خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۷ شماره ۴ زمستان ۸۹ (۲۰۵-۱۹۶)

مقاله پژوهشی

سرواپیدمیولوژی بروسلوز در اهداکنندگان خون یزد در سال ۱۳۸۸

رزیتا غیلیان[۱]، سید حسین حکمتی مقدم[۲]، عبدالحسین فاطمی[۳]، حسین اسلامیه[۴]، ماندانا درگاهی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

بروسلوز از بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان است. هدف تحقیق حاضر بررسی میزان آلودگی، تعیین تیتر آنتی‌بادی ضد بروسلا و مقایسه حساسیت و ویژگی دو روش رایت و الایزا در اهداکنندگان خون شهرستان یزد بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی بود که بر روی ۳۰۰ فرد سالم مراجعه کننده به پایگاه انتقال خون یزد به روش غیر تصادفی ساده انجام شد. برای همه افراد مصاحبه، معاینه و آزمایش‌های معمول سرولوژیک تب مالت شامل رایت سریع، رایت لوله‌ای استاندارد و الایزا انجام شد. تحلیل یافته‌ها توسط آزمون‌های کای‌دو و فیشر و نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ صورت گرفت.

یافته‌ها

از بین ۳۰۰ نفر اهداکننده، ۱۹ نفر(۶/۳٪) تیتر رایت لوله‌ای ۱/۸۰ داشتند(۵/۷٪ از مردان و ۱۴/۳٪ از زنان) و ۱۷ نفر(۵/۷٪) با روش الایزا، آنتی‌بادی ضد بروسلا(IgG) مثبت داشتند. فقط در ۲ مورد (۰/۶ درصد) آزمایش 2-ME مثبت شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آزمایش الایزا در مقایسه با رایت به ترتیب ۵/۳٪ ، ۹۴/۷٪ ، ۶/۳٪ و ۹۳/۷٪ بود.

نتیجه گیری

اگر ملاک آلودگی به بروسلا را تیتر رایت ۱/۸۰ در نظر بگیریم، آلودگی به بروسلا در اهداکنندگان خون یزد قابل چشم‌پوشی نیست.

کلمات کلیدی: بروسلا، اهداکنندگان خون، الایزا، ایران

تاریخ دریافت : ۸۹/۱/۳۱
تاریخ پذیرش : ۸۹/۶/۲۳

۱ـ مؤلف مسؤول: متخصص داخلی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه‌ای انتقال خون یزد ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ـ میدان ابوذر ـ کدپستی: ۸۹۱۵۹۱۳۹۷۱

۲- متخصص آسیب‌شناسی کلینیکال و آناتومیکال ـ استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳ـ متخصص کودکان ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه‌ای انتقال خون یزد

۴- دستیار تخصصی کودکان ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- متخصص آسیب‌شناسی کلینیکال و آناتومیکال ـ بیمارستان شهدای کارگر یزد

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

بروسلوز یا تب مالت، از بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان است. عامل آن یک کوکوباسیل گرم منفی هوازی می‌باشد. رشد میکروب بروسلا در محیط کشت(محیط کاستاندا) به کندی صورت می‌گیرد و باید حداقل ۲۸ روز نگهداری شود. چهار گونه از آن سبب بیماری در انسان می‌شود. بیماری عمدتاً از طریق مصرف محصولات لبنی آلوده از جمله پنیر، همین طور به دنبال تماس‌های شغلی مثل کارمندان آزمایشگاه و دامپزشکان و به ندرت تزریق خون و تماس جنسی منتقل می‌شود. بیماری تظاهرات بالینی غیر اختصاصی مثل تب با منشا نامعلوم(FUO)، بی‌حالی، تعریق شبانه، خستگی و کاهش وزن دارد و از قابلیت عود مکرر و مزمن‌شدن برخوردار می‌باشد. در سیر بیماری هر ارگانی می‌تواند درگیر شود که به صورت عوارض و علایم اختصاصی آن ارگان بروز می‌نماید. اگر بیماری تا قبل از یک ماه از بروز علایم تشخیص و درمان نشود، احتمال بروز عوارض افزایش می‌یابد. عوارض شامل استئوآرتریت و ساکروایلئیت، عوارض ادراری تناسلی، درگیری دستگاه عصبی مرکزی به صورت افسردگی، منتژیت، خونریزی و سکته مغزی، عوارض قلبی به صورت آندوکاردیت و عوارض کبدی به صورت آبسه کبدی می‌باشد(۲، ۱).

از روش‌های قطعی تشخیص، PCR و جداسازی باکتری از خون، مغز استخوان و دیگر بافت‌ها، می‌باشد. طبق نظر برخی محققین، نقش بالینی PCR هنوز تایید نشده است(۳). از سوی دیگر جداسازی میکروارگانیسم با کشت، روش حساسی نمی‌باشد و ضمناً نیاز به زمان بسیار زیادی(حتی تا سه هفته) دارد، بنابراین اغلب با بررسی تیتر آنتی‌بادی ضد میکروب، بیماری را تشخیص می‌دهند. روش‌های سرولوژیکی که به وسیله آن‌ها تیتر آنتی‌بادی ضد میکروب تعیین می‌گردد، شامل رزبنگال، آزمایش آگلوتیناسیون راپید(سریع)، آزمایش آگلوتیناسیون لوله‌ای، کومبس رایت، 2-ME و الایزا می‌باشند. این آزمایش‌ها به خاطر ارزانی، راحتی و سریع بودنشان برای تشخیص متداول هستند(۴).

کمترین تیتر تشخیصی رایت در مناطق غیر آندمیک ۱/۱۶۰ و در مناطق آندمیک ۱/۳۲۰ است ولی در ایران طبق نظر اداره مبارزه با بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان در وزارت بهداشت، ۱/۸۰ تعیین شده است، البته در کسانی که دارای علایم بالینی متناسب باشند(۵، ۱).

