

بررسی تاثیر تجویز کورتیکواستروئید در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز

افسانه کرمی^۱، احمد رضا مبین^{۱*}، منیژه جزء پناهی^۱، معصومه ساروخانی^۲

۱- استادیار، متخصص عفونی، گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

تاریخ دریافت ۸۹/۱۲/۴، تاریخ پذیرش ۹۰/۵/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: بروسلوز در کشور ما یک بیماری اندمیک می‌باشد و درمان آن به عنوان یک مشکل بهداشتی مطرح است. این مطالعه با هدف ارزیابی تاثیر تجویز استروئید بر روی علائم بیماری افراد مبتلا به بروسلوز حاد، تحت حاد و مزمن طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی کنترل شده تصادفی، تعداد ۴۸ بیمار مبتلا به بروسلوز به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۳۰ نفر تحت درمان با رژیم استاندارد به علاوه دگزامتازون (۴ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۵ روز) و گروه دوم شامل ۱۸ نفر تنها تحت درمان با رژیم استاندارد قرار گرفتند. نتایج تجویز کورتیکواستروئید با تکیه برعواملی نظیر وضعیت بالینی بیماران، طول مدت بستری، طول دوره بیماری، شدت درد و استفاده از مسکن مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های مجذور کای، فیشر، تی مستقل و من-ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین طول مدت بستری در بیمارستان، طول دوره بیماری و استفاده از مسکن خوراکی و تزریقی بیماران دو گروه مشاهده نشد ($p < 0.05$). همچنین، تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین کاهش شدت درد در بیماران گروه ۱ و ۲ مشاهده نشد ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه به نظر نمی‌رسد که کورتیکواستروئید موجب تغییر معنی‌دار دوره بالینی بیماری بروسلوز شود. با وجود این، توصیه می‌شود در کارآزمایی‌های کنترل شده با حجم نمونه بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: کورتیکواستروئید، بروسلوز، پیامد بالینی

*نویسنده مسئول: زنجان، بیمارستان ولیعصر، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری

Email: amobaian@yahoo.com

مقدمه

هر چند این مطلب که آیا افزایش سطح کورتیزول در طی بروسلوز حاد، به دلیل داشتن خواص ضد التهابی سودمند است و یا به علت دارا بودن اثرات سرکوب کننده ایمنی مضر، به طور دقیق مشخص نشده است (۸)، اما با وجود این برخی از پزشکان از استروئیدها در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و به ویژه به منظور تخفیف علائم بیماری استفاده می کنند. از این رو با توجه به شیوع بالای بروسلوز در ایران، عوارض دراز مدت ناشی از ابتلاء به این بیماری و تاثیر کاهش دوره بیماری در ارتقاء سطح بهداشت جسمی و روانی و کاهش هزینه های اقتصادی، این پژوهش با هدف بررسی تاثیر تجویز کورتیکواستروئید در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز حاد پایه ریزی و اجرا شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سور کور روی ۴۸ بیمار (۲۱ مرد و ۲۷ زن) ۱۲ تا ۸۳ ساله مبتلا به بروسلوز بستری در بخش عفونی بیمارستان شهید بهشتی شهر زنجان انجام شد. بیمارانی که وارد مطالعه شدند، کلیه بیمارانی بودند که علاوه بر تایید ابتلا به بروسلوز فعال (تست ۲- مرکاپتواتانول $1/4$، سن بالاتر از ۱۲ سال داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه مصرف کورتیکواستروئید به هر دلیل، سابقه نقص در سیستم ایمنی، اعتیاد به مواد مخدر و عوارض خاص بیماری با تغییر رژیم آنتی بیوتیکی بود.

