

ارزیابی کودکان مبتلا به تب مالت در دو مرکز طبی کودکان تهران و بیمارستان کودکان امیرکلا بابل از سال ۱۳۷۴ تا ۱۳۷۸

رحیم سوادکوهی (M.D.) * احمد سیادتی (M.D.) ** اسماعیل ذوقی (Ph.D.) ***

چکیده

سابقه و هدف : تب مالت بیماری عفونی ناشی از باکتری‌های بروسلا در حیوان و انسان و یکی از بیماری‌های اندمیک در ایران می‌باشد که سبب علایم گوناگون و عوارض خطیری چون مننژیت، آندوکاردیت، نفریت و پان‌سیتوپنی به خصوص در کودکان می‌گردد. با توجه به شیوع بیماری در ایران و به خصوص در منطقه ما، مطالعه‌ای از نقطه نظر علایم بالینی، روش‌های تشخیص آزمایشگاهی و راه درمانی مناسب، در کودکان زیر ۱۲ سال صورت گرفت.

مواد و روش‌ها : این مطالعه توصیفی (Case series) بر پایه اطلاعاتی که از ۱۱۶ بیمار بستری دارای علایم بالینی و کشت خون مثبت در محیط اختصاصی یا سرولوژی مثبت به صورت سرشماری در دو مرکز طبی کودکان تهران و امیرکلا بابل جمع‌آوری شد، انجام پذیرفت.

یافته‌ها : در این مطالعه ۹۳ درصد بیماران سن کمتر یا مساوی ده سال داشتند. نسبت بیماران مذکر به مؤنث ۱/۶ برابر بود. تب در ۹۷ درصد بیماران وجود داشته و در ۷۲ درصد بیماران درد زانو مشاهده شد. پنجاه و شش درصد بیماران سابقه مصرف لینیات راداشتند. ESR در ۹۶ درصد بیماران کمتر از ۵۰ واحد بود و ۹۶ درصد بیماران با رژیم درمانی کوتریموکسازول (۶ هفته) و جنتامایسین (۲ هفته) بهبود یافتند.

استنتاج : براساس نتایج حاصله، این بیماری در سنین زیر ده سال شایع بوده و پسران بیشتر از دختران مبتلا می‌شوند. تب و درد زانو جزء شایعترین علایم بیماری بوده و بیش از نیمی از بیماران سابقه مصرف مواد لبنی را داشتند. بر همین اساس در بیماران با علایم فوق و سابقه مصرف مواد لبنی، در صورت پایین بودن ESR باید تب مالت جزء تشخیص‌های افتراقی قرار گیرد. به طور کلی بیماران مورد مطالعه با رژیم درمانی کوتریموکسازول و جنتامایسین پاسخ مناسب داشتند.

واژه‌های کلیدی : تب مالت، کودکان، درمان

مقدمه

معمول به وسیله سقط جنین، باقیماندن جفت در رحم، اختلال باروری، اورکیت و اپیدیدیمیت در میزبان اصلی

تب مالت بیماری عفونی نسبتاً شایع ناشی از باکتری‌های بروسلا در حیوان و انسان می‌باشد که به‌طور

* فوق تخصص عفونی اطفال - استادیار دانشگاه علوم پزشکی بابل

** محقق و عضو هیأت علمی انستیتو رازی

*** بابل - بیمارستان امیرکلا - دپارتمان اطفال

** استاد بیماری‌های عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران

نمود(۱۳،۱۲،۱). با توجه به افزایش موارد بیماری در کودکان، عدم وجود نشانه‌های اختصاصی جهت تشخیص و شباهت بالینی بیماری با بیماری‌های دیگر، هدف مطالعه بررسی چگونگی تظاهرات بالینی بیماری و تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک افراد، نوع درمان و چگونگی پاسخ به درمان در ۱۰۰ کودک کمتر از ۱۲ سال مبتلا به تب مالت می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی (Case series) می‌باشد که بر پایه اطلاعات ۱۱۶ بیمار بستری دارای علایم بالینی و کشت خون مثبت در محیط اختصاصی کاستانیدا یا سرولوژی مثبت در مرکز طبی کودکان تهران و بیمارستان امیرکلا بابل طی سال‌های ۷۴ الی ۷۸ انجام گرفت.

