

## علائم و نشانه‌های بالینی مبتلایان به بروسلوز انسانی در ایران: مرور ساختار یافته

زهرا بلوکی<sup>۱</sup>، علیرضا باهنر<sup>۲\*</sup>، حسام‌الدین اکبرین<sup>۳</sup>، حمید شریفی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی اپیدمیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

۲- استاد اپیدمیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

۳- استادیار اپیدمیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

۴- دانشیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مراقبت اچ آی وی و بیماری‌های آمیزشی، مرکز همکار سازمان جهانی بهداشت، پژوهشکده آینده‌پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\*نشانی برای مکاتبه: تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، نبش خیابان دکتر قریب، دانشکده دامپزشکی، بخش اپیدمیولوژی، دانشگاه تهران، تلفن: ۶۱۱۷۰۵۶، پست الکترونیک: abahonar@ut.ac.ir

پذیرش برای چاپ: اردیبهشت نود و شش

دریافت مقاله: بهمن نود و پنج

### چکیده

**سابقه و هدف:** با وجود پیشرفت بهداشت و علم پزشکی بروسلوز (تب مالت) در کشور هنوز یک بیماری مهم اندمیک (با میزان بروز ۲۷ نفر در ۱۰۰ هزار نفر در سال ۱۳۹۳) محسوب می‌شود. وجود شکوه‌های غیراختصاصی و گوناگون بیماری در افراد باعث مراجعه آن‌ها به مراکز تشخیصی مختلف و نامرتب و در نتیجه طولانی‌تر شدن پروسه تشخیص و یا حتی در برخی موارد تشخیص نادرست و به دنبال آن درمان نادرست می‌گردد. اطلاع از فراوانی هر کدام از این نشانه‌ها در افراد مبتلا در سطح کشور، می‌تواند سطحی از آگاهی از میزان بروز نشانه‌ها و معیاری برای ارزیابی کلی به دست داده تا روند تشخیصی هر چه سریع‌تر طی شود.

**روش کار:** این مطالعه به روش مرور ساختار یافته روی مطالعاتی در کشور ایران صورت گرفته است که نشانه‌ها و علائم بالینی بیماران مبتلا به بروسلوز را گزارش کرده بودند. جستجوی مطالعه‌های یاد شده با استفاده از کلیدواژه‌های کلی و گسترده در بانک‌های اطلاعاتی مورد نظر صورت پذیرفت. تجزیه و تحلیل نیز با استفاده از مدل اثرات تصادفی و توسط نرم‌افزار Stata نسخه ۱۴ صورت گرفت.

**یافته‌ها:** از مجموع ۸۸۱ مقاله به دست آمده، با تعریف معیارهای ورود و خروج اصولی، در نهایت ۲۳ مقاله وارد متآنالیز شدند. شایع‌ترین علائم و نشانه‌های بیماری به ترتیب تب (۶۷/۴۶٪)، آرترالژی یا درد مفاصل (۵۹/۲۲٪)، تعریق (۵۶/۹۶٪)، خستگی یا ضعف (۵۴/۰۳٪) و درد پشت یا کمر (۵۱/۲۱٪) بود که همگی بیش از نیمی از جمعیت بیماران را دچار می‌کردند.

**نتیجه‌گیری:** تب مالت یا همان بیماری هزار چهره می‌تواند در افراد مبتلا نشانه‌ها و علائم مختلفی ایجاد نماید که شناخت این نشانه‌ها و علائم و اطلاع از گوناگونی و درصد فراوانی هر کدام از آن‌ها می‌تواند پزشکان را در تشخیص بهتر موارد مشکوک به تب مالت راهنمایی نماید.

**واژگان کلیدی:** بروسلوز، تب مالت، ایران، متآنالیز، نشانه‌ها، علائم

### مقدمه

به فراورده‌های دامی پاستوریزه و آزمون‌های تشخیصی مورد استفاده متغیر است (۳). بیماری از سال ۱۳۱۱ در ایران شناخته شده است و با توجه به اهمیت آلودگی دام برای ابتلای انسان، از سال‌های میانی دهه ۱۳۴۰ طرح مبارزه با بروسلوز دامی تصویب شده و به مرحله اجرا درآمده است (۳). در عین حال بیماری در کشور هنوز یک بیماری مهم اندمیک محسوب شده و افراد مبتلا به آن در تمام نقاط کشور به خصوص در نواحی روستایی و در بین عشایر پراکنده‌اند (۴). در سال‌های اخیر با توجه به بیشتر شدن دور از انتظار گزارش