بیمارانی که شرایط ورود به طرح را پیدا می کردند به تدریج که وارد مطالعه می شدند به روش تصادفی ساده به دو گروه دریافت کننده (گروه ۱) و غیر دریافت کننده (گروه ۲) کورتیکواستروئید تقسیم می شدند. با توجه به این مسئله که احتمالاً اضافه کردن کورتیکواستروئید به رژیم درمانی استاندارد آنتی بروسلوز شاید تاثیر بهتری داشته باشد، با هماهنگی متخصص آمار و با توجه به حجم نمونه، تصمیم گرفته شد که ۳۰ نفر در گروه ۱ و بقیه در گروه ۲ قرار گیرند. درمان استاندارد بیماران شامل مصرف داکسی

بروسلوز یک بیماری باکتریایی مشترک بین انسان و دام است که به طور مستقیم یا غیر مستقیم از حیوانات آلوده، به ویژه نشخوار کنندگان اهلی به انسان منتقل می شود (۱). این بیماری یک علت مهم ایجاد عوارض در انسان ها و حیوانات می باشد (۲). سالانه بیش از نیم میلیون مورد بروسلوز، از یک صد کشور جهان به سازمان بهداشت جهانی گزارش می گردد (۳). برخی از کشورها از جمله ایران با بیش از ۴۰۰۰ مورد ابتلاء در سال، جزو مناطق هیپراند میک محسوب می شوند (۲). علیرغم میزان مرگ و میر کم بروسلوز (کمتر از ۱ درصد در موارد درمان شده و ۵-۳ درصد در موارد درمان نشده)، به دلیل عوارض ناتوان کننده بیماری روند بهبودی کند بوده و بیماری در انسان موجب بی حرکتی و عدم فعالیت طولانی می شود که این امر با مشکلات خانوادگی و زیان های اقتصادی همراه است (۱، ۳، ۴). اگر چه داروهای موثری برای درمان بروسلوز وجود دارد، با توجه به این که این ارگانسیم یک کوکوباسیل داخل سلولی است، در برابر عملکرد آنتی بیوتیک ها محافظت شده و همین امر موجب طولانی شدن دوره بیماری در انسان ها و حیوانات مبتلا می گردد (۵).

ماکروفاژها به دنبال فاگوسیته کردن این ارگانسیم شروع به رها سازی سایتوکین هایی مانند اینترلوکین-۱۲ (IL-12)، اینترفرون گاما (γ -IFN) و فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (α -TNF) می کنند که دارای نقش کلیدی در بیماری بروسلوز می باشند (۶). مجموعه رخدادهای فوق منجر به ایجاد پاسخ های ایمنی Th1 در بدن میزبان می شود و این پاسخ ها نیز به نوبه خود موجب ترشح γ -IFN از سلول های T می گردند (۷). اینترفرون گاما و α -TNF جزو پیام رسان های شیمیایی هستند که تحت شرایط استرس یا عفونت، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را تحریک نموده و موجب ترشح هورمون های هیپوفیز قدامی شده و متعاقب آن موجب افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدهای در گردش می شوند (۶).

علوم پزشکی زنجان به شماره ۱۳۹۰۴۱۵ تایید گشته و در IRCT به شماره IRCT20110629622N1 ثبت گردیده است.

یافته ها

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $45/4 \pm 20/2$ سال با محدوده ۸۳-۱۲ سال بود. میانگین سنی گروه دریافت کننده کورتیکواستروئید $42/9 \pm 20/7$ سال در مقابل $49/9 \pm 19$ سال گروه غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید بود ($p=0/256$). هفت نفر (۴ نفر در گروه ۱، ۳ نفر در گروه ۲) از بیماران تحت مطالعه (۱۷ درصد) دارای سابقه قبلی ابتلاء به بیماری بروسلوز بودند. تفاوت آماری معنی داری بین توزیع فراوانی این بیماران در دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید وجود نداشت ($p=0/228$). از نظر نوع بروسلوز، اکثر این بیماران (۷۶/۶ درصد) مبتلا به بروسلوز حاد بودند (جدول ۱). اختلاف آماری معنی داری بین توزیع فراوانی انواع بروسلوز در بین بیماران دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید وجود نداشت ($p=0/766$). بر طبق نتایج معاینات بالینی صورت گرفته و شرح حال های اخذ شده، درگیری سیستم اسکلتی (استخوان ها، مفاصل و ستون فقرات) شایع ترین تظاهر بیماری را تشکیل می داد (جدول ۲).