این بیماری در کشورهای صنعتی و ایالات متحده آمریکا ناشایع است، ولی در بعضی کشورها هنوز از بیماری‌های عمده مشترک انسان و حیوان می‌باشد. نواحی آندمیک عمده شامل کشورهای مدیترانه، خلیج فارس، هند، بخش‌هایی از مکزیک و آمریکای جنوبی و مرکزی است(۲). طبق گزارش دفتر بین‌المللی اپیزودهای جهانی، تعداد موارد بیماری در ایران ۱۷۷۶۵ مورد در سال ۲۰۰۳ میلادی گزارش شده است و آخرین آمار بروز بروسلا در ایران طبق نظر مرکز مدیریت بیماری‌ها منتشر شده در سال ۱۳۸۸، ۱۲۶۸۵ نفر بوده است(۶، ۵).

بروسلوز از نظر اقتصادی- اجتماعی یک مشکل مهم بهداشتی است و چون در کشورهای پیشرفته نادر بوده و در کتب مرجع چندان به آن اشاره نشده است، لذا تحقیق در مورد آن در ایران که از مناطق آندمیک معرفی شده، ضروری به نظر می‌رسد(۷). از طرفی با توجه به وضعیت جغرافیایی یزد و نزدیکی به مراکز سنتی دامپروری، به نظر می‌رسد شیوع بیماری بالا باشد که اخیراً تحقیقی در این زمینه به عمل نیامده است.

درباره امکان انتقال بروسلا از راه خون، چندین گزارش وجود دارد که از کشورهای گوناگون منتشر شده است، از جمله در دو کودک تالاسمیک و در دو مورد تعویض خون نوزاد دیده شده است(۹، ۸).

اهداف این تحقیق بررسی میزان آلودگی به بروسلا در اهداکنندگان خون که از جمله افراد سالم جامعه هستند و نیز بررسی همبسته‌های دموگرافیک مربوط به آن، تعیین تیتر آنتی‌بادی ضد بروسلا با دو روش رایت و الایزا در این افراد و از طرفی مقایسه حساسیت و ویژگی دو روش رایت و الایزا جهت تشخیص بود.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه، اهداکنندگان بومی زن و مرد بالای ۱۸ سال بودند که جهت اهدای خون به پایگاه انتقال خون

Archive of SID
www.SID.ir

یزد مراجعه نموده و پس از تایید از نظر اهدا، در این بررسی قرار گرفتند. شیوه نمونه‌گیری به صورت غیر تصادفی ساده بود و حجم نمونه ۲۹۱ نفر برآورد شد که برای اطمینان از کافی بودن تعداد نمونه‌ها، مجموعاً ۳۰۰ نفر از افراد اهداکننده خون مراجعه‌کننده به پایگاه انتقال خون یزد به طریق متوالی وارد مطالعه شدند.

نوع مطالعه توصیفی مقطعی(Cross-Sectional) و وسیله جمع‌آوری یافته‌ها، تکمیل پرسشنامه بود. متغیرهای زمینه‌ای در این تحقیق سن و جنس بودند. متغیرهای مستقل شامل سابقه شخصی و فامیلی تب مالت، مصرف مواد لبنی غیر پاستوریزه، نشانه بالینی(Symptom) در چند ماه گذشته، و وجود یافته بالینی(Sign) در حال حاضر بود. متغیرهای وابسته شامل وجود آنتی‌بادی ضد بروسلا(IgM و IgG) در آزمایش‌های رایت و الایزا و 2-ME بودند.

روش انجام کار بدین صورت بود که از بین مراجعین سالم به پایگاه انتقال خون یزد، تعداد ۳۰۰ نفر به صورت متوالی انتخاب شده و پس از اخذ رضایت‌نامه، ۵ سی‌سی خون از آن‌ها جهت آزمایش رایت، الایزا و 2-ME در حین اهدای خون گرفته شد. آزمایش رایت لوله‌ای، آزمایش رزبنگال و رایت Rapid و آزمایش 2-ME با کیت انستیتو پاستور ایران و آزمایش‌های الایزا IgG و IgM با کیت IBL آلمان انجام شد. روش جمع‌آوری داده‌ها به سه صورت انجام مصاحبه، معاینه، انجام آزمایش و سپس تکمیل پرسشنامه بعد از اهدای خون بود.

پرسشنامه بر اساس اهداف و فرضیات مطالعه تنظیم شده و شامل مشخصات افراد، سن، جنس، شغل، سابقه هر گونه تماس با دام، سابقه شخصی یا فامیلی تب مالت، سابقه مصرف مواد لبنی غیر پاستوریزه(شیر، پنیر، خامه، بستنی و غیره)، سابقه نشانه بالینی در چند ماه گذشته و وجود یافته بالینی در حال حاضر بود. از طرفی نتایج تمام آزمایش‌ها در آن ثبت گردید.

اطلاعات جمع‌آوری شده در جداول مادر وارد گردیده و تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از برنامه نرم‌افزاری Epi-Info و SPSS ۱۱/۵ انجام شد. آزمایش‌های آماری به کار رفته در این تحقیق شامل کای‌دو و دقیق فیشر بود. p value < ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۰۰ نفر از اهداکنندگان سالم مراجعه کننده به پایگاه انتقال خون یزد جهت آلودگی به بروسلا با روش‌های سرولوژی، آزمایش‌های رایت(Rapid ، رزبنگال و لوله‌ای)، 2-ME والایزا (IgM, IgG) مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

از این ۳۰۰ نفر، ۲۷۹ نفر(۹۳٪) مرد و ۲۱ نفر(۷٪) زن بودند. از بین این تعداد اهداکننده، ۱۹ نفر(۶/۳٪) تیتر رایت لوله‌ای ۱/۸۰ داشتند ولی تیتر بالاتر از ۱/۸۰(مانند ۱/۱۶۰) مشاهده نشد. از طرفی ۱۷ نفر(۵/۷٪) با روش الایزا، آنتی‌بادی IgG ضد بروسلا مثبت داشتند و هیچ مورد آنتی‌بادی IgM ضد بروسلا مثبت نشد. فقط در ۲ مورد (۰/۶ درصد) آزمایش 2-ME مثبت(تیتر بالاتر از ۱/۴۰) شد.