نمونه‌های خون بیماران براساس شرایط استاندارد بلافاصله بعد از تهیه تحت بررسی کشت و سرولوژی در آزمایشگاه قرار گرفتند. جهت انجام کشت خون از ۷ تا ۱۰ میلی‌لیتر خون سه بار در ۲۴ ساعت اول در محیط اختصاصی کاستانیدا استفاده شده است و طی ۳ تا ۶ هفته قرائت گردید.

برای آزمایش سرولوژی رایت از آنتی ژن سویه ۱۹ یا ۹۹ بروسلا ابورتوس (تهیه شده از انستیتو حصارک رازی و پاستور) استفاده شده است و تا تیتراقت $\frac{1}{16}$ نیز تست انجام شد. جهت انجام 2ME به نمونه‌های تست رایت ماده 2ME اضافه و نتایج مجدداً خوانده شده است و به عنوان تیتراقت 2ME گزارش گردید. در تمام بیماران شمارش کامل گلبول‌ها، پلاکت‌ها و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز خون (ESR) انجام شد. تیتراقت رایت مساوی $\frac{1}{8}$ و 2ME مساوی $\frac{1}{4}$ (وجود بیماری) به عنوان مثبت قلمداد شده‌اند. تمام بیماران با رژیم استاندارد کوتریموکسازول با دوز ۱۰mg/kg/day هر ۱۲ ساعت

حیوانی، تب و لرز، تعریق، درد مفاصل، سردرد، دردهای عمومی و عوارض مهمی چون مننژیت، آندوکاردیت، نفریت و پان‌سیتوپنی به‌خصوص در کودکان مشخص می‌گردد(۴،۳،۲،۱).

شایعترین راه انتقال بیماری، مصرف مواد لبنی آلوده یا استنشاق آئروسول آلوده در محیط‌های دامی و کشتارگاه‌ها می‌باشد ولی می‌تواند از طریق جفت به جنین در زمان حاملگی، فرآورده‌های خونی، شیر مادر، پیوند اعضا و مغز استخوان و سوزن هنگام تزریق واکسن بروسلا نیز انتقال یابد(۵).

گرچه به عنوان بیماری شغلی بیشتر موارد بیماری در گروه‌های خاص مثل دامداران و پرسنل کشتارگاه دیده می‌شود ولی موارد بیماری در کودکان در سال‌های اخیر رو به افزایش بوده لذا آشنایی و آگاهی بیشتر راجع به طیف بیماری و تشخیص و درمان آن در کودکان ضروری به نظر می‌رسد(۶،۷).

علایم و نشانه‌های بیماری بسیار متنوع و غیراختصاصی و شامل تب، لرز، تعریق زیاد و گاهی بسیار بدبو، سستی و ضعف، رخوت، افسردگی، درد نقاط مختلف بدن، تهوع، استفراغ، یبوست، درد شکم با / یا بدون بزرگی طحال، بزرگی کبد و غدد لنفاوی و یا گاهی به شکل درگیری دستگاه‌ها و اعضاء مختلف بدن به‌صورت ایزوله مثل مننژیت، آنسفالیت، نفریت، آندوکاردیت، اسپوندیلیت و غیره ظاهر می‌نماید. لذا در تشخیص افتراقی تعداد زیادی از بیماری‌های دیگر مطرح می‌گردد.

اساس تشخیص بیماری و عفونت، با توجه به نشانه‌های فوق و براساس شواهد اپیدمیولوژیک بیماری، جداسازی باکتری از خون یا مایعات و نمونه‌های بدن یا آزمایشات سرولوژیکی است(۱،۷،۸،۹،۱۰).

