

Brucellosis in pregnancy

Ghaznavi-Rad E(Ph.D)^{1*}, Zarinfar N(M.D)²

1- Department of Microbiology and Immunology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 14 Nov 2011, Accepted: 4 Jan 2012

Abstract

Background: Brucellosis is a zoonotic disease which is endemic in Iran. Infection with brucella species during pregnancy can have negative impacts on the outcome of pregnancy; however, there is no consensus on its leading to abortion or other severe complications. The aim of the present study is to determine the role of brucellosis in pregnancy and to characterize the risk factors, clinical presentations, and immunology of brucellosis based on the existing reports.

Materials and Methods: In this review article, we studied papers on Pubmed, Elsevier, Cochrane, SID, Ovid, ISC, and IranMedex through such keywords as brucellosis, abortion, intra-uterine fatal diseases, and preterm labor.

Results: Among the original research papers, 51 were found to be related to the title of this study and dealt with the outcome of brucellosis on pregnant women and had discussed the complications of pregnant patients suffering from brucellosis.

Conclusion: According to the investigations made in this study, brucellosis in pregnancy can manifest as normal delivery, increased incidence of spontaneous abortion, intra-uterine fatal diseases, and premature delivery. Therefore, in endemic areas, especially those with inhabitants of low socioeconomic class, educating girls and women of childbearing age about brucellosis and its dangers and risk factors and isolating pregnant women may help prevent the disease and its complications in pregnancy. Moreover, further immunological investigation on the role of immunological reactions following brucellosis infection in pregnant women is required.

Keywords: Abortion, Brucellosis, Intra-uterine fatal diseases, Pregnancy, Premature labor

*Corresponding author:

Address: Department of Microbiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: ghaznavieh@yaho.com

بروسلوزیس در بارداری

احسان اله غزنوی راد^{۱*}، نادر زرین فر^۲

۱- استادیار، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات سل و عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت ۹۰/۸/۲۳، تاریخ پذیرش ۹۰/۱۰/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: بروسلوز یکی از بیماری‌های مشترک بین انسان و دام بوده که در ایران به صورت اندمیک مشاهده می‌شود. ابتلا به این بیماری در هنگام حاملگی می‌تواند سبب تاثیر نامطلوب بر روی ماحصل بارداری گردد ولی بر روی این اصل که آیا می‌تواند منتهی به بروز سقط یا سایر عوارض ناگوار گردد توافق قطعی وجود ندارد. هدف این مطالعه مروری بر گزارشات موجود در زمینه تاثیر بروسلوزیس بر روی ماحصل بارداری، عوامل خطر، علائم بالینی و هم‌چنین ایمنی شناسی بروسلوزیس در هنگام بارداری است.

مواد و روش‌ها: این بررسی مروری بر روی مقالات منتشر شده داخلی و خارجی مرتبط با استفاده از کلمات کلیدی چون بروسلوز، حاملگی، سقط، مرگ داخل رحمی، زایمان زودرس در پایگاه‌های Black cohrene، IranMedex، ISC، Elsevier cohrene، Pubmed و SID، Ovid انجام شده است.

یافته‌ها: از بین مقالات تحقیقی جستجو شده تعداد ۵۰ مقاله مرتبط با موضوع تحقیق بود که به مباحثی چون بررسی بروسلوز و عوارض آن در دوران حاملگی پرداخته‌اند.

نتیجه گیری: بر اساس بررسی این تحقیق عواقب بروسلوز در هنگام بارداری می‌تواند به صورت الگوی زایمان طبیعی، سقط، مرگ جنین در داخل رحم و زایمان زودرس بروز نماید. لذا در مناطق اندمیک به خصوص با سطح اقتصادی اجتماعی پایین، آموزش بانوان و دختران از خطرات و عوامل خطر و غربالگری زنان باردار می‌تواند از عواقب ناگوار بروسلوز در این دوران مهم جلوگیری نماید. ضمن اینکه تحقیقات گسترده‌تری در زمینه بررسی واکنش‌های ایمنولوژیک که متعاقب ابتلا به بروسلوز در هنگام بارداری رخ می‌دهد مورد نیاز می‌باشد.