در این مطالعه ۱۶ نفر(۵/۷٪) از مردان اهداکننده و ۳ نفر (۱۴/۳٪) از زنان مورد مطالعه تیتر رایت مساوی ۱/۸۰ داشتند که این اختلاف دو جنس از نظر آماری معنادار نبود.

از طرفی ۱۳/۳٪ از اهداکنندگان سن زیر ۲۰ سال، ۶/۳٪ از آن‌ها ۲۹-۲۱ سال، ۶/۲٪ از گروه مورد مطالعه ۳۹-۳۰ سال، ۴/۷٪ از اهداکنندگان مورد مطالعه ۴۹-۴۰ سال و ۷/۱٪ از افراد مورد مطالعه بالای ۵۰ سال، تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند که اختلاف رده‌های سنی از نظر مثبت بودن رایت معنی‌دار نبود.

یک نفر(۶/۷٪) از ۱۵ نفر با مشاغل مرتبط با دام (کشاورزی و دامپزشکی) و ۱۸ نفر(۶/۳٪) از ۲۸۵ اهداکننده با شغل غیر مرتبط با دام، دارای تیتر رایت ۱/۸۰ بودند که اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

۱۴ نفر(۶/۴٪) از ۲۱۹ اهداکننده‌ای که لبنیات غیر پاستوریزه مصرف کرده بودند، تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند. در حالی که ۵ نفر(۶/۱٪) از ۸۱ اهداکننده‌ای که لبنیات غیر پاستوریزه مصرف نکرده بودند، تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند. اختلاف معنی‌داری از نظر سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه در این دو گروه دیده نشد.

از سوی دیگر از ۷ نفر اهداکننده که سابقه شخصی قبلی تب مالت داشتند، ۲ نفر(۲۸/۶٪) تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند. در مقابل از ۲۹۳ نفری که هیچ سابقه شخصی نداشتند، ۱۷ نفر(۵/۸٪) تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند که اختلافشان از نظر

Archive of SID

www.SID.ir

آماری معنادار می‌باشد(p= ۰/۰۴). این مطلب نشان می‌دهد که وجود سابقه شخصی تب مالت، احتمال مثبت شدن آزمایش رایت را بیشتر می‌کند.

از بین ۶ نفر اهداکننده مورد مطالعه با سابقه خانوادگی تب مالت، یک نفر(۱۶/۶٪) آزمایش رایت ۱/۸۰ داشت و این در مقابل ۱۸ نفر(۶/۱٪) از ۲۹۴ نفری است که هیچ سابقه خانوادگی از تب مالت را ذکر نکرده ولی تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند. اختلاف این دو معنی‌دار نبود.

در ارتباط با علایم بالینی و مثبت شدن آزمایش رایت، مشخص شد تمام افرادی که تیتر رایت مساوی ۱/۸۰ داشتند، فاقد علایم بالینی در ماه‌های گذشته بودند اما از مواردی که تیتر رایت کمتر از ۱/۸۰ داشتند، ۱۹ نفر(۶/۸٪) سابقه علایم مشکوک به بروسلوزیس(از قبیل تب، تعریق شبانه، درد یا تورم مفصل، بی‌اشتهایی، بی‌حالی، دل درد، تهوع، استفراغ، اسهال، کمردرد، لنفادنوپاتی، ارگانومگالی، سقط، افسردگی) داشتند. اختلاف این دو معنی‌دار نبود.

از بین ۱۷ اهداکننده مورد مطالعه با تیتر بالای IgG ضد بروسلا، تنها یک مورد(۵/۹٪) دارای آزمایش رایت ۱/۸۰ بود و این در حالی است که از ۲۸۳ نفر با تیتر پایین IgG ضدبروسلا، ۱۸ نفر(۶/۴٪) دارای تیتر رایت ۱/۸۰ بودند. از بین ۱۹ اهداکننده با تیتر رایت ۱/۸۰ ، فقط یک نفر (۵/۳٪) دارای آزمایش 2-ME مثبت(تیتر ۱/۴۰) بود. از طرفی از بین افرادی که آزمایش الایزای IgG مثبت داشتند یک نفر 2-ME مثبت داشت. تمامی مواردی که 2-ME مثبت داشتند(یعنی دارای بیماری فعال)، در آزمایش الایزا فاقد IgM ضد بروسلا بودند. برای مقایسه آزمایش رایت با الایزا در خصوص بروسلوز، از ۱۹ مورد دارای تیتر ۱/۸۰ رایت، فقط یک نفر(۵/۳٪) دارای IgG ضد بروسلا در آزمایش الایزا بود.

بحث

بروسلوز در کشورهای پیشرفته یک بیماری نادر می‌باشد. به همین علت در کتب مرجع چندان اشاره‌ای به آن نشده ولی در بعضی کشورها هنوز از بیماری‌های عمده مشترک انسان و حیوان می‌باشد. این بیماری علی‌رغم تشخیص و درمان، در ۳۰٪-۱۰٪ موارد به طرف ازمان می‌رود(۱۰). به این معنا که علایم تظاهرات بالینی آتیپیک، خستگی و... بیش از یک سال بعد از درمان تداوم می‌یابد(۱۱). از طرفی یکی از روش‌های انتقال بیماری تزریق خون می‌باشد و ایران از مناطق آندمیک است، پس تحقیق در مورد آن در ایران ضروری به نظر می‌رسد(۱۲، ۷، ۴). با توجه به وضعیت جغرافیایی یزد و وجود مراکز دامپروری سنتی در اطراف آن، بررسی میزان آلودگی در افراد سالم جامعه از بین اهداکنندگان خون در این منطقه لازم است.

