

## نامه سردبیر

# ایمنوپاتوژن بروسلاز

محمود پناهی\*

استاد بیماری های عفونی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نوعی مقاومت طبیعی به همراه پروتئین ۱ ماکروفاژ برای بعضی از بروسلاها در بوفالو آبی، در خوک و گاو دیده می شود (Macrophage Protein 1 Natural Resistance-Associated) (ژن Nramp 1) که اول بار در موشها گزارش شد. این مقاومت طبیعی با بروز کنترل رشد بروسلا در درون ماکروفاژها صورت می گیرد که در نام گذاری جدید Slc II al نامیده شد (۴). در ابتلاء به بروسلاز در هفته اول بیماری، ایمنوگلوبولین M و پس از هفته دوم ایمنوگلوبولین G در سرم خون تظاهر می نماید و با بهبودی بیماری تیترا آنتی بادی-ها کاهش پیدا مینماید و پس از ۲-۳ سال غیرقابل اندازه گیری می گردد. بالا بودن مداوم IgG دلیل بر یک عفونت مزمن و یابرجست بیماری است تصاویر پاتولوژیک بروسلاز، با اتیولوژی آن قضاوت می شود به طوریکه عفونت بروسلا سویس غالباً تولید نکروزهای وسیع نسجی و نهایتاً تولید آبسه می شود. عفونت با بروسلا آبورتوس موجب ضایعات گرانولوماتوز نسجی خصوصاً در کبد و طحال می گردد که غیرقابل تشخیص با سارکوئیدوز می باشد. آلودگی با بروسلا ملی تن سیس موجب نکروزهای میکروسکوپی می شود که این نکروزهای نسجی توسط تک سلولیها محاصره می شود و بعضاً عفونت تابلو غیراختصاصی و بیشتر شباهت به ضایعات ویروسی را نمودار می نماید. به طوری که ضایعات کبدی شباهت هپاتیت حاد ویروسی را دارد. و گاهی گرانولوم اپی تلوئیدی در کبد ظاهر می شود. لذا ایمنوپاتولوژی بروسلاها بسته به نوع ارگانسیم با هم تفاوت داشته و بنابراین علایم بالینی، تغییرات آزمایشگاهی و در نتیجه روش درمان آنها تفاوت دارد (۵). در بیماریهای بروسلایی درگیری استخوان و مفاصل در ارتباط با نوع بروسلای موجد بیماری، سن بیمار و

بیماری بروسلاز یا تب مالت یک بیماری مشترک انسان و دام می باشد (زئونوزیس) که شیوع جهانی داشته و در منطقه سفلی مدیترانه، شبه جزیره عربستان، شبه قاره هند، بعضی مناطق آسیای مرکزی، مکزیک و آمریکای مرکزی و جنوبی شیوع بالاتری دارد. شایع ترین نوع بروسلا، بروسلا ملی تن سیس است، که بزغاله، گوسفند و شتر مخزن بیماری است ممکن است گاو هم در بعضی شرایط میزبان تصادفی این بروسلا باشد. بروسلا آبورتوس در گاو، گاو وحشی، بوفالو، شتر و گاوهای پشم دار آسیایی شیوع دارد و بروسلا سویس در خوک اهلی و وحشی مخزن دارد و بالاخره بروسلا Canine در سراسر دنیا در سگ تولید بیماری می نماید. تمام این بروسلاها ممکن است به انسان منتقل شود و تولید بروسلاز مربوطه را نماید. در مناطق آندمیک مثل ایران بروسلاز ممکن است غیر از تماس با حیوان و یا محصولات لبنی و گوشت آنها، از طریق انتقال خون کنترل نشده به انسان منتقل شود (۱، ۲). انواع بروسلاها ارگانسیم داخل سلولی بوده و درون ماکروفاژها، مونوسیتها و در ارگانهای بدن انسان مثل غدد لنفاوی، کبد، طحال و مغز استخوان و در سیستم رتیکولو اندوتلیال جایگزین می شود (۳). پاکسازی بروسلاها در داخل این سلولها بستگی به فعالیت ماکروفاژها و تولید ایمنی سلولی تیپ 1 Th دارد. سایتوکاینهای اصلی ماکروفاژها که اثرات ضد بروسلایی دارد شامل TNF آلفا، TNF گاما، انترلوکین ۱ و انترلوکین ۱۲ می باشد.

