپسی (مانند غدد لنفاوی، استخوان و غیره) و از سرم برای آزمایشات سرولوژیکی (رز بنگال، رایت و ۲- مرکاپتواتانول 2ME) استفاده کرد. بروسلا به آسانی با استفاده از تکنیک های مرسوم رنگ آمیزی می شوند، اما مکان درون سلولی و اندازه کوچک آنها تشخیص را در نمونه های بالینی دشوار می کند. باکتری به آرامی در کشت رشد می کنند و به بلاد آگار و انکوباسیون طولانی مدت (۳ روز یا بیشتر) نیاز دارند. کشت خون باید به مدت ۲ هفته قبل از اینکه منفی در نظر گرفته شود انکوبه شود. نتایج کشت منفی برای بروسلا بیماری را رد نمی کند زیرا بروسلا را می توان

از بیماران فقط در مرحله حاد بیماری یا در طول عود فعالیت کشت داد. شناسایی اولیه بروسلا بر اساس مورفولوژی میکروسکوپی و کلنی جدایه ها، واکنش های مثبت اکسیداز و اوره آز و واکنش پذیری با آنتی بادی های اختصاصی صورت می گیرد.

درمان و پیشگیری

تتراسایکلین ها (داکسی سایکلین) به عنوان آنتی بیوتیک مناسب، عموماً در برابر بیشتر سویه های بروسلا فعال است. با این حال، از آنجا که این یک داروی باکتریواستاتیک است، پس از یک پاسخ موفقیت آمیز اولیه، عود بیماری شایع است. سازمان بهداشت جهانی ترکیب داکسی سایکلین با ریفامپین را توصیه می کند. از آنجایی که تتراسایکلین ها برای کودکان خردسال و جنین سمی هستند، داکسی سایکلین باید با تری متوپریم-سولفامتوکسازول برای زنان باردار و برای کودکان کمتر از ۸ سال جایگزین شود. درمان باید به مدت ۶ هفته یا بیشتر ادامه یابد تا موفقیت آمیز باشد. فلوروکینولون ها، ماکرولیدها، پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها یا بی اثر هستند یا فعالیت غیرقابل پیش بینی دارند. عود بیماری معمولاً ناشی از درمان ناکافی است و در اثر ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی اتفاق نمی افتد.

کنترل بروسلوز انسانی از طریق کنترل بیماری در دام انجام می شود. این نیاز به شناسایی سیستماتیک (با آزمایش سرولوژیک) و حذف گله های آلوده و واکسیناسیون حیوانات با یک سویه خشن از بروسلا آبورتوس صورت می گیرد. پرهیز از مصرف لبنیات غیر پاستوریزه، رعایت رویه های ایمنی مناسب در آزمایشگاه بالینی و پوشیدن لباس های محافظ توسط کارگران کشتارگاه از دیگر راه های پیشگیری از تب مالت است. فقدان یک واکسن انسانی مؤثر نگران کننده است زیرا بروسلا می تواند به عنوان عامل بیوتروریسم مورد استفاده قرار گیرد.