

## بررسی اعضای خانواده و اطرافیان بیماران مبتلا به تب مالت

### به روش الایزا و کشف موارد بیماری در اطرافیان

دکتر زهره امین‌زاده<sup>۱\*</sup>، بابک فرمی<sup>۲</sup>، دکتر مسین افهوان زنجانی<sup>۳</sup>، دکتر فرشید علیاری<sup>۴</sup>

دکتر زیور بیاتی<sup>۵</sup>، دکتر فاطمه نهایی<sup>۵</sup>، دکتر جمال میرزایی<sup>۶</sup>

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. مربی، گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری
۴. پاتولوژیست
۵. پزشک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. دستیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### چکیده

**سابقه و هدف:** ابتلا به بروسلوز حاد در میان اعضای خانواده بیماران مبتلا به بروسلوز گزارش شده است. این مطالعه به منظور بررسی اعضای خانواده و اطرافیان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد به روش بیماریابی، و شناخت موارد جدید و ناشناخته بیماری در آنها انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش توصیفی، با تکنیک مصاحبه- مشاهده‌ای و بر روی اطرافیان و اعضای خانواده بیماران مبتلا به بروسلوز حاد در استان‌های تهران و لرستان در سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۷ انجام پذیرفت. از بیماران و اطرافیان وی، ۵ میلی‌لیتر خون وریدی اخذ و نمونه‌ها با استفاده از کیت‌های الایزا (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA) از نظر بروسلوز بررسی شدند

**یافته‌ها:** ۳۶ بیمار مبتلا به بروسلوز با میانگین تعداد اطرافیان در تماس  $4 \pm 2$  و ۱۱۷ نفر از اطرافیان آنان (۵۹ مرد و ۵۸ زن) بررسی شدند. تیترهای مثبت آنتی‌بادی‌های سرمی IgM، IgA و IgG، به ترتیب در ۷ (۶٪)، ۲۵ (۲۱/۵٪) و ۳۱ (۲۶/۵٪) نفر از اطرافیان بیماران به دست آمد. میزان شیوع مثبت‌بودن حضور آنتی‌بادی در سرم اطرافیان بیماران، ۳۴/۲٪ (۴۰ نفر) بود. ۳۸ نفر از اطرافیان (۳۲/۵٪)، علائم بالینی مختلفی نشان دادند. در بین ۴۰ نفر از اطرافیان با سرم مثبت، ۱۴ نفر (۳۵٪) شکایت بالینی داشته ولی در مقابل از بین ۷۷ نفر از اطرافیان سرم منفی، ۲۴ نفر (۳۱٪) شکایت بالینی داشتند. رابطه معنی‌دار آماری بین مثبت‌بودن حضور آنتی‌بادی در سرم افراد فوق با شکایت بالینی وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای سرولوژی مثبت و افراد علامت‌دار در میان اطرافیان بیماران مبتلا به بروسلوز در این مطالعه، به نظر می‌رسد اعضای خانواده بیماران مبتلا به بروسلوز، تنها گروه پرخطر نبوده و بیماریابی در سایر اطرافیان بیماران منجمله همکاران آنان نیز ضروری است.

**واژگان کلیدی:** بروسلوز، بروسلوز، الایزا، اعضای خانواده، همکاران، بیماریابی، تشخیص، ایران

#### مقدمه

بروسلوز یک بیماری با درگیری چند ارگانی بوده، با علائم بالینی بسیار متنوع خود را نشان داده و با انجام آزمایش‌ها تشخیص داده می‌شود (۱). بروسلوز اصولاً از دام از طریق تماس مستقیم با حیوان و یا محصولات دامی آلوده به ویژه

لبنیات و نیز از طریق استنشاق میکروارگانیسم به انسان منتقل می‌شود و منجر به بیماری حاد و اغلب راجعه یا مزمن می‌گردد (۲). از بروسلوز در بیوتروریسم در شکل استنشاقی استفاده می‌شود (۳). ابتلا به بروسلوز حاد در اعضای خانواده بیماران گزارش شده (۴) و فاصله زمانی بین ظهور بیماری در یک فرد با تظاهر آن در عضو دیگر خانواده بین ۱ تا ۱۱۵ روز متفاوت بوده و به طور میانگین ۳۳/۸ روز بوده است (۵). افراد با سرولوژی مثبت در میان ۱۵٪ افراد خانواده بیماران مبتلا

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره امین‌زاده؛ تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، بخش بیماری‌های عفونی؛ پست الکترونیک: zohrehaminzadeh@yahoo.com

## یافته‌ها

۳۶ نفر به عنوان بیمار مبتلا به بروسلوز (index cases) که شامل ۲۱ نفر (۵۸٪) مرد و ۱۵ نفر (۴۲٪) زن با میانگین سنی  $41/14 \pm 18/13$  سال بودند وارد طرح شدند. میانگین تعداد اطرافیان در تماس با این بیماران (contact cases)،  $4 \pm 2$  نفر بود. وجود علائم بالینی در بیماران در زمان اجرای این تحقیق به صورت زیر بود:

وجود تب (۲۹ نفر، ۸۱٪)، درد استخوانی (۳۰ نفر، ۸۳٪) و آرترالژی (۲۶ نفر، ۷۲٪).