با تشخیص و درمان به هنگام بیماری می‌توان از عوارض متعدد بیماری در نقاط مختلف بدن جلوگیری

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی کودکان زیر ۱۲ سال مبتلا به تب مالت در مرکز طبی کودکان تهران و بیمارستان کودکان امیرکلا بابل طی سال‌های ۷۴ لغایت ۷۸

ماه	سن	فراوانی (درصد)
ماه ۶-۰		۴(۴)
ماه ۲۴-۶		۰(۰)
ماه ۶۰-۲۴		۳۱(۳۱)
ماه ۱۴۴-۶۰		۶۵(۶۵)
جمع		۱۰۰(۱۰۰)

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی علائم و نشانه‌ها در کودکان زیر ۱۲ مبتلا به تب مالت در مرکز طبی کودکان تهران و بیمارستان کودکان امیرکلا بابل طی سال‌های ۷۴ لغایت ۷۸

علائم و نشانه	فراوانی (درصد)
تب	۹۷(۹۷)
بی‌اشتهایی	۷۸(۷۸)
درد زانو	۲۰(۲۰)
آرتراژ	۲۵(۲۵)
درد هیپ	۵(۵)
آرتراژ	۱۷(۱۷)
درد مچ پا	۲(۲)
و آرنج	۴(۴)
عرق شبانه	۴۴(۴۴)
لنفادنوپاتی	۶(۶)
هپاتومگالی	۴(۴)
اسپلنومگالی	۲۰(۲۰)

هموگلوبین در ۷۲ درصد بیماران کمتر از ۱۲ گرم در دسی‌لیتر و اغلب نرموکروم و نرموسیت‌ر بوده است. گلبول‌های سفید خون در ۸۸ درصد بیماران بین ۶ تا ۱۰

از تری‌متوپریم، و جنتامایسین با دوز ۵mg/kg/day هر ۸ ساعت تحت درمان قرار گرفتند. در صورت عدم پاسخ به درمان طی ۷ تا ۱۰ روز (عدم قطع تب، اصلاح علائم بالینی) به عنوان مقاوم به درمان قلمداد می‌شدند. بیماران مشکوک به مننژیت، استئومیلیت، آرتريت و غیره در بیمارستان بستری و مابقی به صورت سرپایی تحت درمان قرار گرفتند.

یافته‌ها

اطلاعات به دست آمده از ۱۱۶ بیمار مبتلا به تب مالت زیر ۱۲ سال در دو مرکز ارجاع بیماران مرکز طبی و کودکان امیرکلا بابل به قرار زیر است.

۱۶ بیمار به علت عدم ارجاع حین درمان یا در زمان پیگیری از مطالعه حذف شدند و ۱۰۰ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. نود و سه درصد بیماران سن مساوی یا کمتر از ۱۰ سال داشتند (جدول شماره ۱). نسبت بیماران مذکور به مؤنث ۱/۶ برابر بود. تب، بی‌اشتهایی، خستگی و درد مفاصل، علت اصلی مراجعه بیماران بوده است (جدول شماره ۲).

۵۶ درصد بیماران سابقه مصرف شیر و پنیر تازه محلی و ۴ درصد صرفاً از شیر مادر که مبتلا به تب مالت حاد در زمان شیردهی بوده را داشتند (شیرخواران مبتلا از هیچ نوع شیر دیگری جز شیر مادر استفاده نمی‌کردند). در ۴۰ درصد باقیمانده راه انتقال مشخصی یافت نشد. ۵۰ درصد بیماران علائم بیماری را از یک ماه قبل از تشخیص داشتند.

۲۴ درصد بیماران مبتلا به تب مالت آزمایش رایت $\frac{1}{80}$ و $2ME$ مثبت داشتند. شصت درصد بیماران آزمایش رایت بین $\frac{1}{160}$ تا $\frac{1}{320}$ و $2ME$ مساوی یا بیشتر از $\frac{1}{160}$ بود. شانزده درصد بیماران آزمایش رایت $\frac{1}{640}$ تا $\frac{1}{1280}$ و $2ME$ مثبت داشتند. در کلیه بیماران با کشت خون مثبت آزمایش سرولوژی مثبت بوده است.