واژگان کلیدی: سقط، بروسلوز، مرگ داخل رحمی، حاملگی، زایمان زودرس

*نویسنده مسئول: اراک، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی

Email: ghaznaviehs@yahoo.com

مقدمه

بروسلوز یکی از بیماری‌های مشترک بین انسان و دام بوده و یکی از مشکلات جهانی می‌باشد. به استثنای تعداد کمی از کشورهای جهان که عاری از بیماری بوده یا موفق به ریشه کنی شده‌اند، اکثریت کشورها به این عفونت آلوده‌اند، به خصوص در آسیا کشورهایی مانند ترکیه، ایران و عربستان سعودی این بیماری به صورت مشکلی حاد بروز کرده است (۴-۱). در ایران این بیماری به عنوان یک بیماری اندمیک شناخته شده که با شکل‌های مختلف کلینکی و شیوع متفاوت بروز کرده است (۵). در نیمه نخست سال ۱۳۸۶، ماهیانه ۳ هزار مورد تب مالت به ثبت رسیده و طبق آمار موجود در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی میزان بروز تب مالت در سال ۱۳۸۷ به ۱۸ هزار وقوع در سال رسیده است. در سال ۸۷ بیشترین بروز این بیماری در استان‌های لرستان و آذربایجان حدود ۸۸ تا ۱۱۰ مورد در هر صد هزار نفر و بعد در استان‌های مرکزی، همدان و خراسان رضوی ۶۶ تا ۱۰۰ مورد در هر صد هزار و کرمان، ایلام، کردستان، فارس، کرمانشاه، آذربایجان غربی و زنجان ۲۲ تا ۴۳ مورد در هر صد هزار نفر دیده شده است (۶).

بروسلاها باسیل‌های گرم منفی، کوچک، هوازی و غیر متحرکی هستند که فاقد کپسول و اسپور بوده و کند رشد می‌باشند. رشد آنها در محیط کشت، به کندی صورت می‌گیرد و چهار گونه از این جنس به طور کلاسیک برای انسان بیماری‌زا هستند (۷، ۸).

در انسان سقط عبارت است از ختم حاملگی از هر طریق قبل از این که جنین به مرحله‌ای رسیده باشد که توانایی بقاء خارج از رحم را داشته باشد. شایع‌ترین علت سقط در انسان اختلالات کروموزومی می‌باشد و علل دیگر مانند تعدد زایمان، سن پدر و مادر، بیماری‌های ایمنولوژیک و بیماری‌های عفونی نیز در این زمینه نقش بسزایی را عهده‌دار می‌باشند (۹). از طرفی علل درصد قابل توجهی از سقط‌ها نیز نامشخص می‌باشد (۱۰). یکی از علل سقط که بیشتر مورد توجه می‌باشد عفونت‌ها هستند و عقیده بر این است که سقط و زایمان زودرس در زنان حامله شاید

در اثر التهاب ناشی از یک بیماری تب‌دار باشد ولی بعضی از عفونت‌ها خود به خود می‌توانند ایجاد سقط نمایند که در فرم علامت‌دار و حتی بدون علامت این مشکل را ایجاد می‌کنند (۱۱). از جمله این عفونت‌های ذکر شده می‌توان هرپس سیمپلکس، توکسوپلازما، سیفیلیس، مایکوپلاسما هومینیس و اووره آپلازما را نام برد که دو مورد آخر حتی می‌توانند سبب سقط مکرر هم بشوند. البته در مورد بعضی از این عوامل اختلاف نظر هم وجود دارد (۱۲). علاوه بر این در نواحی اندمیک که عفونت‌های بروسلایی شایع هستند افزایش میزان سقط در خانم‌ها حتی در افراد بدون علامت دیده شده است و خانم‌هایی با تیتراژ ۱/۱۶۰ و بالاتر بیشتر از خانم‌هایی با سرولوژی منفی یا تیتراژ کمتر دچار سقط می‌شوند (۹، ۱۳).

بروسلاها، عامل ایجاد سقط و ناهنجاری‌های جنینی در دام‌ها بوده و زیان‌های اقتصادی سنگینی به واسطه کاهش تولید بار می‌آورند (۱۴). این امر ناشی از تمایل آنها برای رشد بیشتر در نسوج جنینی گاو، بز، گوسفند و خوک می‌باشد زیرا این بافت‌ها حاوی اریتریتول می‌باشد (۱۱). از آنجا که این ماده در انسان یافت نشده است تصور بر این است که بروسلاها قادر به ایجاد عوارضی نظیر سقط در انسان نیستند. از سوی دیگر وجود آنتی بادی‌های ضد بروسلا در مایع آمینوئوتیک نیز سبب کم‌رنگ‌تر شدن نقش بروسلا در ایجاد عوارض در هنگام بارداری گردیده است (۱۱). ولی در مناطق بومی، سرنوشت حاملگی در انسان‌های مبتلا به بروسلوز، نظیر حیوانات مبتلا است به طوری که از زایمان طبیعی تا سقط، مرگ جنین در داخل رحم، زایمان زودرس و احتباس جفت در ارتباط با بروسلوز در زنان حامله، گزارش شده است (۲۸-۱۵). لذا این تصور پیش آمده که سقط و زایمان زودرس در زنان حامله مبتلا به بروسلوز شاید در اثر التهاب ناشی از این بیماری تب‌دار، حاصل می‌گردد (۱۱). ولی با این حال در بعضی از این گونه موارد، توانسته‌اند بروسلاها را از ماحصل حاملگی بیابند که خود نشان دهنده انتقال بروسلاها از سد جفتی و آلودگی داخل رحمی جنین انسان می‌باشد. حتی مواردی از

