

بررسی میزان عود بروسلوز و کارآیی رژیم‌های درمانی مختلف در بیماران بستری شده در بیمارستان‌های شهر همدان

مسعود حاجیا Ph.D. و فریبا کرامت M.D.

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی همدان - دانشکده پزشکی - گروه میکروبیشناسی و بیمارستان سینا -
گروه عفونی - همدان - ایران

خلاصه

بروسلوز بیماری مشترک انسان و دام (زئونوز) است، که در بسیاری از نقاط دنیا مشاهده می‌شود. عامل بیماری یک ارگانیزم داخل سلولی به نام بروسلا می‌باشد که قادر است ارگان‌های مختلف بدن را مورد حمله قرار دهد و سبب تظاهرات بالینی وسیع گردد. درمان بروسلوز بایستی به‌طور مؤثر بتواند بیماری را کنترل نموده، از عوارض بعدی و عود آن جلوگیری نماید. با توجه به‌داخل سلولی بودن، ارگانیزم عامل بیماری، گاهی از تأثیر دارو مخفی مانده و پس از مدتی سبب بروز مجدد علائم بالینی در فرد می‌گردند. در مطالعه حاضر کارآیی رژیم‌های درمانی مختلف در توانایی حذف عفونت و جلوگیری از عود مجدد بیماری مورد مقایسه قرار گرفت.

در این تحقیق که سه سال به‌طول انجامید، کلیه بیماران بستری شده در بیمارستان‌های آموزشی شهر همدان که مبتلا به بروسلوز بوده‌اند مورد مطالعه قرار گرفته و عود مجدد بیماری در آنان بررسی شد. تشخیص بروسلوز در بیمارانی که وارد مطالعه شدند بر پایه بروز مجدد علائم بیماری پس از چند هفته تا دو سال بعد از بهبودی اولیه و همچنین وجود نتایج مثبت آزمایشگاهی بوده است.

از مجموع ۵۴۲ بیمار مبتلا به بروسلوز تنها ۳۶ مورد عود بیماری مشاهده شد که حدود ۶/۶۴٪ جمعیت بیماران می‌باشد. رژیم‌های درمانی سه دارویی در ۲۲ بیمار تجویز شده بود که تنها در ۱ مورد (۴/۵۴٪) عود بیماری مشاهده گردید. در ۹۵/۳۸٪ بیماران مورد بررسی از رژیم‌های دو دارویی استفاده گردید. نتایج نشان داد، رژیم درمانی استرپتومایسین - داکسی‌سیکلین با بیشترین میزان موارد عود بیماری همراه است (۸/۳۳٪) و رژیم درمانی ریفامپین و کوتریموکسازول موفق‌تر از سایر روش‌های دو دارویی است. به‌طوری‌که تنها در ۴/۷۸٪ موارد عود بیماری مشاهده می‌گردد.

این تحقیق نمایان‌گر آن است که نه تنها میزان کلی عود در مقایسه با سایر گزارشات ارایه شده قابل قبول بوده بلکه روش درمانی ریفامپین - کوتریموکسازول تقریباً موفق‌تر از بقیه می‌باشد و رژیم‌های سه دارویی در مقایسه با این روش در جلوگیری از بروز مجدد بروسلوز در بیماران از مزیت محسوسی برخوردار نیست.

واژه‌های کلیدی: بروسلوز، عود، رژیم‌های دارویی

مقدمه

بیماری بروسلوز هنوز در کشور ما از اهمیت بهداشتی و اقتصادی مهمی برخوردار می‌باشد [۲، ۱]. این بیماری به‌عنوان یک گرفتاری شغلی شناخته شده و توسط گروهی از گونه‌های بروسلا از دام‌ها و فرآورده‌های دامی آلوده به انسان منتقل می‌گردد. بروسلا اصولاً انگل درون سلولی بوده و قادر است به مکانیسم دفاعی میزبان هجوم برده و سبب ناخوشی و عواقب طولانی مدت و عودکننده گردد. از طرفی با توجه به آن که بروسلا سبب یک عفونت سیستمیک می‌گردد و می‌تواند هر بافتی را در بدن مورد حمله قرار دهد، لذا به‌واسطه طیف وسیع تظاهرات کلینیکی ممکن است با هر عفونت دیگر و یا حتی بیماری‌های غیرعفونی اشتباه گردد [۳].