\*مشهد- خیابان دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دفتر نشریات علمی -

پژوهشی دانشگاه

email: mjms@mums.ac.ir

تلفن: ۸۵۴۳۲۹۵-۵۱۱-۹۸+

در این شماره مجله مقاله‌ای تحت عنوان نقش سایتوکاین‌ها در عفونت بروسلایی توسط چند تن از همکاران محترم تحریر شده است. گرچه این مقاله تا آنجا که نویسنده اطلاع دارد اولین مقاله‌ای است که در مورد سایتوکاین‌ها در عفونت‌های باکتریال در مجلات فارسی نگاشته شده ولی نکات مهم قابل اشاره و بحث دارد. در مقدمه نقش سایتوکاین TNF آلفا و انترلوکین ۱۰، انترلوکین ۴، انترلوکین ۲ و انترفرون گاما در سرم خون بیماران آزمایش شده و انترلوکین ۲ و ۱۰ در حد طبیعی بوده ولی بقیه متغیرها شامل انترلوکین ۴، انترفرون گاما و TNF آلفا غیرطبیعی بوده‌اند. در مطالعه‌ای که محققین ترک بر سایتوکاین‌های بیماران بروسلوزی انجام دادند انترلوکین‌های ۲R و ۶ و ۸ افزایش نشان می‌دهد ولی میزان TNF آلفا و انترلوکین ۱- بتا بدون تغییر بوده است (۶،۴). در این افزایش انترلوکین ۶ و ۸ و ۲R شدت افزایش بستگی به شدت علائم بیماری داشته است. میزان Nitric Oxide افزایش کمی در بیماران داشته است که این مطلب مؤید عدم بروز شوک سپتیک در بروسلوز می‌باشد (۶). اصولاً در بروسلوز پاسخ ایمنی هومورال (Th2) و ایمنی سلولی (Th1) هر دو می‌باشد. و نسبت سایتوکاین‌های Th1 به سایتوکاین‌های Th2 حساسیت و یا مقاومت فرد را به بروسلوز نشان می‌دهد (۶،۴). Nitric Oxide دارای یک خاصیت آنتی میکروبیال بروسلایی بوده و نقش حیاتی در دفاع میزبان دارد.

در بررسی که همکاران ترک کرده‌اند در بروسلوز حاد افزایش سایتوکاین‌ها بیش از افزایش سایتوکاین‌ها در بروسلوز تحت حاد می‌باشد. در رابطه بانقش درمان در بروسلوز با کنترل وضعیت سایتوکاین‌ها بیماران قبل از درمان و پس از درمان آزمایش سایتوکاین شدند - میزان سایتوکاین‌ها پس از درمان بمراتب کمتر از قبل از درمان بوده است (۶،۵).

کشف سایتوکاین‌های پروانفلاماتوار مثل TNF و انترلوکین ۱- بتا روشن کرد که این پروتین‌ها به تنهایی و یا همراه هم می‌تواند سپسیس شدید و یا شوک سپتیک تولید کند و در خون بسیاری از بیماران با سپسیس شدید مقادیر بالایی از پروتین‌های پروانفلاماتوار پیدا می‌شود. محققین متوجه شدند که نه تنها این پروتین‌ها و نیز پروانفلاماتوارهای مدیاتور نظیر IL-۱۲ و PAF (فاکتور فعال کننده پلاکت‌ها)، بلکه طیف وسیعی از ملکول‌های انفلاماتوار مثل انترلوکین ۴، انترلوکین ۱۰ و انترلوکین IRA

شدت عفونت متفاوت است. به طوری که اسپوندیلیت در افراد مسن‌تر و ساکروایلئیت در بیماران جوان‌تر دیده می‌شود. استئومیلیت و رترال که معمولاً با آبسه‌های پاراورترال و یا اپی دورال تظاهر می‌نماید، این تابلو بیماری نیاز به درمان توأم طبی و جراحی و تخلیه آبسه دارد. در مورد درگیری مفاصل غالباً مفاصل بزرگ که وزن بدن را تحمل می‌کنند مثل رانی لگنی، زانو و مچ پا درگیر هستند.