عفونت‌های انسانی به صراحت انتقال از طریق جفت که سبب عفونت مادرزادی بروسلائی در هنگام تولد گردیده را گزارش نموده‌اند که به دنبال آن سبب آلودگی تیم زایمانی در اثر مواجهه با مایع آمنیوتیک گردیده است (۲، ۳، ۲۹). بنابراین در این مقاله مروری مقالات منتشر شده از مناطق آندمیک بروسلوز مورد بررسی قرار گرفته و نقش عفونت بروسلائی در ایجاد عوارض در هنگام بارداری به ویژه سقط مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری بر روی مطالعات انجام شده روی بروسلوز و عوارض آن در بارداری و هم‌چنین ایمونولوژی بروسلوز در خلال بارداری صورت گرفته است. این بررسی هم‌چنین عوامل خطر و تظاهرات بالینی بروسلوز در هنگام حاملگی را نیز مورد بررسی قرار داده است. به طور معمول گزارشاتی که از عوارض بارداری بروسلا منتشر شده است به صورت موردی و یا مطالعات مورد-شاهدی بوده که در مجلات علمی داخلی و خارجی نقش عفونت بروسلائی در ایجاد عوارض در هنگام بارداری را مورد تجزیه و تحلیل قرار داده‌اند. این مطالعه روی مقالات منتشر شده داخلی و خارجی مرتبط با استفاده از کلمات کلیدی چون بروسلوز، بارداری، سقط، مرگ داخل رحمی و زایمان زودرس در پایگاه‌های ovid, SID, Black cohane, Elserier, pubmed, IranMedex و ISC انجام شده است.

یافته‌ها

تعداد مقالات یافت شده در این زمینه با کلید واژه‌های ذکر شده ۲۷۴ مورد در بانک‌های اطلاعاتی مورد نظر بود که با توجه به موضوع مورد بررسی و نوع مقالات نگارش شده از مجموع مقالات یافت شده ۵۰ مقاله مورد بررسی و در نگارش این مقاله از آنها استفاده گردید.

بررسی عواقب عفونت بروسلائی در خلال بارداری از مسائل پیچیده بیماری‌های عفونی است که به

دلیل عدم وجود قطعیت در توانایی بروسلا در ایجاد نقش تبیین شده در زنان باردار مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. این مسئله در مناطق اندمیک که عوارض شکل منسجم‌تری به خود می‌گیرند و به صورت الگوی منظم سقط، مرگ جنین در داخل رحم، زایمان زودرس بروز می‌نماید سبب شده که برخی از محققین پیشنهاد درمان پروفیلاکسی را برای بانوان باردار در این گونه مناطق پیشنهاد کنند (۲۴). برای مثال مطالعه پرونده‌های هفت ساله مرکز آموزشی درمانی سینای کرمانشاه، حاکی از آن است که میزان موارد سقط جنین، مرده زایی و زایمان زودرس ناشی از بروسلوز در زنان حامله، بیش از این عوارض در مبتلایان به هپاتیت‌های ویروسی، تیفوئید، سل، مننژیت، عفونت‌های ادراری در زمینه حاملگی بوده است. در این مطالعه از ۵۸ بیمار مبتلا به بروسلوز در دوره حاملگی، ده نفر (۱۹/۲ درصد) متحمل سقط گردیده، ۹ نفر (۱۷/۳ درصد) زایمان زودرس داشته و ۳۳ نفر (۶۳/۵ درصد) پس از شروع درمان، سلامتی خود را باز یافته‌اند و خطری جنین آنان را تهدید نکرده است. از طرفی ۷۰ درصد موارد سقط در سه ماهه دوم، ۳۰ درصد موارد آن در سه ماهه اول و صد درصد موارد زایمان زودرس، طی هفته‌های ۲۸ تا ۳۵ حاملگی، رخ داده است و بنابراین در مجموع ۳۶/۵ درصد بیماران، متحمل سقط و زایمان زودرس گردیده‌اند که در مقایسه با سایر موارد عفونی مانند هپاتیت، مننژیت، تیفوئید، عفونت‌های ادراری، پنومونی و سل به طور معنی‌داری بالاتر بوده و این نکته نیز حائز اهمیت است که اغلب بیماران شمای بالینی طبیعی داشته و علائم کلینیکی حادی را نشان نداده‌اند، به عنوان مثال تب در اغلب موارد وجود نداشته یا بسیار خفیف ثبت گردیده است لذا می‌توان این گونه برداشت نمود که میزان بروز عوارض بروسلوز با شدت بیماری مرتبط نیست و احتمال دارد که در تهاجم مستقیم به جنین صورت گیرد (۱۴).