براساس گزارشات موجود، احتمال جداسازی ارگانیزم در خون، بیش از ۵۰٪ می‌باشد [۴]. متأسفانه آمار جمع‌آوری شده از مبتلایان به بروسلوز بستری شده در بیمارستان‌های همدان مؤید آن است که تنها ۲/۰۵٪ از بیماران، واجد کشت مثبت می‌باشند [۵]. لذا به‌واسطه کارایی پایین کشت که در اثر عوامل گوناگونی می‌باشد، تشخیص اغلب برپایه تست‌های سرولوژیکی که اصولاً به‌عنوان روش‌های تشخیصی غیراختصاصی شناخته می‌شوند، استوار گردیده است.

عدم برخورداری از روش‌های تشخیصی مطمئن و همچنین باقی‌ماندن ارگانیزم در بدن، سبب گردیده است که پس از بهبودی و انجام دوره درمان، در برخی از مبتلایان بیماری مجدداً عود نماید. گزارشات مؤید آن است که، از چند هفته پس از اتمام درمان تا حتی دو سال پس از آن، ممکن است بروسلوز مجدداً عود نماید. در بررسی‌های اخیر نشان داده شده است که احتمال عود بروسلوز در گروه‌های اجتماعی از ۴/۵ تا ۶۶٪ متفاوت است [۶]. در مطالعه دیگری نشان داده شده است که از ۱۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوز پس از اتمام درمان در ۱۱ مورد عود بیماری مشاهده شده است [۷]. معمولاً بیماران مبتلا به بروسلوز حاد واجد تیترا مناسبی از آنتی‌بادی خواهند بود که تا مدت‌ها در سرم باقیمانده و سبب مصنوعیت نسبی افراد می‌گردد. البته باید توجه داشت که ارگانیزم اصولاً یک پارازیت داخل سلولی است. از

این‌رو، برخی از باکتری‌ها ممکن است بتوانند از دسترسی آنتی‌بیوتیک‌ها مخفی بمانند.

از آنجایی که هدف اصلی درمان بروسلوز علاوه به برطرف‌نمودن علائم و کاهش عوارض، جلوگیری از عود مجدد آن نیز می‌باشد، تشخیص صحیح باعث موفقیت درمان و حذف ارگانیزم می‌گردد [۸]. بر همین اساس در درمان بروسلوز توصیه می‌گردد که جهت آنتی‌بیوتیک‌تراپی حتماً از رژیم‌های دو دارویی استفاده شود. در حال حاضر درصد عود در رژیم درمانی تتراسیکلین و استرپتومایسین در حدود ۱۰٪ و در رژیم درمانی داکسی‌سیکلین و ریفامپین در حدود ۸/۴٪ می‌باشد [۹]. البته در مطالعه‌ای که در اسپانیا صورت گرفته، میزان عود در افراد تحت درمان با داکسی‌سیکلین و ریفامپین به میزان ۱۴/۴٪ و در داکسی‌سیکلین و استرپتومایسین ۵/۹٪ گزارش شده است [۱۰]. در این تحقیق کوشش شده است که علاوه بر مشخص‌نمودن میزان عود بیماری در جمعیت مورد مطالعه، کارایی رژیم‌های درمانی به‌کار گرفته شده نیز بررسی گردد.

مواد و روش‌ها

معیارهای در نظر گرفته شده برای عود بروسلوز

معیارهایی که برای تأیید عود بیماری در نظر گرفته شد، عبارت بودند از: تأیید ابتلای قبلی بروسلوز، تحت درمان قرار گرفتن بیمار با رژیم درمانی بروسلوز، بهبودی پس از درمان و نهایتاً بروز مجدد علائم بروسلوز که از چند هفته پس از بهبود بیماری اولیه شروع و تا دو سال پس از آن همراه با تأیید نتایج آزمایشگاهی بررسی شدند [۳].

معیارهای تشخیص آزمایشگاهی

گزارش مثبت کشت میکروبی منبی بر جدا شدن ارگانیزم، یا وجود تیترا ۱/۸۰ رایت، تیترا ۱/۴۰ 2ME و یا ۱/۱۶۰ کومبس‌رایت. به‌عنوان نتیجه مثبت آزمایشات استفاده گردید [۳].