سابقه اپیدمیولوژیکی تماس با بروسلا در افراد به شرح زیر بود: نوشیدن شیر غیرپاستوریزه در ۲۵ نفر (۶۹٪)، کار در دامداری و دامپروری (۲۵ نفر، ۶۹٪) و حضور در زمان زایمان حیوان (۱۸ نفر، ۵۰٪).

۲۳ نفر (۶۴٪) از بیماران مبتلا به بروسلوز، با ۴ نفر یا بیشتر از گروه contact case در تماس بودند. میانگین سطح سرمی آنتی‌بادی در بیماران، در مورد آنتی‌بادی IgM،  $10/8 \pm 20/52$ ؛ در مورد IgG،  $87/37 \pm 69$ ؛ و در مورد IgA،  $90/8 \pm 65$  بود. تیتراهای مثبت IgG، IgM و IgA به ترتیب در ۸ (۲۲٪)، ۲۷ (۷۵٪) و ۲۴ (۶۶٪) از بیماران گزارش گردید. یک رابطه معنی‌دار آماری بین مثبت بودن تیترا IgA با مثبت شدن تیترا IgG در گروه بیماران وجود داشت ( $p < 0/05$ )، در این تحقیق، ۱۱۷ نفر از اطرافیان در تماس شامل ۵۹ مرد (۵۰٪) و ۵۸ زن (۴۹٪) بیماریابی شدند. میانگین سنی ایشان  $25/8 \pm 17/1$  سال بود. تب در ۳۲ نفر (۲۷٪)، درد استخوانی در ۳۳ نفر (۲۸٪) و درد مفاصل در ۳۸ نفر (۳۲٪) وجود داشت. سابقه اپیدمیولوژی مثبت در ایشان به شرح زیر بود:

نوشیدن شیر غیر پاستوریزه در ۹۹ نفر (۸۴٪)، خوردن پنیر غیر پاستوریزه در ۱۰۳ نفر (۸۸٪)، مصرف پنیر تازه در ۹۲ نفر (۷۸٪)، کار در دامداری و دامپروری در ۶۹ نفر (۵۹٪)، شرکت در زایمان دام در ۴۱ نفر (۳۵٪). میانگین سطح سرمی آنتی‌بادی در اطرافیان در تماس با بیماران عبارت بود از: آنتی‌بادی IgM،  $4/08 \pm 7/1$ ؛ آنتی‌بادی IgG،  $31/87 \pm 60/3$ ؛ و آنتی‌بادی IgA،  $29/78 \pm 69/16$ .

تیترا مثبت IgG، IgM و IgA به ترتیب در ۷ (۶٪)، ۲۵ (۲۱٪) و ۳۱ (۲۶٪) نفر از اطرافیان بیماران به دست آمد.

۳۸ نفر (۳۲٪) از اطرافیان بیماران، علائم بالینی مختلفی را ذکر می‌کردند. از ۴۰ نفر از اطرافیان با سرولوژی مثبت، ۱۴ نفر (۳۵٪) یک یا چند علامت بالینی نیز داشتند؛ در حالی که در میان ۷۷ نفر از اطرافیان با سرولوژی منفی، ۲۴ نفر (۳۱٪)

شناخته شده‌اند که ۷۴٪ آنها علامت‌دار بوده‌اند (۶). آزمون الایزا در تشخیص تب مالت سریع، حساس و اختصاصی بوده و می‌تواند با بررسی مجموعه‌ای از ایمونوگلوبولین‌ها، تب مالت حاد و مزمن را از هم افتراق داده و برای بیماریابی در سطح گسترده مفید باشد و به همین دلیل به عنوان روش انتخابی در تشخیص سرولوژی تب مالت در نظر گرفته می‌شود (۸ و ۷). این مطالعه به منظور بررسی اعضای خانواده و اطرافیان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد به روش بیماریابی، و شناخت موارد جدید و ناشناخته بیماری در ایشان انجام پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق توصیفی با تکنیک مصاحبه‌ای - مشاهده‌ای انجام شد و بر روی اطرافیان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد در دو استان تهران و لرستان در سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۷ انجام پذیرفت.