هم‌چنین در اوایل دهه ۱۳۵۰ شمسی در اصفهان مطالعه میکروبیولوژیک مبسوطی در زنان باردار صورت گرفت که منجر به شناسایی بروسلا به عنوان عامل

اتیولوژیک ایجاد سقط در ۲۶ درصد موارد گردید و نکته قابل توجه این که بروسلا ملی تنسیس از رحم و نسوج جنینی برخی از بیماران جدا شد. در ضمن طی مطالعه‌ای که توسط محققین انستیتو رازی ایران صورت گرفت بروسلا ملی تنسیس از بقایای جفت و جنین سقط شده انسان در دو مورد ایزوله گردید و این تئوری مطرح شد که بروز عفونت ناشی از بروسلا می‌تواند عامل ایجاد وقوع سقط جنین در سه ماهه دوم بارداری گردد (۳۰).

در بین مقالات بین‌المللی به چاپ رسیده در زمینه بروسلوز مطالعه‌ای که توسط خان و همکاران در سال ۲۰۰۱ در عربستان سعودی بر روی ۵۴۵ خانم باردار صورت گرفت و از این تعداد ۹۲ زن باردار مبتلا به بروسلوز یافت گردید، اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا نتایج حاصل از این تحقیق که در یک ناحیه اندمیک از نظر بروسلوز صورت گرفته است حاکی از بروز سقط خود به خودی در این بیماران (۴۳ درصد) و مرگ داخل رحمی (۲ درصد) می‌باشد. تمامی این بیماران دارای تیترا آنتی بادی بالای ۱/۳۲۰ بوده ولی میانگین تیترا، ۱/۲۵۶۰ گزارش گردید (۲۴). نکته قابل توجه این تحقیق این است که علیرغم بالا بودن میزان سقط و میانگین تیترا در این دسته از بیماران ارتباط معنی‌داری بین شدت تیترا و بروز سقط یافت نگردید. در همین راستا لولو و همکاران میزان شیوع بروسلوز را در زنان باردار مبتلا به سقط در کشور کویت ۳۱ درصد گزارش نمود (۱۹). روشن و همکاران نیز ۱۹ خانم باردار مبتلا به عفونت تایید شده بروسلائی را پی‌گیری نموده که از بین آنها ۱۰ نفر (۵۳ درصد) دچار عارضه سقط خود به خودی در سه ماهه اول بارداری شدند و محققان در این تحقیق توانستند با درمان ترکیبی آنتی بیوتیکی (ریفامپین به علاوه کوتریموکسازول) بر روی ۱۳ بیمار سبب به دنیا آمدن نه نوزاد سالم فول ترم گردیده و فقط چهار مادر (۳۱ درصد) علیرغم درمان دچار عارضه سقط خود به خودی گردیدند. نویسندگان این مقاله بر نقش غربالگری در پیش‌گیری از عوارض وخیم بروسلوز در دوران بارداری صحه گذاشته‌اند (۱۶). علاوه بر این الشاهی و همکاران نیز در سال ۲۰۰۷ مطالعه تکمیلی

دیگری در کشور عربستان انجام داده و ۴۵۰ خانم باردار را برای پی‌گیری در این مطالعه مورد-شاهدی وارد نمودند. روش بررسی ابتلا به بروسلوز با استفاده از تست‌های آگلوتیناسیون استاندارد صورت گرفته و بر این اساس به دو گروه تست مثبت (۵۵ نفر) و تست سرولوژیک منفی (۳۹۵ نفر) تقسیم شدند. جهت تبیین عوارض ناشی از عفونت بروسلائی هر دو گروه از نظر نتایج حاملگی مورد پی‌گیری قرار گرفتند. بروز بروسلوزیس به صورت کلی ۱۲/۲ درصد یافت گردیده و بروز سقط خود به خودی در گروه بیمار ۲۷/۷ درصد، مرگ داخل رحمی ۱۲/۷۲ درصد و زایمان زودرس ۱۰/۹۰ درصد گزارش گردید. نکته قابل توجه این است که بر مبنای تحلیل آماری ارتباط معنی‌داری بین میزان بروز سقط خود به خودی و مرگ داخل رحمی بین گروه بیمار و شاهد یافت گردید ($p=0/03$) ولی بین میزان بروز زایمان زودرس در دو گروه ارتباط معنی‌داری یافت نشد (۲۳).