نوع مطالعه، حجم نمونه و جمعیت مورد بررسی

این بررسی به‌صورت توصیفی-مقطعی انجام شد. کلیه بیماران مبتلا به بروسلوز، در طی سه سال که بالغ بر ۵۴۲ مورد بود، وارد مطالعه شدند. هر بیمار به‌مدت دو سال پس از ابتلای اولیه از نظر

در این بررسی از مجموع ۵۴۲ بیمار بروسلوزی جمعاً تعداد ۵۱۷ بیمار به صورت دو دارویی با رژیم‌های درمانی متفاوت درمان شده بودند. لذا، میزان عود بروسلوز در رژیم‌های گوناگون متفاوت بود. در رژیم کوتریموکسازول - ریفامپین ۴/۷۸٪، در رژیم داکسی‌سیکلین و ریفامپین ۶/۷۸٪، در رژیم کوتریموکسازول و جنتامایسین ۶/۴۵٪، در رژیم کوتریموکسازول - داکسی‌سیکلین ۶/۸۹٪ و نهایتاً در رژیم درمانی استرپتومایسین و داکسی‌سیکلین میزان عود بیماری ۸/۳۳٪ بود (جدول ۲).

جدول ۲: فراوانی رژیم‌های درمانی بکارگرفته شده در جمعیت مورد مطالعه

فرآوانی مطلق موارد عود	فرآوانی مطلق جمعیت تحت درمان	رژیم درمانی
رژیم درمانی یک دارویی		
۱ (۲۳/۳۳٪)	۳	یک دارویی
رژیم درمانی دو دارویی		
۹ (۴/۷۸٪)	۱۸۸	کوتری موکسازول و ریفامپین
۱۵ (۶/۷۸٪)	۲۲۱	ریفامپین و داکسی‌سیکلین
۲ (۶/۴۵٪)	۳۱	کوتری موکسازول و جنتامایسین
۲ (۶/۸۹٪)	۲۹	کوتری موکسازول و داکسی‌سیکلین
۴ (۸/۳۳٪)	۴۸	داکسی‌سیکلین و استرپتومایسین
رژیم درمانی سه دارویی		
۱ (۴/۵۴٪)	۲۲	سه دارویی
۳۶ (۶/۶۴٪)	۵۴۲	کل

نتایج نشان داد، سطح معنی‌داری (P value) کوتریموکسازول - ریفامپین با سایر رژیم‌های دو دارویی بزرگتر از ۰/۰۵ است. بنابراین با سایر رژیم‌های دو دارویی اختلاف معنی‌دار بین آنها وجود دارد (جدول ۳). همچنین مقایسه میزان عود درمانی کوتریموکسازول - ریفامپین و رژیم‌های سه دارویی مشخص نمود که اختلاف معنی‌داری بین این دو وجود ندارد (P value = 0.95).

رژیم‌های سه دارویی P = ریفامپین-کوتریموکسازول Ho: ۱

عود مجدد مورد مطالعه قرار گرفت. برخی از مراجعین که به صورت سرپایی درمان شده‌اند از مطالعه حذف گردیدند.

روش جمع‌آوری و آنالیز اطلاعات

جهت جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز با استفاده از پرسشنامه‌ای که شامل ۳۵ سوال بود به بایگانی بیمارستان رجوع شده و اطلاعات مورد نیاز جمع‌آوری گردید. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم افزار S plus (نسخه ۲۰۰۰) مورد آنالیز قرار گرفت.

رژیم‌های درمانی مورد استفاده

رژیم‌های درمانی و مدت درمان برای بیماران براساس منابع علمی موجود انتخاب گردید [۳]. عوامل مؤثر در انتخاب نوع رژیم ترجیحی شرایط بیمار، مقتضیات و نیز شرایط دارویی استان بوده است. رژیم‌های به کار گرفته شده عبارت بودند از:

- ۱- استرپتومایسین + داکسی‌سیکلین
- ۲- کوتری موکسازول + ریفامپین
- ۳- داکسی‌سیکلین + ریفامپین
- ۴- کوتری موکسازول + داکسی‌سیکلین
- ۵- کوتری موکسازول + جنتامایسین

نتایج

از مجموع ۵۴۲ بیماری که احتمال عود بروسلوز در آنها مورد بررسی قرار گرفت، تنها در ۳۶ مورد عود بیماری وجود داشته است. فراوانی مواردی که به عنوان عود بیماری شناسایی شده بودند، در سال‌های مختلف، متفاوت بود (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی بیماران و عود بیماری از بدو ورود بیماران به مطالعه (سال ۱۳۷۳) تا دو سال پس از ورود آخرین بیماران

سال‌های مطالعه	فراوانی مطلق کل جمعیت	فراوانی مطلق موارد عود
سال اول	۱۷۲	-
سال دوم	۱۸۲	۵
سال سوم	۱۸۸	۱۷
پیگیری در سال ۱۳۷۷	-	۶
پیگیری در سال ۱۳۷۸	-	۸
کل	۵۴۲	۳۶