هدف از این مطالعه، بررسی سرواپیدمیولوژی بروسلوزیس در بین اهداکنندگان خون(به عنوان نمونه‌ای از افراد سالم جامعه یزد) و مقایسه روش‌های رایت والایزا با یکدیگر بود. با توجه به این که روش غربالگری مناسب، آزمایش رایت لوله‌ای بیان شده، بر همین اساس بیشتر بررسی‌ها در مناطق مختلف دنیا بر مبنای تیتر رایت است(۴). بررسی بر روی کودکان سالم ۱۲-۷ ساله تهران بر اساس آزمایش رایت و بر روی گروه پرخطر در شهرستان بویراحمد، بر اساس آزمایش رایت، 2-ME و کومبس رایت بوده است(۱۳، ۷). همین طور بررسی در اراک بر روی بیماران و افراد سالم، بر اساس آزمایش رایت و 2-ME انجام شده است(۱۴). از طرفی بررسی انجام شده توسط تورکولو و همکاران جهت پیگیری بیماران درمان شده، بر اساس آزمایش رایت بوده است(۱۵). در گزارش سه مورد بروسلوز با بیماری‌های همراه در آرژانتین، روش تشخیصی رایت و کومبس رایت بوده است(۱۶). بررسی ۱۵۹ بیمار با اپیدیدیموارکیت بروسلایی در اسپانیا، بر پایه روش تشخیصی رایت و کشت خون بوده است(۱۷).

در این مطالعه، معیار تشخیصی جهت بررسی اپیدمیولوژیک در افراد، تیتر رایت ۱/۸۰ و یا بالاتر قرار داده شد.

در این تحقیق، ۱۹ نفر (۶/۳٪) از افراد تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند که در مقایسه با مطالعه کودکان دبستانی تهرانی که تنها ۰/۳ درصد تیتر رایت ۱/۸۰ یا بالاتر داشتند، مطالعه سالاری در یزد، قاسمی و همکاران در کردستان و قاسمی در شیراز، بیشتر بود در حالی که این آمار، مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه بر روی افراد در معرض خطر در

Archive of SID
www.SID.ir

کهگیلویه و بویراحمد که ۲/۶۲٪ گزارش شده بود می‌باشد(۲۰-۱۸، ۱۳، ۷).

در مطالعه حاضر، ۱۶ نفر(۵/۷٪) از مردان جمعیت مورد مطالعه و ۳ نفر از زنان مورد بررسی(۱۴/۳٪)، تیتر رایت مساوی ۱/۸۰ داشتند که اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. در تحقیق انجام شده بر روی کودکان سالم ۷ تا ۱۲ ساله تهرانی در سال ۸۲، ۰/۵ درصد دختران دارای تیتر ۱/۸۰ یا بالاتر بودند ولی فقط ۰/۱ درصد پسرها چنین تیتری را داشتند(۷).

مطالعه‌ای که در کشور اردن صورت گرفت نشان داد از ۱۶۵ بیمار بروسلوز، ۳۵/۲٪ مرد و ۶۴/۸٪ زن بودند(۲۱). اما تحقیقی که در ترکیه روی ۴۷ بیمار بروسلوز انجام شد، نشان داد جنس زن و مرد به طور تقریباً مساوی مبتلا بودند(۲۲).

برخی مطالعه‌ها، شیوع بروسلوز را در جنس مذکر بیشتر نشان داده‌اند که می‌تواند به علت تماس شغلی با بروسلا باشد(۲۳).

در خصوص سن ابتلا به آلودگی بروسلا، تحقیق حاضر اختلاف معنی‌داری بین سنین مختلف را نشان نداد. تحقیق انجام گرفته روی کودکان ۱۲-۷ ساله تهرانی نیز اختلاف معنی‌داری در آن سنین از نظر تیترهای مثبت آزمون لوله‌ای رایت را نشان نداده بود(۷).

از نظر شغل، اگر چه در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری در گروه‌های شغلی مختلف مرتبط و غیر مرتبط با دام وجود نداشت، با این حال ۵٪ (یک نفر) از افراد شاغل مرتبط با دام، تیتر رایت۱/۸۰ داشتند که این یک نفر 2-ME مثبت(تیتر ۱/۴۰) هم داشت. این بیمار کشاورزی بود که در منزل دام نگه می‌داشت و از محصولات لبنی غیر پاستوریزه (شیرو پنیر) استفاده می‌کرد. از طرفی ۱۸ مورد با آزمایش رایت مثبت، مشاغل غیر مرتبط با دام داشتند که این نتیجه تا حدی با بررسی انجام شده بر روی گروه پر خطر در بویراحمد که ۶/۶۶٪ از افراد با مشاغل مرتبط با دام تیتر مثبت داشتند، مطابقت دارد(۱۳). ولی در مطالعه انجام شده در آنکارا توسط ایرگومول و همکاران بر روی ۵۵ نفر کارمند آزمایشگاه میکروب‌شناسی، ۱۸٪ به بروسلا آلوده بودند(۲۴). مطالعه‌ای توسط دیماسیس و همکاران در ایتالیا نشان داد که شیوع بروسلا ۱۵/۶ مورد در ۱۰۰ هزار نفر بوده که عمدتاً مربوط به چوپانان و پرورش‌دهندگان حیوانات، قصاب‌ها، دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بوده است(۲۵). مطالعه انجام شده توسط مشایخی و شیبانی در روستای محمدآباد کرمان مشخص نمود که بیشترین درصد آلودگی به بروسلوز در دامداران بوده است(۲۶). همین طور مطالعه کریمی و همکاران نشان می‌دهد که میزان شیوع بروسلوز در سه گروه مورد بررسی (قصابان، کارکنان کشتارگاه و افراد معمولی) به ترتیب ۱۰٪ و ۲۰٪ و ۶٪ بوده است(۲۷). نتایج قبلی بررسی در یزد توسط سالاری و بررسی انجام شده در کردستان به وسیله قاسمی و همکاران هم همگی دلالت بر ابتلا به بروسلوز در اثر تماس مستقیم با حیوان‌های آلوده و فرآورده‌های دامی داشته است(۱۹، ۱۸). در مطالعه حاضر ۵٪ از افراد دارای مشاغل مرتبط با دام، آزمایش رایت و 2-ME مثبت و در نتیجه ابتلای مشکوک به بروسلوز را داشتند، در حالی که ۱۸ نفر(۶/۳٪) از افراد، مشاغل غیر مرتبط با دام داشتند که از این تعداد فقط در یک نفر (۰/۳٪) 2-ME (شاخص تایید بیماری در افراد با این تیتر) مثبت بود، به این معنا که فقط ۰/۳ درصد در این گروه، بیماری مشکوک تب مالت داشتند. به عبارت دیگر تیتر رایت در هر گروه تقریباً به یک نسبت مثبت شده ولی بیماری مشکوک تب مالت در گروه مشاغل مرتبط با دام بیشتر بوده است.