ترکیه از دیگر کشورهایی است که موارد متعددی از گزارشات مربوط به بروسلوزیس را به دلیل اندمیک بودن به خود اختصاص داده است. به عنوان مثال کورداغلو و همکاران در سال ۲۰۱۰ مطالعه‌ای را جهت بررسی پیامد بروسلوز بر روی بارداری در ۲۹ خانم باردار مبتلا به بروسلوز انجام دادند و ابتدا نقش سایر میکروارگانیسم‌ها مانند ویروسی هرپس، ویروس سایتومگال، ویروس روبلا و انگل توکسوپلازما را با استفاده از روش الیزا منتفی دانسته و سپس به پی‌گیری بیماران پرداختند. از بین بیماران فوق ۷ مورد (۲۴/۱۱ درصد) دچار سقط خود به خودی گردیده، یک مورد (۳/۴۵ درصد) مرگ داخل رحمی رخ داده و دو مورد (۶/۹ درصد) نیز زایمان زودرس مشاهده شده است و محققان فقط توانستند از دو تن از بیماران باکتری عامل بروسلا را توسط کشت خون جدا نمایند. نکته قابل تامل در این تحقیق تحویل نوزاد فول ترم سالم در ۱۹ نفر (۶۵/۵ درصد) بود (۳۱).

از سوی دیگر و در همین ارتباط نساجی و همکاران مطالعه‌ای برای بررسی ارتباط بین عفونت

بروسلایی بدون علامت و سقط خود به خودی بر روی ۱۰۳ زن با حاملگی طبیعی به عنوان گروه شاهد و ۸۱ زن با سقط خودبه خودی به عنوان گروه مورد با اندازه گیری آنتی بادی IgG یا IgM به روش الیزا انجام دادند و یافته‌های آنان دلالت بر این نکته داشت که از نظر میزان آنتی بادی بین ابتلا به بروسلوز و بروز سقط ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۳۲). ولی بر خلاف این یافته شریف و همکاران گزارش کرده‌اند که میزان سقط در زنان حامله‌ای که مبتلا به بروسلوز با تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱/۱۶۰ هستند به طرز معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند که این امر از این یافته حمایت می‌کند که عفونت فعال باکتریایی یک فاکتور خطر برای سقط بدون علت می‌باشد (۹).

ایمونولوژی: همان طور که می‌دانیم بروسلاها

میکروارگانسیم‌های داخل سلولی اختیاری هستند و این توانایی باکتری در بقا در درون سلول‌های ماکروفاژ و گریز از پاسخ ایمنی ایجاد شده سبب تثبیت عفونت بروسلایی می‌گردد (۳۳). از طرفی می‌دانیم که در خلال دوران بارداری نرمال شیفت پاسخ ایمنی از TH1 به TH2 می‌باشد که سبب بقای جنین می‌شود که در یک حاملگی موفق بسیار موثر می‌باشد (۳۴). سیتوکاین‌های TH2 مانند عامل تغییر دهنده رشد (Transforming growth factor-β-TGF-β) و اینترلوکین چهار (IL4) و اینترلوکین ده (IL10) نه تنها این توانایی را دارند که از وقایع حاد ایمونوپاتولوژیک جلوگیری کنند بلکه دارای اثرات مفیدی هستند که می‌توانند منجر به سرانجام موفق حاملگی گردند (۳۵). از طرفی عفونت بروسلایی به علت ماهیت داخل سلولی خود سبب القا پاسخ ایمنی از نوع TH1 می‌گردد که می‌تواند سبب پاکسازی میکروارگانسیم عامل باشد. تقویت این نوع پاسخ ایمنی با افزایش عواملی نظیر عامل نکروز دهنده توموری (TNF-α)، اینترلوکین دوازده (IL12) و گاما اینترفرون (IFN-γ) همراه است که در مرحله ابتدایی بیماری دیده می‌شود (۳۶). ولی نکته قابل توجه این است که در بررسی مدل‌های حیوانی بارداری به خصوص در مدل موشی پاسخ ایمنی که سبب القاء IFN-γ می‌گردد، نقش