۷۲ درصد بیماران ما از درد زانو شکایت داشتند که در ۳۰ درصد آنان به همراه آرتریت بوده است. در سه مطالعه در ایران به طور متوسط ۲۶ درصد بیماران دچار درد زانو و آرتریت بوده‌اند (۱). در مطالعه Galanakis و همکاران (۱۹۹۳) در یونان شایعترین عارضه گرفتاری مفصل زانو به صورت آرترالژی بوده است (۳). در بررسی Gottesman (۱۹۸۸) در فلسطین اشغالی شایعترین مفصل درگیر زانو به صورت آرترالژی بوده است (۸). محتمل‌ترین راه کسب عفونت استفاده از لبنیات آلوده بوده و ۵۶ درصد کودکان سابقه مصرف مواد لبنی محلی نجوشیده را داشتند. در بررسی فیض و همکاران (۱۳۷۵) ۸۰ درصد بیماران مبتلا به تب مالت از طریق شیر یا فرآورده‌های شیر غیرپاستوریزه مبتلا شده‌اند. شصت و نه درصد بیماران در کویت (۱۹۹۶) از طریق استفاده از لبنیات مبتلا شده‌اند (۱). در مطالعه Torre در ایتالیا (۱۹۹۶) بیشترین راه ابتلا به بیماری استفاده از شیر غیرپاستوریزه ذکر شده است (۵) که تقریباً با مطالعه ما مطابقت دارد. اگرچه انتقال از طریق شیر مادر مورد بحث است (۱) ولی در مطالعه ما ۴ درصد موارد انتقال در شیرخواران کمتر از ۴ ماهه‌ای رخ داده که جز شیر مادر از غذای دیگری استفاده نکرده و ظاهراً تماس با حیوان و دام نیز نداشتند ولی مادر آنان مبتلا به بروسلوز حاد بوده است، لذا ظن قوی وجود دارد که کسب عفونت از طریق شیر مادر صورت گرفته باشد.

۱۲ درصد بیماران با علائم دردهای شکمی، تهوع و استفراغ مراجعه کردند. بیست درصد بیماران اسپلنومگالی، ۶ درصد لنفادنوپاتی و ۲ درصد دچار هپاتومگالی بوده‌اند. در بررسی به عمل آمده در عراق (۱۹۹۶) و فیض در تهران (۱۳۷۵) فقط بزرگی غدد لنفاوی با مطالعه ما همخوانی دارد ولی سایر موارد

هزار در میلی متر مکعب متغیر بود. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز خون (ESR) در ۹۶ درصد بیماران کمتر از ۵۰ واحد در ساعت اول بود. شصت و شش درصد بیماران کشت خون مثبت داشتند.

با شروع درمان تب بیماران طی ۴ تا ۷ روز قطع شد و کبد و طحال در عرض ۳ تا ۴ هفته به اندازه طبیعی رسیدند. بی‌اشتهایی، احساس کسالت و درد مفاصل از روز هفتم به بعد تدریجاً بهبود یافتند. با رژیم درمانی کوتریموکسازول و جنتامایسین طی پیگیری هر سه ماه به مدت یکسال (چهار با در سال) عود وجود نداشت (تکرار علائم بالینی و کشت خون مثبت به عنوان عود تعریف شد).