در مطالعه اخیر درصد اهداکنندگانی که لبنیات غیر پاستوریزه مصرف کرده بودند و تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند با اهداکنندگانی که لبنیات غیر پاستوریزه مصرف نکرده بودند ولی تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند چندان تفاوتی نداشت. بیشترین محصول لبنی مصرفی شیر و بعد پنیر بود. ولی در مطالعه انجام شده در اردن بر روی ۱۶۵ بیمار بروسلوز، حدود ۵۰٪ با لبنیات غیر پاستوریزه تماس داشتند(۲۱). در بررسی انجام شده در اراک بر روی ۳۰۰ نمونه از افراد مبتلا و سالم، مهم‌ترین فاکتورخطر، ابتدا سابقه خانوادگی و بعد مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه(عمدتاً پنیر) بود(۱۴). اما در مطالعه انجام شده بر روی کودکان تهران، هیچ یک از مواردی که لبنیات غیر پاستوریزه خورده بودند، تیتر رایت ۱/۸۰ یا بالاتر نداشتند(۷). در بررسی انجام شده

Archive of SID
www.SID.ir

در بویراحمد بر روی گروه پر خطر، ۱۰/۵ درصد از افرادی که لبنیات غیر پاستوریزه مصرف کرده بودند، تیتر رایت مثبت داشتند(۱۳).

علی‌رغم وجود تفاوت در ارتباط مصرف لبنیات غیر پاستوریزه با تیتر بالای رایت در تحقیقات فوق‌الذکر که احتمالاً به خاطر تفاوت متدولوژی آن تحقیقات، جمعیت مورد مطالعه و تعداد نمونه‌ها می‌باشد به نظر می رسد بهتر است که در تمامی جوامع، از مصرف لبنیات غیر پاستوریزه پرهیز شود.

در مطالعه حاضر، ۲۸/۶٪ از اهداکنندگانی که سابقه شخصی قبلی تب مالت داشتند، تیتر رایت ۱/۸۰ داشتند و این در مقابل ۵/۸٪ افرادی است که سابقه قبلی نداشتند. این اختلاف از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۴). مطلب فوق نشان می‌دهد که وجود سابقه شخصی تب مالت، احتمال مثبت شدن آزمایش رایت را بیشتر می‌کند و اهمیت پرسیدن سابقه قبلی تب مالت از اهداکنندگان را پررنگ‌تر می‌نماید. این در مقابل مطالعه‌ای است که بر روی کودکان تهران انجام شده که هیچ یک از افرادی که سابقه قبلی تب مالت داشتند(۹ نفر) تیتر مثبت رایت را نشان ندادند(۷). شاید علت، درمان کامل در این کودکان باشد. با این حال در یک مطالعه بر روی ۳۵ مورد که به طور کامل درمان شدند بعد از ۳۳-۲ سال، در ۶۰٪ آن‌ها Q-PCR بروسلا مثبت شد، خصوصاً در افرادی که علامت دار(سیستمیک یا فوکال) بودند(۱۱).

لذا در مجموع می‌توان گفت که سابقه قبلی ابتلا به بروسلا را به عنوان یک فاکتور خطر یا عامل پیش‌بینی‌کننده بروسلوز باید جدی گرفت و در مواجهه با هر فرد مشکوک به بروسلوز در مناطق آندمیک، به دقت فرد را مورد بررسی قرار داد.

در این مطالعه ۱۶/۶٪ از افرادی که سابقه خانوادگی تب مالت داشتند، تیتر رایت آن‌ها ۱/۸۰ بود. این در مقابل ۶/۱٪ افرادی است که هیچ سابقه خانوادگی نداشتند. البته اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. در مطالعه‌ای در اراک بر روی ۳۰۰ نمونه سالم و بیمار، مهم‌ترین فاکتور خطر، داشتن سابقه خانوادگی بود(۱۴). این تحقیقات نشان می‌دهند که پرسیدن سابقه خانوادگی تب مالت هم در اهداکنندگان خون قابل توجه می‌باشد.

در مطالعه حاضر، هیچ یک از موارد با تیتر رایت ۱/۸۰ در چند ماه اخیر، علامت بالینی نداشتند. در مقابل، ۶/۳٪ از افراد با تیتر رایت کمتر از ۱/۸۰ در چند ماه اخیر یک سری علایم بالینی داشتند. البته این اختلاف معنادار نبود. در مطالعه انجام شده در ترکیه بر روی ۱۵ بیمار تحت درمان بروسلا که همگی علایم کلاسیک شامل(تب، لرز، تعریق، ناخوشی و سردرد) را داشتند و دارای تیتر رایت قبل از درمان ۱/۸۰ بودند،بعد از درمان تنها یک مورد (۶/۷٪) به طرف ازمان رفت و علامت بیشتر تب نامشخص بود(۲۲).