علاوه بر این موارد فوق، اسپوندیلوآرتریت، بورسیت و تنوسینوویت در جریان بروسلوز گزارش می‌شود. بیماری سل، عفونت‌های استافیلوکوک، بعضی قارچ‌ها تابلو مشابه با ضایعات استخوانی بروسلوز تولید می‌نمایند که تشخیص و تفکیک آنها گاهی بسیار مشکل و کشت خون، کشت مغز استخوان و بیوپسی باز ضایعه استخوانی، تنها راه شناسایی دقیق آنها از همدیگر می‌شود. با عنایت به این که کشور ما یک منطقه آندمی بروسلوز و کشاورزان و دامداران ما غالباً یک تیترا مثبت ضعیف و بعضاً متوسط بروسلوز را دارند در این مواقع مشکل تشخیصی بیشتر می‌شود و با توجه به این که بروسلوز مزمن یک پدیده ناشناخته است و بسیار تحقیق کمی در مورد آن انجام شده، تفکیک این گروه بیماران با بروسلوز مزمن بسیار مشکل و گاهی با ابزار معمولی و بدون کلینیک رفرانس غیرممکن می‌گردد (۶،۵).

تشخیص طلایی بروسلوز کشت مغز استخوان و یا کشت خون است که در مناطق اندمیک مثل ایران باید متداول گردد. در صورت عدم امکان همگانی کشت مغز استخوان و خون، تست دیگری که در مناطق آندمیک می‌توان از آن سود جست Nucleic Acid amplification (NAATS) است.

در هر حال تست‌های سرولوژی آگلوتیناسیون و ایزا به علت اشتراک آنتی ژنی بروسلها بافرانسیسلاتولارن سیس، ویریون‌ها، یرسینیا و سالمونلاها احتمال گزارش مثبت کاذب وجود دارد.

به هر حال تشخیص باکتریولوژیک بروسلوز بر مبنای جدا کردن ارگانسیم از ۱۵٪ تا ۹۰ درصد تغییر می‌نماید. امروزه بیشتر آزمایشگاه‌ها از سیستم Bactec استفاده می‌نمایند که یک سیستم کشت خون خودکار با مانیتورینگ مداوم است. در این سیستم برای جستجوی بروسلها باید با احتیاط پیگیری نمود تا عوامل باکتریال دیگر مثل موراگسلا و یا اوکرو باکتریوم آنتروپی با بروسل اشتباه نشود.

بروسلاها می تواند تغییرات سایتوکاین های پروانفلاماتوار و انفلاماتوار متفاوت داشته باشد (۱۱).

۳. سیر بالینی بروسلاها (نوع مزمن، تحت حاد و حاد) در تغییرات سایتوکاین ها می تواند نقش اساسی داشته باشد و نکته دیگر اینکه نیز آیا بیماران دارو گرفته و بیمارانی که درمان نشده اند در پروتین های انفلاماتوار و پروانفلاماتوار تفاوتی ندارند؟

۴. تصویربرداری ساده از مهره های کمری و ضایعات مفصلی در تشخیص نوع ضایعه مفصلی بسیار کمک کننده می تواند باشد و در همین رابطه بزل مایع نخاعی در درگیری مهره های کمری و تغییرات سیتولوژیک و فاکتورهای التهابی و مقایسه آن با تغییرات التهابی خون بیمار از یافته های مهم این مطالعه می توانست باشد.

۵. بررسی بیماری های مشابه مثل توبرکولوز، عفونت های مزمن استافیلوکوکی و ضایعات آکتینومایکوزیس کمری و احتمالاً همپوشی دوسندرم با هم برای احتمال قوی تر تشخیص سرولوژیک بروسولوز کمک کننده می توانست باشد.

