

مروری جامع بر بیماری تب مالت انسانی

● رضا بهلولی خیای

کارشناس ارشد میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی و درمانی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

meshkinlab@yahoo.com



چکیده

بروسلوز یا بیماری تب مالت یک بیماری مشترک باکتریایی انسان و حیوان است که معمولاً از طریق تماس مستقیم با حیوانات، ترشحات آنها، مصرف شیر و محصولات لبنی انتقال می‌یابد. تب مالت در انسان یک بیماری مولتی سیستم با تظاهرات بالینی شدید براساس جایگاه عفونت و اندام درگیر شده ایجاد می‌کند. تب مالت تمام گروه‌های سنی را مبتلا می‌کند و به عنوان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های کسب شده از آزمایشگاه در نظر گرفته شده است. این بیماری به علت بررسی‌های ضعیف و ناقص تعیین شیوع سرمی یا تشخیص داده نمی‌شود و یا گزارش نشده باقی می‌ماند که بعدها در برنامه‌های ریشه‌کنی مشکلاتی ایجاد می‌کند. متعاقب راهکارهای ریشه‌کنی مناسب بروسلوز در حیوانات، بروسلوز انسانی به طور قابل ملاحظه‌ای کنترل شده است. این مقاله درباره ابعاد گوناگون تب مالت انسانی و کنترل آن بحث می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تب مالت، کنترل، مشترک بین حیوان و انسان، انسان

مقدمه

تب مالت یکی از مهم‌ترین بیماری‌های باکتریایی

مشترک بین انسان و حیوان است و توسط گونه‌های مختلفی از جنس بروسلا ایجاد می‌شود. بروسلا یک ارگانیزم کوکوباسیل گرم منفی، داخل سلولی اختیاری و فاقد تاژک، کپسول و اسپور است. در میان گونه‌های آن، *B. abortus* عامل عفونت در گاو، *B. melitensis* عامل عفونت در گوسفند و بز، *B. suis* عامل عفونت در خوک و *B. canis* عامل عفونت در سگ می‌باشد. تمام این گونه‌ها در انسان نیز ایجاد بیماری می‌کنند که از آن به عنوان تب مالت انسانی یاد می‌شود. در یک قاعده کلی بیمارزاترین این گونه‌ها در انسان *B. melitensis* سپس به ترتیب *B. abortus*، *B. suis* و *B. canis* می‌باشند. تب مالت بر اساس نواحی جغرافیایی نام‌های زیادی همچون تب مدیترانه، تب مالت، تب جبل الطارق و تب قبرس دارد، همچنین تب مواج براساس خصوصیات تب ایجاد شده، تب تیفو-مالاریا و تیفوئید بر اساس شباهت به مالاریا نام گرفته است.

اپیدمیولوژی

ابتلا به تب مالت انسانی به طور عالم گیر بوده که به علت وجود کانون‌های جدید در حال تغییر با توزیع جغرافیایی مداوم همراه می‌باشد. تب مالت در کشورهای مدیترانه‌ای

اروپا و آفریقا، خاورمیانه، هندوستان، آسیای مرکزی، مکزیک، آمریکای جنوبی و مرکزی آندمیک است ولی در تعدادی از کشورها مثل استرالیا، کانادا، قبرس، دانمارک، فنلاند، هلند، زلاندنو، نروژ، سوئد و ایالات متحده به علت ریشه کن شدن تب مالت گاوی گزارش نشده است. بیش از ۵۰۰۰۰ موارد تب مالت انسانی در هر سال گزارش می‌شود، با این حال تعدادی از موارد، تشخیص داده نمی‌شود و این موارد به علت علائم و نشانه‌های بالینی غیراختصاصی، عدم آگاهی درباره تب مالت در نواحی آندمیک، نظارت و امکانات آزمایشگاهی ناکافی می‌توانند بیشتر از رقم ذکر شده هم باشند. تب مالت تمام گروه‌های سنی را مبتلا می‌سازد به خصوص که به میزان بالایی صاحبان حرفه‌های مختلف مثل چوپان‌ها، کشاورزان، کارکنان کشتارگاه، کارخانه لبنیات سازی، دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاه را مبتلا می‌کند. تب مالت یکی از شایع‌ترین عفونت‌های منتقله از طریق آزمایشگاه است و گزارش‌های مبنی بر رویداد آن در پژوهش‌های بالینی و محصولات آزمایشگاهی در دست است.