در ارتباط با مقایسه آزمایش رایت با آزمایش الایزا و 2-ME ، باید گفت که حساسیت تشخیصی (Diagnostic sensitivity) آزمایش رایت در مقایسه با الایزا ۶/۲٪ ، ویژگی تشخیصی (Diagnostic specificity) آزمایش رایت در مقایسه با الایز ۹۳/۷٪ ، حساسیت تشخیصی آزمایش الایزا در مقایسه با رایت ۵/۳٪ و ویژگی تشخیصی آزمایش الایزا در مقایسه با رایت ۹۴/۷٪ می‌باشد.

می‌دانیم که حساسیت تشخیصی عبارت است از احتمال مثبت شدن آزمایش در ۱۰۰ فرد واقعاً بیمار. با توجه به حساسیت اندک آزمایش‌های رایت و الایزا(که در این مطالعه ناشی از تعداد اندک جمعیت مورد بررسی بود)، می‌توان‌گفت در اهداکنندگان خون که معمولاً سالم می‌باشند، انجام آزمایش رایت یا الایزای بروسلوز ارزش غربالگری ندارد.

ویژگی تشخیصی عبارت است از احتمال منفی‌شدن آزمایش در ۱۰۰ فرد واقعاً سالم. از آن جا که ویژگی تشخیصی آزمایش‌های رایت و الایزا هر کدام در مقایسه با یکدیگر بالاست، چنین به نظر می‌رسد که این دو آزمایش در شناسایی افراد سالم مفید می‌باشند.

ارزش اخباری مثبت (predictive value of positive) آزمایش رایت در مقایسه با الایزا ۵/۳٪ و ارزش اخباری منفی آزمایش رایت در مقایسه با الایزا ۹۴/۷٪ است.

لذا می‌توان نتیجه گرفت که در مواجهه با یک آزمایش رایت منفی، با اطمینان ۹۴/۷٪ سالم بودن فرد محتمل است ولی با توجه به PPV پایین، بیماری قطعیت ندارد و لازم

Archive of SID
www.SID.ir

است هر آزمایش رایت مثبتی را با روش‌های دیگر قطعی نماییم.

ارزش اخباری مثبت آزمایش الایزا در مقایسه با رایت ۶/۳٪ و ارزش اخباری منفی آزمایش الایزا در مقایسه با رایت ۹۳/۷٪ بود.

در واقع PPV و NPV روش الایزا مشابه روش رایت است اما از آنجا که آزمایش رایت بسیار ارزان‌تر بوده و در همه آزمایشگاه‌ها(حتی در روستاها) قابل انجام است، به نظر می‌رسد آزمایش رایت برای شروع عملیات تشخیصی در افراد مشکوک به بروسلوز(یا با قصد غربالگری یک جمعیت) مناسب‌تر از روش الایزا باشد.

البته باید توجه داشت که PPV و NPV به شدت تحت تاثیر شیوع(prevalence) بیماری در جامعه هستند(برخلاف حساسیت ویژگی تشخیص یک آزمایش). لذا از آن جا که اهداکنندگان خون عمدتاً یک جمعیت سالم و فاقد بیماری ظاهری هستند، انتظار می‌رود PPV پایین(زیرا PPV متناسب با شیوع بیماری در جامعه است) و NPV بالا باشد (زیرا NPV با شیوع بیماری در جامعه نسبت عکس دارد)(۲۸). در یک بررسی که بر روی ۱۶۰۷ اهدا کننده خون، ۱۴۶ بیمار با بروسلوز، ۲۰ نفر با خطر بالای ابتلا به بروسلوز و ۲۶۴ نمونه خون با سایر بیماری‌ها به جز بروسلا انجام شده است، حساسیت آزمایش الایزا در مقایسه با کشت خون ۱۰۰٪ و در مقایسه با آزمایش‌های سرولوژیک ۴۴٪ بود. ویژگی الایزا در اهداکنندگان خون سالم ۹۹/۵٪ و در جمعیت بیمار ۹۹/۲٪ گزارش شده است(۲۹). در یک مطالعه بر روی ۷۵ بیمار بروسلایی، مشخص شد که آزمایش الایزا را به تنهایی نمی‌توان آزمایش تاییدی در نظر گرفت و باید توسط آزمایش تکمیلی دیگری مثل آزمایش‌های آگلوتینین تایید شود(۳۰).

در یک بررسی مروری آزمایش‌های تشخیصی بروسلوز، معتقدند که باید حداقل ۲ آزمایش سرولوژیکی با هم انجام شود تا از نتایج کاذب جلوگیری گردد. معمولاً آزمایش آگلوتیناسیون برای غربالگری اولیه استفاده می‌شود و آزمایش‌های CF و کومبس رایت، برای تایید آن به کار می‌رود. از آن جا که آزمایش الایزا حساسیت و ویژگی بیشتری نسبت به سایر آزمایش‌ها دارد، ممکن است به تدریج جانشین آزمایش‌های سرولوژیک دیگر گردد(۴). در یک بررسی در ترکیه بر روی ۱۸۴ بیمار و ۲۰ فرد سالم، مشخص شد که در مجموع آزمایش رایت از آزمایش‌های الایزا و رزبنگال قابل اعتمادتر است(۳۱).

از طرفی در مطالعه دیگر انجام شده در قزاقستان، مشخص شده که آزمایش رزبنگال برای تشخیص بروسلوزیس مزمن حساسیت زیادی ندارد(۳۲).