جدول ۳: فراوانی رژیم های درمانی بکارگرفته شده در جمعیت مورد مطالعه

فراوانی مطلق موارد عود	فراوانی مطلق جمعیت تحت درمان	رژیم درمانی
رژیم یک دارویی		
۱(۰.۳۳/۳۳)	۳	یک دارویی
رژیم دو دارویی		
		دو دارویی
۹(۰.۴/۷۸)	۱۸۸	کوتری موکسازول و ریفامپین
۱۵(۰.۶/۷۸)	۲۲۱	ریفامپین و داکسی سیکلین
۲(۰.۶/۴۵)	۳۱	کوتریموکسازول و جنتامایسین
۲(۰.۶/۸۹)	۲۹	کوتریموکسازول و داکسی سیکلین
۴(۰.۸/۳۳)	۴۸	داکسی سیکلین و استرپتومایسین
رژیم سه دارویی		
۱(۰.۴/۵۴)	۲۲	سه دارویی
۳۶(۰.۶/۶۴)	۵۴۲	کل

فراوانی سنی عود بروسولوز در جمعیت مورد مطالعه

چنانچه در جدول ۴ نشان داده شده است،

جدول ۴: فراوانی بیماری در گروه های سنی مختلف

سن	فراوانی مطلق جمعیت مورد مطالعه	فراوانی مطلق موارد عود
۱-۲۰	۱۸۸	۸(۰.۴/۲۵)
۲۱-۴۰	۱۲۷	۱۲(۰.۹/۴۴)
۴۱-۶۰	۱۴۴	۶(۰.۴/۱۶)
۶۱-۸۰	۷۸	۹(۰.۱۱/۵۳)
بالای ۸۰ سال	۵	۱(۰.۲۰)
کل	۵۴۲	۳۶(۰.۶/۶۴)

فراوانی بیماری بروسولوز در جمعیت مورد مطالعه با فراوانی عود بیماری در گروه های سنی مختلف، متفاوت بود. در حالی که بیماران ۱-۲۰ سال فراوان ترین گروه سنی را تشکیل می دادند، فراوانی میزان عود در بیماران بالای ۶۰ سال بیش از سایر گروه های مذکور بوده است (P value = 0.97).

فراوانی عود بیماری در جمعیت روستایی و شهری جمعیت روستایی و شهری بستری شده با فراوانی عود این دو جمعیت مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصله مؤید آن است که با وجود جمعیت بالای روستایی بستری شده در طی سال های مورد مطالعه، میزان عود بیماری در افراد روستایی و شهری تقریباً یکی می باشد. از مجموع ۳۶۸ بیمار روستایی مبتلا به بروسولوز میزان عود ۲۴ مورد بود که در حدود ۶/۵۲٪ می گردد. از طرفی میزان بازگشت بیماری در ۱۷۴ بیمار مراجعه کننده از شهر همدان ۱۲ مورد بود که در حدود ۶/۸۹٪ می گردد (P value=0.87).

بحث

در بررسی حاضر مشخص گردید که در ۵۴۲ بیمار مورد مطالعه، میزان کلی عود ۶/۶۴٪ بوده است. از آنجا که یکی از اهداف رژیم های آنتی بیوتیکی که در درمان بیماران بروسولوزی استفاده می شود، میزان موفقیت این روش ها در جلوگیری از عود بیماری است. با توجه به گزارشات منتشره می توان نتیجه گیری نمود که میزان عود بیماری در مجموع قابل قبول می باشد. براساس نتایج به دست آمده در این تحقیق رژیم درمانی ریفامپین - کوتریموکسازول و روش های درمانی سه دارویی از همه موفق تر بوده است. در افرادی که با این دو روش تحت درمان قرار گرفته اند، میزان عود به ترتیب ۴/۷۸٪ و ۴/۴۵٪ بوده است که اختلاف معنی داری بین این دو روش مشاهده نمی گردد (P value=0.95). رژیم های دو دارویی داکسی سیکلین - ریفامپین و ریفامپین - کوتریموکسازول به ترتیب در ۲۲۱ و ۱۸۸ مورد استفاده شده است که بیش از سایر رژیم های درمانی بوده است و معادل ۲۸/۹۲٪ و ۳۴/۶۸٪ کل موارد را تشکیل می دهد ولی میزان عود مشاهده شده در روش داکسی سیکلین - ریفامپین بیش از کوتریموکسازول - ریفامپین بوده است و با دو رژیم کوتریموکسازول - جنتامایسین و کوتری موکسازول - داکسی سیکلین تقریباً یکسان بوده است. در بررسی هایی که اخیراً توسط Solera و همکاران صورت گرفته [۱۱]، مؤید آن است که