انتقال بیماری

عفونت در انسان از طریق میزبان‌های حیوانی توسط تماس مستقیم با ترشحات حیوانات مبتلا یا غیرمستقیم با مصرف مواد غذایی آلوده مثل شیر پاستوریزه نشده، محصولات لبنی و محصولات گوشتی نیم پز قابل انتقال می‌باشد. این عفونت همچنین ممکن است از طریق پوست خراش داده شده، ملتحمه چشم یا استنشاق ذرات معلق در هوا رخ دهد. پخش مستقیم بیماری از شخصی به شخص دیگر خیلی نادر است، با این حال انتقال جنسی گزارش شده است. مادران از طریق شیر دادن عفونت را به نوزادان خود انتقال می‌دهند.

علائم بالینی بیماری

بیماری تب مالت می‌تواند به صورت اشکال حاد، تحت حاد یا مزمن با دوره کمون از ۱ تا ۳ هفته تا چند ماه روی دهد. عفونت‌های ناشی از *B.melitensis* در طبیعت می‌تواند بسیار پاتوژنیک باشد که معمولاً حاد بوده (کمتر

از ۲ ماه) و عفونت ناشی از سایر گونه‌ها ممکن است تحت حاد (۲ تا ۱۲ ماه) یا مزمن باشد (بیشتر از ۱۲ ماه). علائم و نشانه‌های بالینی اختصاصی تب مالت در انسان گزارش نشده است، با این وجود بیماران ممکن است به طور اولیه تب مواج با منشأ ناشناخته همراه با علائم و نشانه‌های متعدد در مراحل بعدی مثل بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، درد مفصل، درد در قسمت تحتانی کمر، سردرد، خستگی، بی‌قراری، درد عضلانی، عرق شبانه و کاهش وزن داشته باشند. سقط جنین نیز در سه ماهه اول و دوم بارداری در زنان باردار گزارش شده است. تب مالت انسانی طیف وسیعی از تظاهرات بالینی را بر اساس محل عفونت و اندام درگیر شده نشان می‌دهد. از جمله تظاهرات بالینی تب مالت انسانی کم خونی و انعقاد درون رگی منتشر (DIC)، آندوکاردیت، هپاتومگالی، واسکولیت، لکوپنی، آبسه کبدی، لنفادنوپاتی، مننژیت، نفریت، نوریت اپتیک، آبسه طحالی، اسپلنومگالی اسپوندیلیت، ترومبوسیتوپنی را می‌توان نام برد.

تشخیص بیماری

به علت وجود طیف وسیعی از تظاهرات بالینی و عدم وجود علائم بالینی اختصاصی، تشخیص اولیه تب مالت انسانی مشکل است بنابراین تشخیص آزمایشگاهی همزمان با تاریخچه بیماری و علائم بالینی صورت می‌پذیرد.

تاریخچه بیماری و علائم بالینی

تاریخچه تماس بیماران با حیوانات و علائم بالینی مثل تب مواج در تشخیص اولیه تب مالت انسانی بسیار کمک کننده است. در صورتی که علائم اختصاصی موجود نباشد، بیماری توسط پزشکان یا تشخیص داده نمی‌شود و یا اشتباه تشخیص داده می‌شود، در چنین مواردی تشخیص آزمایشگاهی مهم است.