بحث

براساس نتایج تحقیق، ۹۳ درصد کودکان مبتلا سن کمتر از ۱۰ سال داشتند که در بررسی به عمل آمده در تهران (۱۳۷۵) رقم فوق ۷۸ درصد بوده است. در پژوهشی که در بخش اطفال یک بیمارستان عمومی در کویت انجام شد، ۵۷ درصد موارد بیماری در کودکان کمتر از ۱۴ سال بوده است و طبق نظر محققان، کودکان فعالتر در مخاطره بیشتری از تماس با منشأ عفونت قرار دارند (۱۲). براساس مطالعه ما نسبت بیماران مذکر به مؤنث ۱/۶ برابر بود. در تحقیقی در تهران نسبت مذکر به مؤنث ۱/۱ برابر بود (۱) و در مطالعه‌ای در کاشان این نسبت ۳/۴ برابر بود (۱۲) که این اختلاف نسبت شاید به علت در نظر نگرفتن سن در مطالعه کاشان باشد.

تب به عنوان شایعترین شکایت بیماران در ۹۷ درصد بیماران وجود داشته است. در مطالعه Gottesman و همکاران (۱۹۸۸) در ۹۱ درصد بیماران دچار تب بوده‌اند (۸). در مطالعه ذوقی و همکاران (۱۹۷۵) ۱۰۰ درصد بیماران تب‌دار بوده‌اند (۱).

که با درمان ۶ هفته‌ای با آموکسی‌سیلین و دو هفته‌ای با جنتامایسین بهبود یافتند. طی پیگیری هر سه ماه یک بار به مدت یک سال عود وجود نداشت.

راجع به درمان تب مالت با داروهای بتالاکتام خصوصاً آموکسی‌سیلین و سفالوسپورین I و II، حتی در صورت حساسیت *In vitro* به دلیل ذات داخل سلولی بودن باکتری توصیه نمی‌گردند ولی چهار بیمار در مطالعه فوق پس از پدیده مقاومت اولیه به رژیم درمانی کلاسیک، به آموکسی‌سیلین و جنتامایسین پاسخ بالینی مثبت داده و طی یک سال نیز عود نداشتند که می‌تواند ناشی از اثر مثبت جنتامایسین به تنهایی یا کنترل خودبه‌خودی بیماری توسط سیستم دفاعی بدن، یا اثر مثبت درمانی آموکسی‌سیلین به همراه جنتامایسین باشد که جهت اثبات آنان نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد.

در نهایت می‌توان گفت بیماری تب مالت از بیماری‌های نسبتاً شایع در کودکان است که علائم اختصاصی ندارد. در بیمارانی که بیش از یک هفته تب بدون کانون معین دارند باید به فکر تب مالت بود و نسبت به تأیید یا رد آن با روش‌های مناسب اقدام نمود تا از عوارض بیماری کاسته شود.

سپاسگزاران

از همکاری صمیمانه خانم مکی سرپرست بخش میکروبیولوژی مرکز طبی کودکان، آقای دکتر نوری رییس آزمایشگاه و بخش سرولوژی بیمارستان امیر کلا بابل قدردانی می‌نمایم.

در پایان از آقای دکتر میربلوکی که در تدوین این مقاله کمال همکاری و راهنمایی را مبذول داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

تفاوت فاحشی در جهت افزایش یا کاهش علائم فوق نشان می‌دهد که شاید به علت نوع میکروارگانیزم، سن بیماران و طول زمان ابتلا به بیماری باشد (۱).

ESR در اغلب بیماران با وجود تب و آرتریت پایین بوده است. در مطالعه ما ۹۶ درصد بیماران ESR کمتر یا مساوی ۵۰ واحد رانشان دادند. مطالعه Galanakis و همکاران (۱۹۹۳) در یونان و کتاب مرجع فیژین تقریباً با مطالعه ما همخوانی دارد (۱۴،۳).

کشت خون در ۶۶ موارد مثبت بوده و کلاً بروسلا ملی تنسیس رشد کرده است. در مطالعه Gottesman در فلسطین اشغالی (۱۹۸۸) و در مطالعه AL-Eissa در عربستان (۱۹۹۵) به ترتیب ۶۱ و ۶۷ درصد کشت خون مثبت بروسلا ملی تنسیس گزارش گردید (۸،۷،۱). در مطالعه ذوقی در تهران (۱۳۷۵) موفقیت کشت خون مثبت بین ۱۷ تا ۸۵/۴ ذکر شد (۱).