۳ Ho: P = شهری = روستایی

۲ Ho: P = بالای ۶۰ سال = زیر بیست سال

بروسلوز در افراد با ازدیاد سن افزایش می‌یابد که می‌تواند به معنی به‌کارگیری روش‌های ویژه برای گروه‌های سنی بالا باشد. نکته دیگری که براساس این تحقیق می‌توان نتیجه‌گیری نمود، آن است که عدم وجود اختلاف در میزان عود بروسلوز در بیماران روستایی و ساکنین شهری می‌تواند به معنی مؤثر بودن امکانات خدمات درمانی برای ساکنین روستا باشد (P value = 0.95).

تشکر و سپاسگزاری

به این وسیله از آقایان جواهری‌همت و حیاتی دانشجویان رشته پزشکی به‌واسطه کمک در تهیه اطلاعات لازم و همچنین از آقای مهندس سعید امیری که در محاسبات آماری ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

منابع

1- Beheshti S, Rezaian GR, Aghasadeghi K, et al(2001). Brucellosis in Iran: The fars province experience. *Med J Islamic Republic of Iran*; 13(2); 67 - 71.

۲- منصوری فیض‌اله، افشاریان ماندانا و حاتمی حسین(۱۳۷۹). بررسی اپیدمیولوژی، بالینی و تشخیصی بیماران مبتلا به بروسلوز در سالمندان بستری در بیمارستان سینا کرمانشاه. بهبود، سال چهارم، شماره سوم صفحه: ۵۱ - ۴۴.

3-Young EJ(2000). Brucell species. In *Principles and Practice infectious of disease*, 5th edition. Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Churchill Livingstone, P: 2424- 2434.

4- Corbel MJ(1997). Recent advances in Brucellosis. *J Med Microbiol*; 46: 101- 103.

۵- حاجیا مسعود، قجری علی(۱۳۸۰). مروری بر تازه‌های بروسلوزیس.، مجله علمی خبری دانشکده بهداشت، صفحه: ۴۰.

6- Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al(1998). Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect*; 36(1): 85 - 92.

7- Moreno SM, Esquerdo GL, Gonzalez CP, et al(1992). Brucellosis Treatment: the diagnosis of recurrences. *Med Clin*; 99(1): 13 - 16.

رژیم درمانی ریفامپین - کوتریموکسازول مناسب‌ترین روش درمانی برای افراد بالاتر از ۸ سال است. البته اخیراً روش درمانی داکسی‌سیکلین - افلوکساسین نیز مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۲] که از حساسیت مشابه با روش داکسی‌سیکلین - ریفامپین برخوردار می‌باشد. در سایر گزارشات تأکید بر این بوده که در صورت تجویز داکسی‌سیکلین به مدت ۴۵ روز بجای ۳۰ روز میزان عود کمتر خواهد بود [۱۳]. به‌کارگیری روش‌های دیگر نظیر آزیترومایسین - جنتامایسین نیز با موفقیت مطلوبی همراه نبوده است [۱۴]. نتایج حاصله از فراوانی بیماری و بروز مجدد آن در گروه‌های سنی مختلف مؤید این مطلب می‌باشد که میزان عود از الگوی مشابهی نظیر ابتلاء اولیه به بروسلوز تبعیت نمی‌کند، ولی احتمال بروز

8- Solera J(2000). Treatment of human brucellosis. *J Med Liban*; 48(4): 255 - 63.

9-Hall WH(1990). Modern chemotherapy for Brucellosis in humans. *RevInfect Dis*; 12(6): 1060 - 99.

10- Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al(1992). Treatment of humen brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med*; 117(1): 25 - 30.

11- Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A(1997). Recognition and optimum treatment of Brucellosis. *Drugs*; 53(2): 245- 56.

12- Saltoglu N, Tasova Y, Inal AS, et al(2002). Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus ifampicin plus quinoloe in treatment of brucellosis. *Saudi Med J*; 23(8): 921 - 4.

13- Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al(1997). Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamycine. *Antimicrob. Agents Chemother*; 4(7): 1621 - 2.

14- Solera J, Beato JT, Martinez-Alfaro E, et al(2001). Azitromycin and gentamycin therapy for treatment of humans with brocellosis. *Clin Inf Dis*; 32(3): 506 - 9.