بیمار (index case) به فردی که علائم بالینی بروسلوز و سابقه مثبت تماس اپیدمیولوژیکی با بروسلا را داشته و آزمایش‌های انجام‌شده در وی، بیماری را تأیید کرده‌اند، اطلاق گردید. آزمایش تشخیصی شامل تیترا سرمی  $\frac{1}{160}$  یا بیشتر آزمون رایت (standard agglutination test) و یا تیترا رایت افزایش‌یافته به همراه علائم بالینی مطابق با تب مالت بود.

اطرافیان در تماس (contact cases)، به افرادی که با بیمار در یک خانه زندگی می‌کردند، یا به همکاران وی در دامداری، کشتارگاه و یا مزرعه، اطلاق گردید.

بعد از توضیح نحوه اجرای طرح به بیماران و اطرافیان و کسب رضایت ایشان، ۵ میلی‌لیتر خون از بیماران و اطرافیان در تماس با بیمار اخذ شد و در ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌های تحقیق نگهداری شد. همه سرم‌ها از نظر حضور آنتی‌بادی‌های IgG، IgM و IgA، با استفاده از کیت‌های الایزا تب مالت (کمپانی IBL، ساخت آلمان) مورد سنجش قرار گرفتند. سطح آنتی‌بادی (IgG، IgM و IgA) در حد ۱۱ واحد بین‌الملل (IU) یا بیشتر، به عنوان نتیجه مثبت و سطح IU ۸ و کمتر، به عنوان نتیجه منفی و سطوح آنتی‌بادی بین IU ۸ تا ۱۱ به عنوان حد وسط در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با بهره‌گیری از آزمون‌های آمار توصیفی و مجذور کای، و استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۱/۵ انجام شد. مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵، معنی‌دار در نظر گرفته شد. سرولوژی مثبت بر اساس مثبت بودن یکی از اجزای الایزا (IgA، IgG، IgM) در نظر گرفته شد.

حاضر ۳۵٪ از اطرافیان با سرولوژی مثبت، شکایت بالینی نیز داشتند. در تحقیق حاضر، مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه، و شغل و کار در دامداری و دامپروری به عنوان یک عامل خطر در گروه بیماران و همچنین در گروه اطرافیان وجود داشت که نشان می‌دهد اعضای خانواده، تنها گروه در معرض خطر بیماری نیستند و بیماریابی دیگر اطرافیان راه مؤثری در جهت تشخیص سایر افراد در معرض خطر فراهم می‌کند. همانند تحقیق حاضر، Abramson (۱۱) و همکارانش نشان دادند که بیماریابی در بین جمعیت در معرض خطر قادر به شناخت تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به بروسوز می‌باشد که این نتیجه از مطالعات Almuneef (۶)، Mendoza-Nunez (۱۰)، Mishal (۱۲)، Issa (۱۳)، Hartigan (۱۴) و Corbell (۱۵) نیز به دست آمده است.

### نتیجه‌گیری

میزان بالای شیوع سرولوژی مثبت (۳۴/۲٪) و افراد علامت‌دار (۳۵٪) در میان اطرافیان بیماران مبتلا به بروسوز نشان می‌دهد که بیماریابی جمعیت پرخطر می‌تواند منجر به شناسایی تعداد بیشتری بیمار مبتلا به تب مالت شود؛ چرا که انسان از طریق تماس با حیوانات یا فرآورده‌های حیوانی آلوده به باکتری بروسلا، به بیماری تب مالت مبتلا می‌شود. به نظر می‌رسد که اعضای خانواده بیمار مبتلا به بروسوز، تنها گروه پرخطر نبوده و بیماریابی در سایر اطرافیان بیمار منجمله همکاران وی نیز ضروری است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه، حاصل اجرای طرح تحقیقاتی مصوب با شماره ثبت ۱۴۷۶ می‌باشد. نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و همچنین مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه به دلیل تصویب و تأمین هزینه‌های اجرای این طرح تحقیقاتی، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