در بررسی‌های انجام شده بر روی افراد مشکوک در ساری، مشخص شده که برای تشخیص موارد حاد بیماری (وجود IgM و IgG باهم)، دو روش الایزا و رایت با یکدیگر تفاوتی ندارند ولی در موارد تحت حاد و مزمن (وجود IgG و یا IgM به تنهایی) این دو روش اختلاف زیادی دارند(۳۳). در بررسی انجام شده بر روی بیماران توسط باغچه‌سرایی و همکاران در زنجان، مشخص شد که در مرحله حاد بیماری حساسیت آزمون رزبنگال والایزا مشابه است ولی در مرحله مزمن، رزبنگال چندان تشخیصی نیست و الایزا پیشنهاد شده است(۳۴).

در مطالعه دیگری بر روی افراد مشکوک در زنجان توسط اسماعیل‌زاده، به این نتیجه رسیدند که آزمون الایزا در مقایسه با سایر آزمون‌های رایج، قدرت تشخیص بالاتری دارد و بعد از آن به ترتیب کومبس رایت، رایت لوله‌ای استاندارد و رایت Rapid بیشترین قدرت را دارند. در آن مطالعه، آزمون الایزا را به عنوان استاندارد و انتخابی توصیه نموده‌اند(۳۵). در پایان این که در بررسی ۱۰۵۰۰ داوطلب اهدای خون در بوشهر که بین ۱۷ تا ۵۵ سال سن داشتند، با استفاده از آزمایش‌های رزبنگال، آگلوتیناسیون استاندارد لوله‌ای رایت و 2-ME مشخص گردید که این سه آزمایش به ترتیب در ۸ نفر(۰/۰۷۶٪)، ۶ نفر(۰/۰۵۷٪) و یک نفر(۰/۰۰۱٪) مثبت است. البته تمام آزمایش‌های لوله‌ای رایت با تیتر ۱/۲۰ و ۱/۴۰ و آزمایش 2-ME نیز فقط با تیتر ۱/۲۰ بودند و تیترهای بالاتری مشاهده نشد. بنابراین، هیچ کدام از اهداکنندگان خون در آن مطالعه، دارای عفونت فعال نبودند(۳۶).

نتیجه‌گیری

اگر ملاک آلودگی به بروسلا را تیتر رایت ۱/۸۰ در نظر

Archive of SID
www.SID.ir

بگیریم، آلودگی به بروسلا در اهداکنندگان خون یـزد قابـل چشم‌پوشی نیست.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایـران به خاطر حمایت مالی از این پژوهش تشکر می‌نمایند. هـم چنین از همکاری دکتر فرحناز امیری و دکتر مهتاب وزیری به خاطر انجام مصاحبه و معاینه، دکتر محمد حسین لطفـی به خاطر مشاوره آماری، هدایت خسروی، علی‌اکبر باغیـانی و مهناز امینیان به خاطر انجام آزمایش‌ها، پروین درودی بـه خاطر جمع‌آوری اطلاعـات و معـصومه عباسـی بـه خـاطر خدمات قدردانی می‌نمایند.

References :

1- Nicholas MJ. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, *et al*, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2008. p. 914-6.
2- Young JE. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed, Philadelphia (PA): Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-72.
3- Mater GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31-kilodalton Brucella antigen DNA. J Clin Microbiol 1996; 34(2): 477-8.
4- Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. Clin Lab 2003; 49(11-12): 577-89.
5- Zeinali M, Shirzadi M. National guideline for brucellosis control. Tehran: Center for disease management; 2007. p. 15.
6- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352(22): 2325-36.
7- Zamani A, Daneshjoo Kh. Brucella antibody titer (Wright test) in healthy primary school children in Tehran. Iran J Pediatr 2005; 15(3): 249-54. [Article in Farsi]
8- Economidou J, Kalafatas P, Vatopoulou T, Petropoulou D, Kattamis C. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same donor. Acta Haematol 1976; 55(4): 244-9.
9- Akçakuş M, Esel D, Cetin N, Kisaarslan AP, Kurtoğlu S. Brucella melitensis in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. Turk J Pediatr 2005; 47(3): 272-4.
10- Skendros P, Sarantopoulos A, Tselios K, Boura P. Chronic Brucellosis Patients Retain Low Frequency of CD4+ T-Lymphocytes Expressing CD25 and CD28 after *Escherichia coli* LPS Stimulation of PHA-Cultured PBMCs. Clin Dev Immunol 2008; 32746.
11- Castaño MJ, Solera J. Chronic brucellosis and persistence of *Brucella melitensis* DNA. J Clin Microbiol 2009; 47(7): 2084-9.
12- al-Kharfy TM. Neonatal brucellosis and blood transfusion: case report and review of the literature. Ann Trop Paediatr 2001; 21(4): 349-52.
13- Khosravani A, Afshoun E, Yazdanpanah B. Seroepidemiologic study on at-risk groups in Boir-Ahmad county in 2005. Armaghane-Danesh 2007; 11(4): 89-96. [Article in Farsi]
14- Sofian M. Determination of brucellosis model in Arak in 2005. Journal of Arak University of Medical Sciences (Rahavard-E Danesh) 2006; 8(4): 31-8.
15- Turkulov V, Madle-Samardzija N, Canak G, Gavrancic C, Vukadinov J, Doder R. Various clinical manifestations of brucellosis infection. Med Pregl 2008; 61(9-10): 517-20.
16- Jacob NR, Rodríguez CG, Binaghi MA, Scapellato PG, Rosales Ostriz MB, Ayala SM, *et al*. Brucellosis complicating chronic non-infectious disorders: diagnostic and therapeutic dilemmas. J Med Microbiol 2008; 57(Pt 9): 1161-6.
17- Navarro-Martínez A, Solera J, Corredoira J, Beato JL, Martínez-Alfaro E, Atiénzar M, *et al.* Epididymoorchitis due to *Brucella mellitensis*: A Retrospective Study of 59 Patients. Clin Infect Dis 2001; 33(12): 2017-22.
18- Salari MH. Seroepidemiological survey of brucellosis among animal farmers of Yazd province. Iranian J Publ Health 2002; 1(1): 29-32.
19- Ghasemi B, Mohammadian B, Soti Majidpour M. Epidemiologic study on brucellosis in Kurdistan province 1997-2001. Scientific journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2003; 8(2): 18. [Article in Farsi]
20- Ghasemi M. Seroepidemiologic study on brucellosis in Shiraz rural areas. Second national congress on zoonotic diseases. Tehran: Iran veterinary organization press; 1993. [Article in Farsi]
21- Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. BMC Infect Dis 2003; 28(3): 5.
22- Aydoslu B, Doğan Celik A, Kuloğlu F, Tansel O, Akata F, Tuğrul M. Evaluation of brucellosis patients in Trakya University Hospital. Mikrobiyoloji bülteni 2006; 40(3): 257-63.
23- Saebi E. Infectious diseases in Iran. Tehran: Rastan publications; 1994 .p. 515.
24- Ergomul O, Celikbas A, Tezeren D, Guvener E, Dokuzoguz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. J Hosp Infect 2004; 56: 223-7.