روش‌های تشخیص آزمایشگاهی تب مالت جداسازی و تشخیص باکتریایی

جداسازی و شناسایی عامل عفونت هنوز به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص قطعی بیماری در نظر گرفته شده است. گونه‌های بروسلا می‌توانند از خون،

از عصاره‌های سلول کامل شامل لیپوپلی ساکارید صاف (S-LPS) به عنوان جزء اصلی تهیه می‌شود، با این وجود در نتیجه واکنش متقاطع با سایر باکتری‌ها مثل یرسینیا آنتروکولیتیکا O:9، سالمونلا اوربانا گروپ N، ویبریو کلرا، E.coli:O157 و سایر باکتری‌ها، ویژگی این روش از حد پایینی برخوردار است. تشخیص آزمایشگاهی بروسلاکانیس به علت عدم وجود S-LPS ممکن نیست زیرا این گونه دارای کلنی‌های خشن است. این تست‌ها سریع و دارای ریسک پایینی از نظر کسب عفونت در آزمایشگاه بوده و بسیار حساس تر از روش‌های کشت هستند.

□ انواع تست‌های سرولوژیکی برای تشخیص تب مالت انسانی

۱- تست آگلوتیناسیون سرمی

• تست Rose Bengal به طور وسیعی در نواحی آندمیک برای غربالگری سریع جمعیت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

• Coombs, s تست آگلوتیناسیون دیگری است که در موارد مزمن و عود کننده، جایی که نتیجه تست آگلوتیناسیون سرمی منفی یا مشکوک است انجام می‌شود.

• Brucellacapt یک تست آگلوتیناسیون به دام اندازی ایمنی یک مرحله ای است که برای شناسایی آنتی‌بادی‌های توتال علیه بروسلا استفاده می‌شود و به عنوان یک جانشین مناسب برای تست Coombs, s پیشنهاد می‌شود. این تست می‌تواند در هر مرحله از بیماری استفاده شود و تیتراهای آنتی بادی در موارد عود کننده به کندی کاهش یافته ولی در موارد درمان آنتی بیوتیکی موفقیت آمیز به سرعت کاهش می‌یابند.

۲- Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA)

در این روش آنتی بادی‌های موجود در نمونه‌های مورد آزمایش را با استفاده از گیرنده‌های سلول باکتریایی یا آنتی گلوبولین نشان دار شده با ایزوتوپ‌ها، فلوروکروم‌ها یا آنزیم‌ها به عنوان مولکول‌های نشانگر مورد شناسایی قرار می‌دهند. این روش در سال ۱۹۹۸ توسط Shamady و Wright به عنوان گزینه قابل قبول به جای کشت خون

مغزاستخوان، بافت‌ها و مایعات بدن جدا شوند ولی با این وجود جداسازی باکتری بستگی به مرحله بیماری، نوع نمونه‌های اخذ شده و روش‌های کشت مورد استفاده دارد. جداسازی باکتری از مغز استخوان نسبت به خون در هر مرحله بیماری بسیار حساس می‌باشد ولی به علت دردناک بودن روش اخذ نمونه فقط در شرایط خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. بلاد آگار، شکلات آگار، تریپتیکاز سوی آگار و سرم دکستروز آگار برای کشت باکتری مورد استفاده قرار می‌گیرند. بعضی سویه‌ها ممکن است برای رشد بهتر نیاز به سرم گاو یا اسب داشته باشند. محیط‌های کشت انتخابی مثل Ferrell s و Medium می‌تواند برای نمونه‌های آلوده بافتی مورد استفاده قرار بگیرند.