۶. با انجام سی تی اسکن و یا ام آر آی از ضایعات استخوانی از مهره های کمری، ضایعات اسکرویتیک اروزویون و استئوفیت ها به خوبی نشان داده می شد. خصوصاً در اشکال تحت حاد و یا مزمن بروسولوز با ضایعات کمری، سی تی اسکن، میزان انهدام جسم مهره ای، دیسک و تغییرات نسوج نرم اطراف و بروز آبسه های بروسلاهی ساتلیت را و احتمالاً انتشار ضایعه به کانال نخاعی را به خوبی نشان می دهد و نیز ضایعات گرانولاسیون را در صفحات انتهایی استخوان و یا فتق دیسک بین مهره ای را می تواند نشان دهد. هر روندی که موجب نرم شدن استخوان مهره ای شود می تواند زمینه ساز تشکیل ندول Schmorl's Node گردد (استئوپروز، اختلالات متابولیکی پدیده های عفونی و تئوپلازیک) (۱۱).

در ضایعات مهره های کمری و کمردردهای مزمن با ظن بروسولوز که تصویر رادیوگرافیک ضایعات انهدامی و نکروز را نشان دهد و کشت خون منفی گزارش شده بیوپسی ضایعه مهره ای، آزمایش PCR و پاتولوژی یک ضرورت پزشکی است.

و رسپتورهای محلول TNF در خون بیماران با سپتی سمی شدید وجود دارد و از این گروه در جریان سپتی سمی ها، سایتوکاین های آنتی انفلاماتوار خصوصاً انترلوکین ۴ و ۱۰ بیشترین فعالیت را دارند و همچنین پژوهشگران اخیراً روشن کردند که انترلوکین ۶ که یک پروتین پروانفلاماتوار است توسط بسیاری از سلول های بدن در پاسخ به ضایعات سلولی تولید می شود و اپی نفرین موجب ساخت انترلوکین ۶ در بدن می شود به طوری که انفوزیون انترلوکین ۶ مهمترین فعال کننده محور HPA در پاسخ به استرس ها می باشد و کمبود انترلوکین ۶ در موش پاسخ التهابی بدن را در مقابل عفونت های باکتریال از جمله بروسولوز تشدید می نماید. لذا به نظر می رسد انترلوکین ۶ پاسخ سیستمیک مرحله حاد را هدایت و رهبری می نماید (۷).

همان طور که قبلاً ذکر شد IFN گاما یک سایتوکاین Th-1 است که توسط سلول های فعال شده CD4+ و CD8+ نوع T ساخته می شود، نقش اصلی IFN گاما در ایمنی بروسولوز تحریک فعالیت باکتریسیدی در ماکروفاژهای حاوی بروسلا می باشد ولی باید اضافه کرد نقش IFN گاما بسیار عمیق تر از تحریک فعالیت باکتریسیدی آن می باشد و شامل تحریک آنتی ژن سازی از طریق ملکولهای MHC کلاس ۱ و ۲ است. به علاوه نقش IFN گاما در افزایش پرولیفراسیون سلولی و Apoptosis و نیز تحریک و یا اثر مهاری بر تعدادی از فونکسیون های ژنی است که هنوز نقش و فعالیت اصلی این ژن ها روشن نیست (۸-۱۰). در کل نکات قابل تکیه و بحث در مقاله «نقش سایتوکاین ها در عفونت بروسلاهی ...» بدین ترتیب قابل بازگویی می باشد.

۱. برای تشخیص محکم تر یک تیترا بالا رونده آگلوتیناسیون استاندارد لوله ای و یا ترجیحاً کشت خون مغز استخوان و یا کشت سایر نسج ها و یا PCR مبنای قرار داده می شد (۹).