یک تا چند علامت بالینی را ذکر می‌کردند. رابطه معنی‌دار آماری بین مثبت‌بودن سرولوژی اطرافیان با وجود علامت یا شکایت بالینی مشاهده نگردید. توزیع اطرافیان بر اساس وجود علامت و تیتراژ مثبت الایزا در جدول ۱ نشان داده شده است. بین مثبت‌بودن تیتراژ IgA با مثبت‌بودن تیتراژ IgG در اطرافیان، رابطه معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p < 0.001$ ). بین مثبت‌بودن تیتراژ IgM با وجود علائم و شکایات بالینی در اطرافیان نیز به لحاظ آماری رابطه معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0.001$ )؛ ولی بین سابقه اپیدمیولوژی تماس با بروسلا با مثبت‌شدن آزمون الایزا در اطرافیان رابطه معنی‌دار آماری وجود نداشت. بین مثبت‌شدن تیتراژ IgM، IgG و IgA در گروه "بیماران" با گروه "اطرافیان"، رابطه معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p < 0.001$ ). همچنین بین مصرف پنیر تازه در گروه بیماران با مصرف آن در گروه اطرافیان به لحاظ آماری رابطه معنی‌دار وجود داشت ( $p < 0.005$ ).

جدول ۱- توزیع اطرافیان بیماران مبتلا به بروسوز، بر اساس علائم بالینی و تیتراژ مثبت الایزا در سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۷

علائم بالینی	تیتراژ سرمی مثبت			جمع
	IgA	IgG	IgM	
دارد	۹	۱۱	۲	۲۲
ندارد	۱۶	۲۰	۵	۴۱
جمع	۲۵	۳۱	۷	۶۳

### بحث

در این پژوهش، ۱۱۷ نفر از اطرافیان بیماران مبتلا به بروسوز، در بیماریابی شرکت داشتند. میزان شیوع سرولوژی مثبت در اطرافیان، ۳۴/۲٪ (۴۰ نفر) بود. این میزان مشابه با شیوع سرمی (۵۰/۹٪) مطالعه Mendoza-Nunez بوده (۱۰) ولی بیشتر از نتایج مطالعات Alsubaie (۴)، Almuneef (۶) و Sharifi-Mood (۹) که به ترتیب ۱۹٪، ۱۳٪ و ۲۰٪ گزارش شده، می‌باشد. این افزایش شیوع سرولوژی مثبت در مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل انجام بیماریابی در همکاران و سایر اطرافیان علاوه بر اعضای خانواده قابل توجه باشد. علامت‌دار بودن اعضای خانواده با سرولوژی مثبت به میزان ۷۸٪ (۴)، ۷۴٪ (۶) و ۶۱٪ (۹) در مطالعات گزارش شده و در مطالعه

## REFERENCES

- Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21(2):283-9.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91-9.
- Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Brucella as a biological weapon. Cell Mol Life Sci 2006;63:2229-36.

4. Alsubaie S, Almuneef M, Alshaalan M, Balkhy H, Albanyan E, Alola S, et al. Acute brucellosis in Saudi families: Relationship between brucella serology and clinical symptoms. *Int J Infect Dis* 2005;9:218-24.
5. Gotuzzo E, Carrillo C, Seas C, Guerra J, Maguina C. Epidemiological and clinical features of brucellosis in 39 family groups. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7(10):519-24.
6. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Alotaibi B, Algoda S, Abbas M, et al. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol Infect* 2004;132(3):533-40.
7. Araj GF, Lulu AR, Mustafa MY, Khateeb MI. Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. *J Hyg* 1986;97(3):457-69.
8. Irmak H, Buzgan T, Evirgen O, Akdeniz H, Demiroz AP, Abdoel TH, et al. Use of the Brucella IgM and IgG flow assays in the serodiagnosis of human brucellosis in an area endemic for brucellosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(6):688-94.
9. Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Screening of the family members of patients with acute brucellosis in Southeast Iran. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(2):176-7.
10. Mendoza-Núñez M, Mulder M, Franco MP, Maas KS, Castañeda ML, Bonifacio N, et al. Brucellosis in household members of Brucella patients residing in a large urban setting in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78(4):595-8.
11. Abramson O, Block C, Rosenvasser Z, Dagan R. Detection and treatment of brucellosis by screening a population at risk. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(6):434-8.
12. Mishal J, Ben-Israel N, Levin Y, Sherf S, Jafari J, Embon E, Sherer Y. Brucellosis outbreak: analysis of risk factors and serologic screening. *Int J Mol Med* 1999;4(6):655-8.
13. Issa H, Jamal M. Brucellosis in children in south Jordan. *WHO East Mediterr Health J* 1999;5:895-902.
14. Hartigan P. Human brucellosis: epidemiology and clinical manifestations. *Ir Vet J* 1997;50:179-80.
15. Corbell JM. Brucellosis: epidemiology and prevalence worldwide. In: Young EJ, Corbell JM, eds. *Brucellosis: clinical and laboratory aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989. p.26-37.