کلیدی در ایجاد سقط در عفونت بروسلایی به عهده دارد (۳۷). اهمیت این قضیه تا حدی است که به نظر می‌رسد در مرحله جایگزینی جفت میزان IFN-γ مهم‌ترین عامل لانه‌گزینی بوده و کوچکترین افزایش در میزان IFN-γ می‌تواند سبب سقط جنین گردد (۳۴). تحقیقات تکمیلی نشان داده است که IFN-γ این فرایند را از طریق فعال کردن لنفوسیت‌های T و ترشح سیتوکاین‌هایی انجام می‌دهد که اخیراً جهت القاء سقط به واسطه اثر بر روی تروفوبلاست‌ها به کار برده شده‌اند (۳۸). بنابراین بر لزوم انجام مطالعات تکمیلی به خصوص در زمینه ایمونولوژی بارداری در هنگام عفونت بروسلایی و بررسی نوع پاسخ ایجاد شده تاکید می‌گردد.

عوامل خطر: در بسیاری از مطالعات، عوامل

خطر ابتلا در دوران بارداری به صورت سابقه قبلی ابتلاء، وجود فرد بیمار در خانواده یا به طور کلی زندگی در منطقه اندمیک، مصرف شیر غیر پاستوریزه، خطرات شغلی مانند دامداری و مواجهه با دام‌های آلوده عنوان گردیده است و اخیراً تغذیه با شیر مادر نیز به عنوان عامل خطر برای ابتلاء نوزادان مطرح گردیده است (۳، ۳۹، ۴۰). علاوه بر این حضور علائمی نظیر تب و خونریزی رحمی نیز به عنوان عامل خطر وقوع سقط بیان شده است (۳، ۴۱). دو عامل اول از این جهت حائز اهمیت هستند که ناشی از فعالیت اندوتوکسین این باکتری و ایجاد اینترلوکین یک (تب زایی) و همچنین اثر بر روی عضلات صاف رحمی بوده که نقش مهمی در القاء سقط دارند (۴۲).

علائم بالینی: به طور کلی عفونت بروسلایی با

علائم عمومی شامل تعریق، لرز، آرترالژی، سردرد و علائم گوارشی، کمر درد، میالژی و سرفه بروز می‌کند که این شمای بالینی، بیشتر به مرحله بیماری و ارگان درگیر شده ارتباط دارد (۴۳، ۴۴). با این حال در دوران بارداری این بیماری می‌تواند از فرم خفیف تا شدید تب و خونریزی داخل رحمی و پاره شدن غشاء جنینی که با سقط و گاهی مرده زایی همراه است بروز نماید (۳، ۴۴، ۴۵). به طور کلی و در اغلب موارد فوق بیشترین میزان سقط در سه ماهه اول و

هم چنین بنابر شواهد موجود در این مطالعه در خلال معاینات دوره‌ای بارداری در مناطق اندمیک چه در افراد علامت‌دار و چه در افراد بدون علامت عفونت بروسلائی مورد غربال‌گری قرار گرفته تا بتوان از پتانسیل بیماری زایی خطرناکی که برای جنین، مادر و تیم زایمان وجود دارد جلوگیری نمود. علاوه بر این توجه بیشتر متولیان بهداشتی درمانی از طریق اجرای برنامه‌های آموزشی به صورت مدون، افزایش سطح آگاهی عمومی و به ویژه دختران و زنان جوان از راه‌های پیش‌گیری و انتقال می‌تواند از عوارض ناخوشایند این بیماری جلوگیری نماید. در انتها خاطر نشان می‌گردد که اثبات قطعی علل اتیولوژیک سقط بروسلائی نیازمند مطالعات بیشتری است، ولی در غیاب مطالعات فوق نیز نیاز فوری زنان باردار به درمان مناسب جهت جلوگیری از عوارض قطعی می‌باشد.