جدول ۱. توزیع فراوانی هر یک از انواع بروسلوز در بین بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه بندی آنها بر مبنای وضعیت دریافت کورتیکواستروئید

نوع بروسلوز	وضعیت دریافت کورتیکواستروئید	
	بله (درصد)(تعداد)	خیر (درصد)(تعداد)
حاد	۷۶/۷ (۲۳)	۷۶/۵ (۱۳)
تحت حاد	۶/۷ (۲)	۸/۵ (۴)
مزمن	۱۶/۷ (۵)	۱۴/۹ (۷)
مجموع	۱۰۰ (۳۰)	۱۰۰ (۴۷)

سایکلین ۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت همراه ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم ناشتا و جنتامایسین ۸۰ میلی گرم هر ۸ ساعت بود. کل بیماران دارای تیترا رایت بیش از ۱/۸۰ با 2ME بالاتر از ۱/۴۰ بودند. پس از انتخاب هر یک از نمونه ها، اقدام به اخذ شرح حال از بیماران و ثبت مشخصات دموگرافیک و یافته های حاصل از معاینه اولیه و نتایج آزمایشات درخواستی (شامل رایت، کومبس رایت و ۲- مرکاپتواتانول (2ME)) نمودند و در پرسش نامه های مربوطه ثبت شد. در انتهای نمونه گیری ۳۰ بیمار وارد گروه یک و ۱۸ بیمار وارد گروه ۲ شدند. به بیماران گروه یک علاوه بر رژیم استاندارد ضد بروسلوز، دگزامتازون به میزان ۴ میلی گرم ۳ بار در روز وریدی به مدت ۵ روز داده شد. با توجه به این که تعداد دوزهای کورتیکواستروئید تجویزی در بیماران مورد مطالعه ما محدود بود و این میزان دارو با عوارض بالقوه خطرناکی همراه نیست و حتی تجویز آن در برخی از بیماران خاص توصیه شده (۹)، لذا مانع خاصی در خصوص تجویز این دارو وجود نداشت.

پیامد بیماری بر اساس طول دوره بستری بیمار، کاهش شدت درد بیمار، بهبود وضعیت بالینی از نظر طبیعی شدن معاینات، بهبود سطح هوشیاری، وضعیت عمومی بیمار و بهبود اشتها، تعداد دوزهای مسکن دریافتی به صورت PRN، پایدار شدن علائم حیاتی و افت سرولوژی بروسلوز بعد از درمان مورد بررسی قرار گرفت. شدت درد بیماران بستری یک بار در روز و با استفاده از معیار مقایسه چشمی (Visual Analog Scale- VAS) در یک ساعت ثابت تعیین می شد بدین شکل که این معیار یک خط کش اندازه گیری است که با اعداد صفر تا ده مشخص شده است و عدد صفر مندرج بر روی آن به منزله عدم وجود درد و عدد ده به منزله وجود درد بسیار شدیدی است که بیمار عدد آن را بیان می نماید.

کلیه اطلاعات لازم برای اجرای طرح، پس از گردآوری، وارد رایانه شده و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با توجه به اهداف طرح مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه

جدول ۲. توزیع فراوانی تظاهرات بیماری در بین بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه بندی آنها بر مبنای وضعیت دریافت کورتیکواستروئید

تظاهرات بیماری	وضعیت دریافت کورتیکواستروئید		
	بله درصد(تعداد)	خیر درصد(تعداد)	مجموع درصد(تعداد)
علائم عمومی	۲۶/۷ (۸)	۵۲/۹ (۹)	۳۶/۲ (۱۷)
درگیری سیستم اسکلتی	۶۳/۳ (۱۹)	۲۳/۵ (۴)	۴۸/۹ (۲۳)
هر دو مورد فوق	۱۰ (۳)	۲۳/۵ (۴)	۱۴/۹ (۷)
مجموع	۱۰۰ (۳۰)	۱۰۰ (۱۷)	۱۰۰ (۴۷)

جدول ۳. مقایسه بین میانگین شدت درد بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه بندی آنها بر مبنای وضعیت دریافت کورتیکواستروئید

زمان ارزیابی	میانگین \pm انحراف معیار)		اختلاف میانگین	p*
	دریافت کننده	غیر دریافت کننده		
روز اول	۸/۴ \pm ۱/۱	۸/۴ \pm ۱/۶	۰	۰/۹۲۰
روز دوم	۶/۹ \pm ۲/۴	۶/۷ \pm ۲/۱	۰/۲	۰/۷۸۱
روز سوم	۵/۵ \pm ۲/۷	۴/۷ \pm ۲/۳	۰/۸	۰/۲۷۰
روز چهارم	۳/۳ \pm ۲/۷	۲/۷ \pm ۲	۰/۶	۰/۳۵۳
روز پنجم	۱/۹ \pm ۲/۲	۱/۴ \pm ۱/۷	۰/۵	۰/۳۵۷

*آزمون من-ویتنی

بحث

یافته‌های مطالعه اخیر نشان داد که تجویز کورتیکواستروئید هیچ تاثیر مثبتی بر روی وضعیت بالینی بیماران، طول مدت بستری، طول دوره بیماری، شدت درد بیماران و میزان مصرف مسکن در آنها نداشت.