آزمایشات سرولوژیک تقریباً در تمام بیماران تحت بررسی ما دارای علائم مثبت بالینی به نفع تب مالت بوده است. در مطالعه Yagupsky (۱۹۹۷) (۱۰) ۹۶/۵ درصد و در مطالعه دیگری (۱۹۹۸) (۱۴) ۹۵ درصد بیماران آزمایش سرولوژی مثبت داشته‌اند.

کلیه بیماران مورد مطالعه ما با رژیم درمانی کوتریموکسازول و جنتامایسین تحت درمان قرار گرفتند. ۹۶ درصد بیماران با این روش درمانی کاملاً بهبود یافتند. تب بین روزهای ۴ تا ۷ بعد از شروع درمان قطع شد و سپس خستگی، بی‌اشتهایی و بی‌حالی برطرف گردید و کبد و طحال طی ۳ تا ۴ هفته تدریجاً به اندازه طبیعی رسیدند. فقط ۴ درصد بیماران ما روز هشتم درمان همچنان تب‌دار بودند که کشت و آنتی‌بیوگرامی که از طریق لیز سلولی صورت گرفت، مقاومت به کوتریموکسازول و حساس به آموکسی‌سیلین گزارش شد

فهرست منابع

۱. ثمر، گیتی؛ نعمتی‌پور، ابراهیم؛ ذوقی، اسماعیل. *بروسلوز انسان و ویژگی‌های آن در ایران*. چاپ اول. ۱۳۷۵، صفحات ۴، ۷، ۱۰، ۲۱۵، ۲۱۷، ۲۲۲.
2. Hendricks MK, Peres EM. Brucellosis in childhood in the Western cape. *S Afr Med J*. 1995 Mar; 85(3): 179-8.
3. Galanakis E. Childhood brucellosis in North-Western Greece. *Eur-J-Pediatric*. 1996 Jan; 155(1): 1-6.
4. Elzouki AV, Akthar M. Brucella-endocarditis associated with glomerulonephritis and renal vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 1996 Dec; 10(6): 748-51.
5. Torre I, Ribera G. A seroepidemiologic survey on brucellosis antibodies in southern Italy. *Infection*. 1997 May-Jun; 25(3): 150-3.
6. Rajapakse CN. Bacterial infection: osteoarthral brucellosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995 Feb; 9(1): 161-77.
7. Al-Elssa YA. Clinical and therapeutic features of childhood neurobrucellosis. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(4): 339-43.
8. Gottesman G. Childhood brucellosis in Israel. *Pediatr Infect Dis*. 1996 Jul; 15(7): 610-5.
9. Yagupsky P. Epidemiology, etiology and clinical features of septic arthritis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 May; 149(5): 537-40.
10. Yagupsky P, Peled N. Isolator microbial tube for detection of brucella melitensis from blood culture. *J Clin Microbiol*. 1997 Jan; 35(6): 1382-4.
11. Solera J. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs*. 1997 Feb; 53(2): 245-56.
۱۲. منیری، رضوان. بررسی سرواپیدمیولوژی تب مالت انسانی در شهرستان کاشان. *فصلنامه علمی پژوهشی فیض*. سال اول، شماره اول، بهار ۱۳۷۶، ص ۳۵-۴۰.
۱۳. ذوقی، ابراهیم. اهمیت بروسلوز در بهداشت عمومی بروسلا و بروسلوزیس در انسان و حیوانات. *اولین کنگره سراسری بروسلوز در ایران*، سال ۱۳۷۱، صفحات ۴-۱۰.
14. Young E. Brucellosis, *Feigin Cherry textbook pediatric infectious diseases*. 4th ed. W.B Saunders Co. 1998: 1417-1421.
15. Casao MA, Leiva J. Anti-Phosphatidyl choline antibodies in patients with brucellosis. *J Med Microbiol*. 1998 Jan; 47(1): 49-54.