بروسلوز یا تب مالت یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قابل انتقال بین حیوان و انسان است که توسط جنس بروسلا ایجاد و در دام و انسان سبب بروز آسیب‌ها و خسارت‌های جانی و مالی بسیاری می‌شود. با وجود پیشرفت بهداشت و علم پزشکی، این بیماری هنوز به عنوان یک معضل بهداشتی در سراسر دنیا به ویژه در نواحی خاورمیانه، شبه قاره هند، مکزیک و بخش‌هایی از آمریکای مرکزی و جنوبی به شمار می‌رود (۱-۳). شیوع بیماری در مناطق مختلف بر اساس شرایط آب و هوایی، گونه‌های دامی، سطح بهداشت دام، دسترسی

Iran\*+Brucella, Malta+Iran, بروسلوز، تب+ مالت جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Cochrane, Campbell Collaboration, Pubmed, SID, Magiran و Scencedirec صورت پذیرفت که احتمال از دست رفتن مقالات مرتبط، به حداقل برسد. یافته‌های به دست آمده در هر پایگاه بر اساس جستجویی که در ۶ ماهه نخست سال ۱۳۹۵ صورت گرفت، ثبت شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از مدل اثرات تصادفی (Random Effect) و توسط نرم‌افزار Stata نسخه ۱۴ صورت گرفت. نشانه‌ها و علائم بالینی که در بیش‌تر مقاله‌ها مورد توجه قرار گرفته بود، عبارت بود از تب، لرز، خستگی یا ضعف، تعریق، استفراغ، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، سردرد و یا سرگیجه، آرتريت، آرتراژ، میالژی، لنفادنوپاتی، هپاتومگالی، اسپلنومگالی و آنمی که برای هر کدام متآنالیز (فرا تحلیل) جداگانه انجام گرفت، که البته با توجه به عدم اشاره برخی از مقاله‌ها به برخی از این تظاهرات، تعداد مقالات شرکت داده شده در متآنالیز هر نشانه/علامت ممکن است با دیگری تفاوت داشته باشد.

#### یافته‌ها

در کل با جستجوی پایگاه‌های داده اشاره شده و با کنار گذاشتن مقاله‌هایی با عنوان‌های نامتناسب، ۸۸۱ مقاله به دست آمد (جدول ۱) که پس از بررسی عنوان، درصد قابل توجهی از آنان که با هدف این مطالعه هم‌خوانی نداشتند، از روند بررسی‌ها کنار گذاشته شدند و در مرحله بعد، پس از حذف مقالات تکراری (۸۲ مورد) و بررسی خلاصه مقاله‌ها، تعداد ۸۴ مقاله باقی ماند که از بین آن‌ها تنها مقالاتی وارد متآنالیز شدند، که معیارهای ورودی (در دسترس بودن متن کامل مقاله، مطالعه افراد مبتلا به بروسلوز عمومی و در جمعیت عمومی و انتخاب افراد مطالعه از طریق سرشماری یا نمونه‌گیری تصادفی) را داشتند. عدم تطابق داده‌ها، استفاده از روش‌های آماری نامناسب، نامشخص بودن روش نمونه‌گیری، نمونه‌گیری غیر تصادفی، مطالعه نوع خاصی از بروسلوز، چاپ مقاله پیش از سال ۱۹۹۰ میلادی و مطالعه گروه‌های سنی، جنسی یا شغلی خاص معیارهای خروج از مطالعه را تشکیل می‌دادند. به عنوان مثال مقاله‌هایی که روی گروه‌های سنی، شغلی یا اجتماعی خاص یا انواع خاص بروسلوز مانند نوروبروسلوز یا مننژیت بروسلائی کار کرده بودند و یا مقاله‌های به دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی یا مطالعات مورد شاهدهی از فراتحلیل کنار گذاشته شدند.

بروز موارد تب مالت در کشور (۲۷/۲) مورد در ۱۰۰ هزار نفر در سال (۱۳۹۳)، اهمیت این بیماری در سامانه بهداشتی کشور دوچندان شده است (۶، ۷).