پلیت‌های تلقیح شده با نمونه‌های بیماران در دمای ۳۷-۳۵ درجه سانتیگراد با اتمسفر حاوی ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن برای ۳ تا ۵ روز انکوبه می‌شوند، با این حال پلیت‌ها تا ۴ هفته قبل از اعلام نتیجه منفی به علت ماهیت مشکل پسند بودن باکتری مورد نظارت دقیق و بازبینی قرار می‌گیرند. کلنی‌های سویه‌های صاف بروسلا به صورت کشیده، محدب، شفاف، بدون پیگمان و بدون همولیز با اندازه ۰/۵ الی ۱ میلی متر در پلیت‌های آگار ظاهر می‌شوند و به صورت میکروسکوپی به صورت کوکوباسیل‌های گرم منفی شبیه شن ریز و از نظر بیوشیمیایی با خصوصیات مثل اکسیداز مثبت و اوره آز مثبت مورد شناسایی و تشخیص قرار می‌گیرند. مورفولوژی کلونی‌های بروسلاکانیس خشن است و به صورت تیره، مایل به رنگ زرد و مات ظاهر می‌شود. روش‌های کشت به خاطر رشد آهسته و حساسیت پایین، از اهمیت پایینی برخوردار هستند. نمونه‌ها باید با احتیاط مناسب و مقتضی در ایمنی زیستی سطح ۲ جمع آوری و دستکاری شوند، در حالیکه کشت‌ها باید در زیست ایمنی سطح ۳ آزمایشگاه مورد بررسی قرار بگیرند.

□ تشخیص سرولوژیکی

اساس تست‌های سرولوژیکی اندازه گیری‌های غیر مستقیم عفونت از طریق تعیین تیتراهای بالای آنتی‌بادی‌های اختصاصی است. آنتی ژن مورد استفاده برای تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های ناشی از بروسلا

ماکروفاژها باشد و لذا Real-time PCR در این گونه موارد بر سایر روش‌های PCR ترجیح داده می‌شود.

□ درمان بیماری تب مالت

تب مالت در انسان با درمان آنتی میکروبی مناسب در طول یک مرحله معین قابل درمان است. بسیاری از عوامل ضد میکروبی مثل داکسی سایکلین، ریفامپین، جنتامایسین، تریمتوپریم، سولفامتوکسازول، استرپتومایسین، تتراسایکلین، کینولون‌ها علیه تب مالت انسانی مؤثر هستند ولی معمولاً ترکیبی از آنتی بیوتیک‌ها برای جلوگیری از شکست درمانی و سرعت بالای عود بیماری توصیه می‌شود.

۱- رژیم‌های درمانی برای بزرگسالان

۱-۱- داکسی سایکلین، ریفامپین

داکسی سایکلین ۱۰۰ میلی گرم به مدت ۶ هفته + ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ میلی گرم به مدت ۶ هفته طبق نظر W.H.O

۱-۲- جنتامایسین، ریفامپین

جنتامایسین 2mg/kg در هر ۸ ساعت داخل وریدی یا داخل عضلانی به مدت ۷ روز + ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ میلی گرم به مدت ۶ هفته طبق نظر Solera و همکاران در سال ۱۹۹۷

۱-۳- سیپروفلوکساسین، ریفامپین

سیپروفلوکساسین ۱ گرم به مدت ۳۰ روز + ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ میلی گرم به مدت ۳۰ روز طبق نظر Agalar و همکاران در سال ۱۹۹۹

۲- درمان تب مالت در کودکان

تب مالت در کودکان با داکسی سایکلین 4mg/kg در هر روز + ریفامپین 10mg/kg در هر روز به صورت خوراکی و برای مدت ۶ هفته به طور موفقیت آمیزی درمان می‌شود.

۳- درمان تب مالت در دوران بارداری

ریفامپین به تنهایی یا در ترکیب با تری متوپریم سولفامتوکسازول داروی مطمئن و بی ضرری برای درمان بیماری تب مالت در دوران بارداری می‌باشد با این وجود

برای تشخیص بیماری تب مالت معرفی و به کار گرفته شده است.

۳- Lateral flow assay

در این روش که در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار توسط Kim و همکاران انجام شد، مهره‌های رنگی کونژوگه شده با یک رآژین برای شناسایی آنتی بادی‌های متصل شده به یک آنتی ژن حساس شده با مواد ایمنی در روی یک غشاء سلولزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ظاهر شدن یک نوار رنگی قابل مشاهده نشانگر واکنش مثبت است. انجام این روش‌ها آسان بوده و برای تشخیص سریع بیماری به ویژه در نواحی آندمیک جایی که امکانات آزمایشگاهی آن ضعیف است، مناسب می‌باشد.