همان طوری که می‌دانیم، اکثر بیماران مبتلا به بروسلوز، ظرف مدت کوتاهی پس از تجویز آنتی بیوتیک بهبود می‌یابند، اما در برخی از موارد، تداوم حضور این ارگانیزم‌ها در داخل سلول‌های بافتی، منجر به ازمان روند بیماری می‌شود (۵). نتایج بررسی‌های صورت گرفته در شرایط آزمایشگاهی نشان داده‌اند که آن دسته از ارگانیزم‌ها که در داخل سیتوپلاسم سلول‌های میزبان قرار دارند، در برابر آنتی بیوتیک‌های تجویزی و عملکرد ضد میکروبی سرم محافظت می‌شوند (۹، ۱۰). با توجه به این فرضیه، تجویز کورتیکواستروئید با هدف رهاسازی ارگانیزم‌ها از محل‌های داخل سلولی به منظور افزایش اثربخشی آنتی بیوتیک‌های تجویزی و نیز تاثیر استروئید بر روی آن دسته از علائم بیماری که به طور معمول در طی حملات حاد بروسلوز مشاهده می‌شود، آغاز شد. متأسفانه با توجه به این که بسیاری از این مطالعات در دهه‌های ۷۰ و پیش از آن صورت گرفته بودند، دسترسی به آنها امکان‌پذیر نبود، اما در مواردی یافته‌های برخی از مطالعات اندکی که در دسترس بودند، با نتایج مطالعه ما در این زمینه هم‌خوانی داشت. در

میانگین طول مدت بستری بیماران در گروه دریافت کننده کورتیکواستروئید ۶/۲ \pm ۲/۳ روز و در گروه غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید ۶ \pm ۱/۶ روز بود (p=۰/۷۵۲).

یافته‌های این مطالعه نشان دهنده عدم وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین شدت درد بیماران دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید در طی هر یک از روزهای اول تا پنجم بستری در بیمارستان بود (جدول ۳). بر پایه نتایج ارزیابی‌های صورت گرفته، پنج روز پس از شروع درمان، وضعیت بالینی ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) از بیماران دریافت کننده کورتیکواستروئید و ۱۲ نفر (۷۰/۶ درصد) از بیماران غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید در حد خوب بود. اما بر طبق نتایج آزمون کای دو این اختلاف از نقطه نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۰۷۲).

میانگین تعداد دوزهای مسکن خوراکی تجویز شده برای بیماران دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده کورتیکواستروئید به ترتیب ۲/۴ \pm ۱/۸ و ۲/۹ \pm ۲/۹ دوز و میانگین تعداد دوزهای مسکن تزریقی تجویز شده برای بیماران این گروه نیز به ترتیب ۱/۱ \pm ۰/۸ و ۰/۷ \pm ۰/۵ دوز بود. بر طبق نتایج آزمون من-ویتنی هیچ کدام از اختلافات مشاهده شده بین میانگین تعداد دوزهای مسکن خوراکی و تزریقی تجویز شده برای بیماران دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبودند (p=۰/۵۹۳ و p=۰/۰۶۰).

طی بروسلوز حاد نیز آدرنال تحت استرس قرار گرفته و در نتیجه افزایش ترشح ACTH از غده هیپوفیز، کورتیزول بیشتری را ترشح می‌کند(۶).