انتقال بیماری به انسان از طریق راه‌های گوارشی، تنفسی، پوستی، چشمی، خود تلقیحی واکسن زنده، انتقال خون و مغز استخوان، جفت، انتقال جنسی و انتقال از طریق شیر مادر رخ می‌دهد (۳). دوره کمون بیماری بسیار متغیر است ولی معمولاً بین ۵ تا ۶۰ روز (۳-۱ هفته) طول می‌کشد و باعث بروز نشانه‌ها و علائم بالینی مختلف و متنوعی در انسان می‌شود؛ بر همین اساس از آن با عنوان یک بیماری «هزار چهره» یاد می‌کنند (۷، ۸). بیماری معمولاً به صورت حاد و در برخی موارد به صورت مزمن یا عود کننده بروز می‌کند (۲). وجود تظاهرات گوناگون بیماری در افراد باعث مراجعه آن‌ها به مراکز تشخیصی مختلف و نامرتب و در نتیجه طولانی‌تر شدن روند تشخیصی یا حتی در برخی موارد تشخیص نادرست و در نتیجه درمان نادرست می‌گردد. برای مثال مطالعه‌ای در مصر نشان داد که تب طولانی مدت ناشی از بروسلوز به کرات با تب ناشی از تیفوئید اشتباه گرفته شده و ۸۷ درصد از بیماران بروسلوزی، تشخیص و در نتیجه درمان تیفوئیدی گرفته‌اند (۹).

به رغم اهمیت بیماری و صورت‌های متفاوت ظهور نشانه‌ها و علائم آن، تاکنون مطالعه جامعی در زمینه علائم و نشانه‌های متفاوت بیماری در دسترس نیست. از این رو این مطالعه انجام گردید تا بتوان در یک مرور ساختارمند علائم و نشانه‌های متفاوت بیماری در مبتلایان در سطح کشور را بررسی نمود و بتوان به کمک آن از فراوانی هر کدام از این نشانه‌ها و علائم در افراد مبتلا در سطح کشور اطلاع یافته و دید کلی‌تری نسبت به تظاهرات این بیماری هزار چهره پیدا کنیم. این امر در نهایت منجر به تسریع روند تشخیصی شده و بیماران می‌توانند در زمان کوتاه‌تری به درمان مناسب دست پیدا کنند.

#### روش کار

مطالعه به روش مرور ساختار یافته (سیستماتیک) روی مطالعاتی انجام شد که در ایران صورت گرفته و نشانه‌ها و علائم بالینی بیماران مبتلا به بروسلوز را گزارش کرده بودند. در گام نخست برای جستجوی مطالعات یاد شده از آن‌جا که مقالات با هدف‌ها و عنوان‌های مختلف ممکن بود به نشانه‌ها و علائم بالینی نیز بپردازند، با استفاده از کلیدواژه‌های کلی و گسترده Brucellosis+Iran.

جدول ۱. بانک‌های اطلاعاتی جستجو شده و تعداد مقاله‌ها به دست آمده با توجه به کلیدواژه‌ها

تعداد مقاله‌های یافت شده در زمان جستجو	کلیدواژه(ها)	بانک اطلاعاتی
۸	brucell*+iran	Cochrane
۰	malta+iran	
۲	brucell*+iran	Campbell Collaboration
۸	malta+iran	
۴۰*	brucell*+iran	Sciencedirect
۰	malta+iran	
۸۳*	brucellosis+iran	Pubmed
۵	malta+iran	
۱۱۸	بروسلوز	SID (پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی)
۵۶	تب+مالت	
۲۱۵	Brucellosis	SID(English Journal Database)
۲	Malta+fever	
۰	بروسلوز	SID (بانک مجامع فارسی ایران)
۴	تب+مالت	
۰	Brucellosis	SID(English Seminar Database)
۰	Malta+fever	
۲۱۶	بروسلوز	Magiran
۱۲۴	تب+مالت	
۸۸۱		جمع

\*: استفاده از فیلتر در جستجوی مقاله‌ها (جستجوی کلمات کلیدی فقط در عنوان، کلیدواژه‌ها و خلاصه مقاله)