منابع

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsiianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(2): 91-9.
2. Mesner O, Riesenber K, Biliar N, Borstein E, Bouhnik L, Peled N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):e135-40.
3. Karcaaltincaba D, Sencan I, Kandemir O, Guvendag-Guven ES, Yalvac S. Does brucellosis in human pregnancy increase abortion risk? Presentation of two cases and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(2):418-23.
4. Sofian M, Aghakhani A, Velayati AA, Banifazl M, Eslamifar A, Ramezani A. Risk factors for human brucellosis in Iran: a case-control study. *Int J Infect Dis.* 2008;12(2):157-61.
5. Zarinfar N, Ghaznavi-Rad E. Chronic Brucellosis. *Proceeding of the national congress of Brucellosis;* 2011 September 8-9; Arak, Iran.
6. Majidzadeh K, Hosseini S, Soleimani M, Ghalyanchi A. Rapid detection of causative

دوم بارداری صورت گرفته و بارزترین علامت در طی این مدت خونریزی رحمی و تب بوده است (۲۳، ۲۴). تشخیص این بیماری نیز بر مبنای بومی بودن، علائم بالینی، تست‌های سرولوژیک استاندارد و کشت خون میسر است (۴۶، ۴۷) ولی اطلاع دقیقی از میزان بروز بروسلوز در دوران بارداری حتی در مناطق اندمیک در دسترس نیست. اگر چه در مطالعه‌ای در فلسطین آنتی بادی ضد بروسلائی در ۴/۴ درصد خون بند ناف‌های موجود در بانک خون این کشور یافت گردیده و غربال‌گری زنان باردار ساکن مناطق روستایی اندمیک در کشور عربستان نیز تیترا مثبت آنتی بادی بر علیه بروسلا را در بین ۳/۵ درصد آنان یافت نموده است (۹، ۴۸). بنابراین به نظر می‌رسد که به علت عدم وجود برنامه منظم غربال‌گری از نظر بروسلوز در معاینات دوره‌ای دوران بارداری در مناطق اندمیک بسیاری از موارد بروسلوز در دوران بارداری تشخیص داده نشده یا به اشتباه تشخیص داده می‌شوند (۳).

درمان: در اغلب مقالات بر نقش قوی درمان در

جلوگیری از عوارض عفونت بروسلوز در دوران بارداری به خصوص سقط اشاره شده است (۴۹). مثلاً در مطالعه خان استفاده از مونوترایی کوتریموکسازول (۸۰۰ میلی‌گرم) سبب کاهش بروز سقط گردیده ولی بروز سقط در افرادی که درمان ترکیبی ریفاپین ۹۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم و کوتریموکسازول (۸۰۰ میلی‌گرم) را دریافت نمودند با افرادی که تحت درمان مونوترایی با کوتریموکسازول (۸۰۰ میلی‌گرم) قرار گرفتند تفاوت معنی‌داری نداشت (۶/۰ = p). هم اکنون به طور کلی درمان مونوترایی کوتریموکسازول را کافی ندانسته و توصیه نمی‌کنند با این حال درمان ترکیبی ریفاپین و کوتریموکسازول متداولترین درمانی است که به مدت شش هفته مورد استفاده قرار گرفته است (۱۹، ۲۴، ۵۰).

نتیجه گیری

به طور کلی این مطالعه بروز سقط در سه ماهه اول و دوم بارداری را به عنوان یک عارضه مهم در افراد مبتلا به عفونت فعال بروسلائی مطرح نموده و نشان می‌دهد که باکتری می و شدت آنتی بادی (تیترا بالاتر از ۱/۱۶۰) هم می‌تواند در این قضیه به عنوان عامل خطر عمل نمایند.