۴- علاوه بر روش‌های فوق روش‌های متنوع دیگری برای تشخیص سرولوژیکی تب مالت توسط Nielsen و Yu در سال ۲۰۱۰ مورد استفاده قرار گرفته‌اند که عبارت‌اند از:

- سنجش پولاریزاسیون فلورسانس (FPA= fluorescence polarization assay)
- سنجش ایمونولوژیکی فلورسانس با استفاده از تکنیک به دام اندازی و شست و شو
- سنجش‌های chemi-luminescence

□ تشخیص مولکولی

واکنش زنجیره ای پلیمرز و سنجش‌های متنوع بر اساس آن مثل Real-time PCR Genus specific، Species-specific PCR، Bruce-ladder PCR و غیره برای شناسایی DNA بروسلا از نمونه‌های بالینی و کشت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش‌ها توسط Queipo و همکاران در سال ۲۰۰۸ مورد استفاده قرار گرفته‌اند و روش‌های سریعی هستند و می‌توانند روی هر نمونه بالینی حتی به مقدار کم انجام شوند، روش‌های مولکولی بسیار حساس تر از کشت‌های خون بوده و نسبت به تست‌های سرولوژیکی خیلی اختصاصی تر هستند، با این وجود DNA بروسلا در اکثر بیماران در مرحله درمان و حتی بعد از درمان بیماری به صورت قابل تشخیص باقی می‌ماند که نشان دهنده فرم مزمن یا عود کننده تب مالت می‌باشد، این امر ممکن است به علت بقاء و پایداری باکتری‌ها در



انتخاب ترکیب ضد میکروبی و دوام درمان ضد میکروبی باید بر اساس محل بیماری و شرایط قابل تحمل انجام گیرد. البته موارد ارزیابی پاسخ به درمان باید با استفاده از تست‌های سرولوژیکی مناسب دنبال شود.

□ کنترل بیماری

کنترل بیماری تب مالت انسانی به طور عمده به ریشه کنی بیماری در حیوانات، دستورات بهداشتی برای پیشگیری از پخش عفونت و حرارت دادن مؤثر لبنیات و محصولات گوشتی بستگی دارد. وقتی که بیماری در انسان رخ می‌دهد تشخیص مرحله ابتدایی و درمان ضد میکروبی مناسب تنها راهکار برای پیشگیری از بیماری‌های شدید در بیماران است. برای کنترل مؤثر تب مالت در انسان مراحل زیر لازم است:

- نظارت و بازبینی مؤثر برای شناسایی عفونت
- پیشگیری از انتقال بیماری به حیوانات سالم
- ریشه کنی مخزن یا حذف منبع عفونت
- واکسیناسیون گوساله‌ها و بزغاله‌ها

واکسن زنده ضعیف شده دارای سویه ۱۹ بروسلا آبورتوس به طور عمده در گاوها استفاده می‌شود. این واکسن فقط در گوساله‌های ۴ تا ۹ ماهه مورد استفاده قرار می‌گیرد. سویه RB51 به عنوان سویه واکسن در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. سویه REV-1 از بروسلا ملی تنسیس به عنوان واکسن برای کنترل بیماری در گوسفندها و بزها مورد استفاده قرار می‌گیرد، با این وجود این سویه درجه قابل ملاحظه‌ای از ویرولانسی را نشان می‌دهد و ممکن است عامل سقط جنین در حیوانات آبستن باشد. واکسن‌ها در انسان‌ها به علت تأثیر محدود و واکنش‌های بالینی مخاطره آمیز مورد استفاده واقع نشده‌اند، با این حال طبق تحقیق Seleem و همکاران در سال ۲۰۱۰ در شوروی و چین تلاش‌هایی برای این منظور در دست اقدام است. در کشورهایی که تب مالت در آن‌ها وجود ندارد باید قوانین سخت برای واردات حیوانات و محصولات آن‌ها به کار گرفته شود و این واردات فقط به صورت سفارشی آن هم از کشورهای بدون شیوع تب مالت انجام پذیرد.