نتیجه گیری

توجه به این مطلب گویای این واقعیت است که سطح استروئید در بدن بیماران هر دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده کورتیکواستروئیدها در پاسخ به سیتوکین‌های التهابی رها شده افزایش یافته است. با توجه به این که رهاسازی این سیتوکین‌ها و نیز میزان پاسخ به آنها تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله وضعیت سیستم ایمنی، فاکتورهای دموگرافیک و غیره می‌باشد به نظر می‌رسد که عدم کنترل دقیق برخی از عوامل تاثیرگذار، ممکن است موجب به دست آمدن چنین نتیجه ای شده باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان نامه دانشجویی پزشکی بوده و از آقای دکتر موسوی جهت تجزیه و تحلیل آماری طرح کمال تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

1. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing; 2005.
2. Gottuzzo E, Carrillo C. Gorbach's Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
3. Cecil RLF, Goldman L, Ausiello DA. Cecil textbook of medicine: Saunders; 2004.
4. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles & practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
5. Spink WW, Hall WH. The influence of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on brucellosis. II. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in acute and chronic human brucellosis. J Clin Invest. 1952;31(11):958-68.
6. Yildiz O, Gokce C, Alp E, Durak AC, Aygen B, Kelestimur F, et al. Investigation of the

مطالعه‌ای که توسط اسپینک و همکاران صورت گرفت، دو بیمار مبتلا به بروسلوز حاد و پنج بیمار مبتلا به بروسلوز مزمن تحت درمان با ACTH قرار گرفتند. بر پایه یافته‌های این مطالعه، در یکی از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد که کاملاً بد حال بود، تجویز ACTH با بهبود سریع و قابل توجه همراه بود، اما هیچ تاثیر معنی‌داری بر روی سیر بالینی بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن نداشت(۵).

بعضی از مطالعات نیز مضر بودن مصرف کورتیکواستروئید در بروسلوز حاد و بی اثر بودن آن در بروسلوز مزمن را بیان می‌کند مانند نتایج مطالعه‌ای که توسط آبرناتی و همکاران صورت گرفت، نشان داد که تجویز کورتیزون به موش‌های مبتلا به بروسلوز حاد موجب انتشار و تکثیر ارگانسیم بروسلا و کشنده شدن عفونت می‌گردد اما در موش‌های مبتلا به بروسلوز مزمن، به دلیل مکانیسم‌های ایمنی موثر میزبان در پیش‌گیری از تکثیر و تهاجم ارگانسیم به سلول‌های میزبان، کورتیزون دارای اثر قابل توجهی نیست(۱۰).

با توجه به این که مطالعات اندکی در این زمینه انجام شده و برخی از این مطالعات بر روی نمونه‌های حیوانی صورت گرفته امکان قضاوت دقیق و مقایسه نتایج مطالعه اخیر را با یافته‌های مطالعات فوق از ما سلب کرد. کم بودن حجم نمونه، وارد شدن بیماران مبتلا به انواع بروسلوز (حاد، تحت حاد و مزمن) به مطالعه، پائین بودن سطح تحصیلات بیماران که موجب درک ضعیف آنها از معیار مقایسه چشمی درد و در نتیجه تفاوت در میزان مسکن‌های تجویزی می‌شد، کیفی بودن برخی از معیارهای ارزیابی وضعیت بالینی بیماران که موجب پیچیدگی ارزیابی‌ها می‌شد، همگی از جمله عواملی بودند که در نتیجه نهایی این مطالعه دخالت داشتند. باید توجه داشت که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، به دلیل عملکرد واسطه‌های التهابی نظیر سیتوکین‌ها، در طی ایجاد بسیاری از عفونت‌های ویروسی و باکتریایی فعال شده و موجب افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدهای در گردش می‌شود(۶، ۱۰). بر طبق شواهد موجود، به دلیل رها شدن سیتوکین‌های التهابی در

hypothalamo-pituitary-adrenal axis and changes in the size of adrenal glands in acute brucellosis. *Endocr J.* 2005;52(2):183-8.

7. Samar G, Nematipour E, Zoghi E. Human brucellosis & the characteristics of the disease in Iran. 1st ed. Tehran, Iran: Tehran University Pub; 1996.

8. Magoffin RL, Spink WW. The protection of intracellular brucella against streptomycin alone and in combination with other antibiotics. *J Lab Clin Med.* 1951;37(6):924-30.

9. Shaffer JM, Kucera CJ, Spink WW. The protection of intracellular brucella against therapeutic agents and the bactericidal action of serum. *J Exp Med.* 1953;97(1):77-90.

10. Abernathy R, Spink WW. The influence of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on brucellosis. I. Cortisone in experimentally infected animals. *J Clin Invest.* 1952; 31(11): 947-57.

Archive of SID