- agents of Malta Fever using Polymerase Chain Reaction. *HBI Journals*. 2010;8(2):85-91.
7. Cloeckert A, Verger JM, Grayon M, Paquet JY, Garin-Bastuji B, Foster G, et al. Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus. *Microbes Infect*. 2001;3(9):729-38.
 8. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188-202.
 9. Sharif A, Reyes Z, Thomassen P. Screening for brucellosis in pregnant women. *J Trop Med Hyg*. 1990; 93(1):42-3.
 10. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician*. 2005;72(7):1243-50.
 11. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
 12. DeCherney AH, Nathan L. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
 13. Gottuzzo E, Carrillo C. Gorbach's Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
 14. Hatami H, Razavi S, Eftekhari A. Epidemiology of Brucellosis. Tehran, Iran: Arjmand Pub.
 15. Poole PM, Whitehouse DB, Gilchrist MM. A case of abortion consequent upon infection with *Brucella abortus* biotype 2. *J Clin Pathol*. 1972;25(10):882-4.
 16. Roushan MR, Baiani M, Asnafi N, Saedi F. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(9):540-2.
 17. Peker N, Turan V, Ergenoglu M, Yeniel O. Brucellosis in adolescent pregnancy--case report and review of literature. *Ginekol Pol*. 2011; 82(3):226-9.
 18. Schreyer P, Caspi E, Leiba Y, Eshchar Y, Sompolinsky D. *Brucella* septicemia in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1980;10(2):99-107.
 19. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med*. 1988; 66(249):39-54.
 20. Malone FD, Athanassiou A, Nores LA, Dalton ME. Poor perinatal outcome associated with maternal *Brucella abortus* infection. *Obstet Gynecol*. 1997; 90(4 Pt 2):674-6.
 21. Hackmon R, Bar-David J, Bashiri A, Mazor M. [Brucellosis in pregnancy]. *Harefuah*. 1998; 135(1-2):3-7, 88.
 22. Gulsun S, Aslan S, Satici O, Gul T. Brucellosis in pregnancy. *Trop Doct*. 2011; 41(2): 82-4.
 23. Elshamy M, Ahmed AI. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(3):230-4.
 24. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(8):1172-7.
 25. Mosayebi Z, Movahedian AH, Ghayomi A, Kazemi B. Congenital brucellosis in a preterm neonate. *Indian Pediatr*. 2005;42(6):599-601.
 26. Sarafidis K, Agakidis C, Diamanti E, Karantaglis N, Roilides E. Congenital brucellosis: a rare cause of respiratory distress in neonates. *Am J Perinatol*. 2007;24(7):409-12.
 27. Ghaznavi-Rad E, Zarinfar N. Brucellosis and pregnancy. Proceeding of the national congress of Brucellosis; 2011 September 8-9; Arak, Iran.
 28. Makhseed M, Harouny A, Araj G, Moussa MA, Sharma P. Obstetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. *J Perinatol*. 1998;18(3):196-9.
 29. Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of *Brucella melitensis* infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally infected infant. *J Infect*. 2006;53(1):e39-41.
 30. Zoghi E. A review on brucellosis. Proceeding of 2nd national congress of Brucellosis; 2007; Tehran, Iran.
 31. Kurdoglu M, Adali E, Kurdoglu Z, Karahocagil MK, Kulusari A, Yildizhan R, et al. Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2): 201-6.
 32. Nassaji M, Rahbar N, Ghorbani R, Lavaf S. The role of brucella infection among women with spontaneous abortion in an endemic region. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 2008; 9(1): 20-3.

33. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *International journal of infectious diseases* : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2003; 7(3): 173-82.
34. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*. 1997; 18(10):478-82.
35. Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, et al. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol*. 2002;53(1-2): 241-56.
36. Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microbiol*. 2002;90(1-4):383-94.
37. Kim S, Lee DS, Watanabe K, Furuoka H, Suzuki H, Watarai M. Interferon-gamma promotes abortion due to *Brucella* infection in pregnant mice. *BMC Microbiol*. 2005;5:22.
38. Thirkill TL, Lowe K, Vedagiri H, Blankenship TN, Barakat AI, Douglas GC. Macaque trophoblast migration is regulated by RANTES. *Exp Cell Res*. 2005;305(2):355-64.
39. Giannacopoulos I, Eliopoulou MI, Ziambaras T, Papanastasiou DA. Transplacentally transmitted congenital brucellosis due to *Brucella abortus*. *J Infect*. 2002; 45(3): 209-10.
40. Arroyo Carrera I, López Rodríguez MJ, Sapiña AM, López Lafuente A, Sacristán AR. Probable transmission of brucellosis by breast milk. *J Trop Pediatr*. 2006; 52(5): 380-1.
41. Ganado W, Bannister W. Bacteraemia in human brucellosis. *Br Med J*. 1960;1(5173): 601-3.
42. Urbaschek B. Motility-promoting effect of the *brucella abortus* and *brucella melitensis* endotoxin on the smooth uterine muscle. *Nature*. 1964; 202:883-4.
43. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect*. 2000;40(1):59-63.
44. Young EJ. Human brucellosis. *Rev Infect Dis*. 1983; 5(5):821-42.
45. Yang J, Meyers KJ, van der Heide J, Liu RH. Varietal differences in phenolic content and antioxidant and antiproliferative activities of onions. *J Agric Food Chem*. 2004;52(22): 6787-93.
46. Nielsen K. Diagnosis of brucellosis by serology. *Vet Microbiol*. 2002;90(1-4):447-59.
47. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis--the value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986; 153(1):122-5.
48. Refai M. Incidence and control of brucellosis in the Near East region. *Vet Microbiol*. 2002; 90(1-4):81-110.
49. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4(12):e317.
50. Ariza J, Gudiol F, Pallarés R, Rufi G, Fernández-Viladrich P. Comparative trial of cotrimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. *J Infect Dis*. 1985; 152(6): 1358-9.