References

- 1- Aher AS, Londhe SP, Bannalika AS, Mhase PP Dighe VD (2011) Detection of brucellosis in occupationally exposed humans by molecular and serological techniques. *Indian J Comp Microbiol. Immunol infect Dis*, 32, 36-40.
- 2- Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R (1999) Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(8):535-538
- 3- Arroyo Carrera I, Lopez Rodriguez MJ, Sapina AM Lopez Lafuente A, Sacristan AR (2006) Probable transmission of brucellosis by breast milk. *J Trop Pediatr* 52(5):380-381.
- 4- Casanova A, Ariza J, Rubio M, Masuet C, Diaz R (2009) Brucellacapt versus classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis. *Clin Vaccine Immunol* 16(6):844-851.
- 5- Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L (1986) An evaluation of diagnostic methods for brucellosis the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 153(1):122-125.
- 6- Boyle SM, Sriranganathan N (2010) Brucellosis -A re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 140(3 4):392-398.
- 7- Shamahy HA, Wright SG (1998) Enzyme-linked immunosorbent assay for *Brucella* antigen detection in human sera. *J Med Microbiol* 47(2):169-172.
- 8- Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A (1997) Recognition and optimum treatment of brucellosis *Drugs* 53(2):245-256.
- 9- Sprague LD, Al Dahouk S, Neubauer H (2012) A review on camel brucellosis: a zoonosis sustained by ignorance and indifference. *Pathog Glob Health* 106(3):144-149.
- 10- Upadhyay SR, Singh R, Chandra D, Singh KP, Rathore BS (2007) Seroprevalence of bovine brucellosis in Uttar Pradesh. *J Immunol Immunopathol* 9:58-60.
- 11- Yohannes M, Gill JP (2011) Seroepidemiological survey of human brucellosis in and around Ludhiana, India. *Emerg Health Threats J* 4:10 Brucellosis. *Ind J Med Microbiol* 25(3):188-202.
- 12- Nielsen K, Yu WL (2010) Serological diagnosis of brucellosis. *Contributions, Sec Biol Med Sci MASA* 31(1):65-89.
- 13- Hari Mohan, Subhash Kharb: Human brucellosis: A silent but dreadful disease. *Journal of Innovative Biology*, 1(1):163-167, 2014.
- 14- Noviello S, Gallo R, Kelly M, Limberger RJ, De (Angelis K, Cain L, Wallace B, Dumas N (2004) Laboratory-acquired brucellosis. *Emerg Infect Dis* 10(10):1848-1850.
- 15- Ozbay K, Inanmis RA (2006) Successful treatment of brucellosis in a twin pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 33(1):61-62.
- 16- L, Tsianos EV (2006) The new global map of human brucellosis. *Lancet infect Dis* 6(2):91-99.
- 17- Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Bravo MJ Garcia-Ordenez MA, Morata P (2008) Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive serologically positive and active human brucellosis *Clin Microbiol Infect* 14(12):1128-1134.
- 18- Kato Y, Masuda G, Itoda I, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M (2007) Brucellosis in a returned traveller and his wife: probable person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *J Travel Med* 14(5):343-345.
- 19- 5 (Khan MY, Mah MW, Memish ZA (2001) Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 32(8): 1172-1177.
- 20- Kim J, Lee Y, Han M, Bae D, Jung S, Oh J, Ha GW, Cho BK (2007) Evaluation of immunochromatographic assay for serodiagnosis of *Brucella canis*. *J Vet Med Sci* 69(11): 1103-1107.
- 21- Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV Gobbur RH, Peerapur BV (2004) Childhood brucellosis - a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 50(3):153-15.