۲. چون بروسلاها دارای انواع مختلف و همان طور که قبلاً اشاره شد با هیستوپاتولوژی و نهایتاً تابلوهای متفاوت بالینی می باشند، احتمالاً هر نوع بروسلا ممکن است تغییرات ایمنوپاتولوژی متفاوت داشته باشد چه در مقالات رفرانس هم همیشه روی یک نوع بروسلا مثل بروسلا آبورتوس و یا بروسلا ملی تن سیس کار و اظهار نظر شده است. لذا گونه های متفاوت

سرولوژی منفی ممکن است داشته باشیم - در کنار تست‌های سرولوژیک آگلوتیناسیون، الایزا، روزبنگال، دومرکاپتواتانول انجام NAATS، و کشت Bactec و داشتن هودهای اختصاصی کشت بروسلا در مراکز دانشگاهی توصیه می‌شود. و نیز تفکیک نوع باکتریال بروسلاها و ضرورت درمان مناسب با هرگونه بروسلا چه از نظر ترکیب داروها و چه از نظر مدت درمان در انسان و تشخیص بروسلاهای دامی و جانشین حیوان بیمار با دام سالم برای روستاییان دامدار و اقدامات ضروری برای دام بیمار توسط مراکز دامپزشکی یک پدیده واجب و ضرورت دیگر است.

چه فقط آزمایش پاتولوژی استخوان و یا PCR می‌تواند راه گشای تشخیص برای بروسلا، آکتیومایکوزیس توبرکولوزیس و ضایعات استافیلوککی باشد. البته گاهی سایر باکتریها و یا متاستازهای استخوانی نیز باید در مظان اتهام قرار گیرند. با توجه به اندمیک بودن بروسلا در کشورمان و با عنایت به آلودگی بالای بروسلا دامی و نیز با توجه به تماس بسیار نزدیک روستاییان ما با دام‌ها و مصرف لبنیات غیرپاستوریزه در روستاها و با عطف این نکته تست‌های سرولوژیک همیشه قاطع عمل نمی‌کنند، خصوصاً در بعضی افراد مثل دیابتیک‌ها تست‌های

### References:

- 1- Samaha H , Romadan M, Khoudair Hossam M. Multicenter Study of Brucellosis in Egypt. Emerg Infect Dis 2008; 14:
- 2- Alnassir W, Michelle.V. Lisgaris. In: Robert A. Salata, Brucellosis e. Medicine From web M.D Feb 3,2009.
- 3- Turatbek B, Kozukeev S, Ayeilat E, Maes M. Favorov. Risk Factors For Brucellosis – Leylek and Kadamjay districts, Bakten oblast Kyrgyzstan jan-Nov 2003 MMWR, April 28, 2006/ 55(Scep.0-1): 31-34.
- 4- Refik M, Mehmet N, Durmaz R, Ersoy Y. Cytokine profile and nitric oxide levels in sera from patients with Brucellosis .Braz J Med Biol Res 2004; 37:20.
- 5- Akbulut H, Celik I, Akbulut A. Cytokine levels in patients with Bucellosis and their Relations with the treatment. Indian J Med Microbiol 2007; 25: 387-390.
- 6- El Saadany S, El-Bassat H, El,Yamany A, Amandary A , Hassan A. Role of T-helper-1 Cytokine and Nitric Oxide production in patients with Acute Brucellosis, Knal a unit of Knowledge 2009.
- 7- Robert S, Munford Anthony F. Suffredini, Sepsis, Sever Sepsis and Septic shock. IN: Gerald, Mandell, John, E Bennett , Dolin R. Infectious diseases, 7<sup>th</sup> ed. 2010. Vol.2.p.987-1006.
- 8- Jinkyung Ko, Fitzpatrick AG, Gary A. Spiltter, Suseptibility of IFN Regulatory factor -1 and IFN consensus sequences sinding protein deficient mice to Brucellosis. J Immunol 2002; 168:2433-2440.
- 9- Al Nakkas A, Mustafa A, Stephen G, Wright. Large scale Evaluation of a single tube nested PCR for the laboratory diagnosis of human brucellosis in Kuwait. Med Microbiol 2005; 727-730.
- 10- Young EJ. Brucella Species. Gerald, Mandell, John, E.Bennett and Raphael Dolin. Infect Dis 2010; 5: 2921-2925.
- 11- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. New Engl J Med 2005;52: 2325-2326.