Archive of SID

www.SID.ir

25- De Massis F, Di Girolamo, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 2002-2005. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 632-6.
26- Mashayekhi KH, Sheiani H. Seroepidemioloc study on human and veterinary brucellosis in Mahmoodabad Kerman rural areas. Second national congress on zoonotic diseases. Tehran: Iran veterinary organization press; 1993. [Article in Farsi]
27- Karimi AT, Alborzi A, Rasoli M, Kadivar MR, Nateghian AR. Prevalence of antibody to Brucella species in butchers, slaughterers and others. East Mediterr Health J 2003; 9(1-2): 178-84.
28- John R, Lifshitz MS, Jhang J, Fink D. Post-analysis: Medical Decision-making. In: McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and management by Laboratory Methods. 21st ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2008. p. 71.
29- Al-Shamahy HA, Wright SG. Enzyme - linked immunosorbent assay for brucella antigen detection in human sera. J Med Microbiol 1998; 47: 169.
30- Ariza J, Pellicer T, Pallar'es R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. Clin Infect Dis 1992; 14: 131.
31- Sirmatel F, Turker M, Bozkurt AI. Evaluation of the methods used for the serologic diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bul 2002; 36(2): 161-7.
32- Mizanbayeva S, Smits HL, Zhalilova K, Abdoel TH, Kozakov S, Ospanov KS, *et al.* The evaluation of a user-friendly lateral flow assay for the serodiagnosis of human brucellosis in Kazakhstan. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 65(1): 14-20.
33- Ajami A, Nasrollahi M, Sharif M. Comparison of diagnostic methods in brucella suspected patients. Journal of Guilan University of Medical Sciences 2005; 14(56): 74-9. [Article in Farsi]
34- Baghchehsarai H, Esmailzadeh A. Diagnostic power of Rose Bengal test compared with ELISA in acute and chronic brucellosis. Scientific Journal of Zanjan University of Medical Sciences 2003; 11(42): 25-9. [Article in Farsi]
35- Baghchehsarai H, Esmailzadeh A. Impact of agglutination tests compared with ELISA in diagnosis of patients with brucellosis. Yafteh 2005; 1(7): 17-21. [Article in Farsi]
36- Rabbani Khorasgani M, Esmaeili H, Pourkarim MR, Mankhian AR, Zahraei Salehi T. Anti-brucella antibodies in blood donors in Boushehr, Iran. Comp Clin Pathol 2008; 17(4): 267–9.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Seroepidemiologic status of brucellosis in blood donors in Yazd, 2009

Ghilian R.[1,2,3], Hekmati Moghaddam S.H.[3], Fatemi A.[1,2], Eslamieh H.[4], Dargahi M.[5]

[1]*Research Center of Iranian Blood Transfusion Organization, Tehran, Iran*
[2]*Yazd Regional Blood Transfusion Center, Yazd, Iran*
[3]*Shahid Sadoghi University of Medical Sciences,Yazd, Iran*
[4]*Tehran University of Medical Sciences,Tehran, Iran*
[5]*Shohadaye Kargar Hospital, Yazd, Iran*

Archive of SID

Abstract

Background and Objectives

The aim of this study was to determine the frequency of brucellosis and the titer of anti-brucella antibody by the Wright and ELISA methods in blood donors in Yazd province; sensitivity and specificity rates of these two methods were also compared.

Materials and Methods

This descriptive/analytical cross-sectional study was performed on 300 healthy donors admitted to Yazd Blood Transfusion Center. All of them were interviewed, examined, and tested by routine serologic diagnostic tests of brucellosis, including rapid Wright, standard tube Wright test, 2-ME (2-mercapto ethanol), and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Results

Nineteen (6.3%) out of 300 participants had a tube Wright titer of 1:80 (5.7% of men and 14.3% of women). By ELISA method, 17 persons (5.7%) had positive IgG anti-Brucella antibody. The 2-ME test was positive in only 2 cases (0.6%). The sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive values of ELISA compared to Wright test were 5.3%, 94.7%, 6.3%, and 93.7%, respectively.

Conclusions

If a titer of 1:80 is defined to be the criterion of contamination with brucella, it should not be considered negligible in blood donors of Yazd.

Key words: Brucella, Blood Donors, ELISA, Iran
Sci J Iran Blood Transfus Org 2011; 7(4): 196-205

Received: 20 Apr 2010
Accepted: 14 Sep 2010

Correspondence: Ghilian R., MD, Pathologist. Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center, Yazd Regional Blood Transfusion Center and Shahid Sadoghi University of Medical Sciences. Abouzar Sq. Postal Code: 8915913971, Yazd, Iran. Tel: (+98351) 8249829; Fax: (+98351) 6235949
E-mail: *ghiliyaan2006@yahoo.com*

www.SID.ir