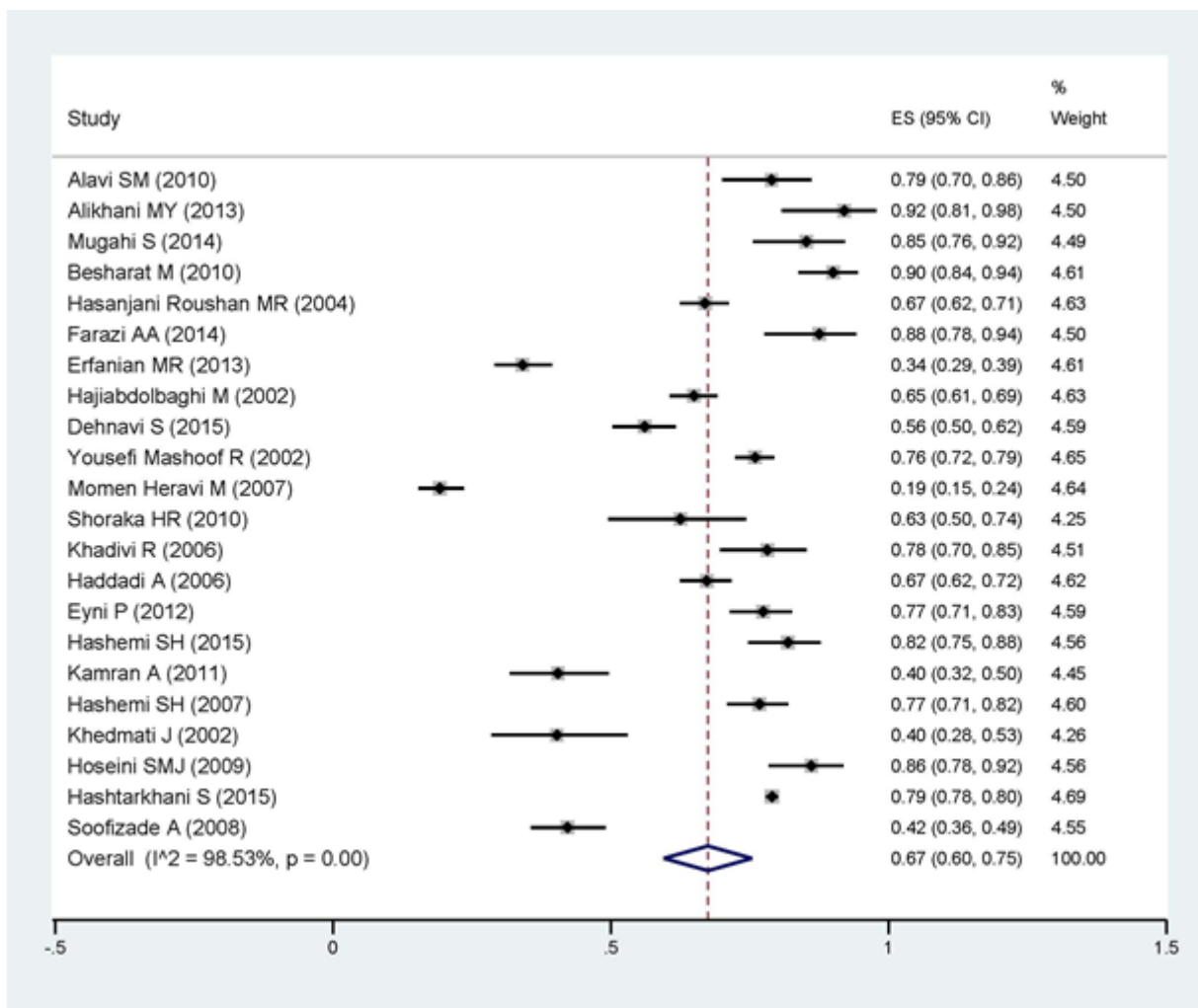
دست آمد. کم‌ترین و بیش‌ترین این نسبت در مطالعه‌های مورد بررسی به ترتیب ۰/۴۸ و ۰/۷۸ بود که در تمامی مطالعه‌ها -به جز مطالعه حدادی و همکاران (۱۰) مردان بیش‌تر از نیمی از جمعیت بیماران را تشکیل داده بودند، که با توجه به تماس بیش‌تر شغلی مردان با دام نسبت به زنان به ویژه در مناطق روستایی و عشایری، این مسأله قابل توجیه خواهد بود. دامنه‌ی سنی بیماران مورد بررسی در این مقاله‌ها، از ۴ ماه تا ۹۰ سال بود و میانگین سنی افراد در مقالات نیز بین ۴۳-۲۹/۴ سال به دست آمده بود.

در نهایت ۲۳ مقاله دارای مجوز ورود آنالیز شدند، که جزئیات هر کدام از آنها در جدول ۲ آورده شده است. در مجموع مقاله‌های مورد بررسی، ۱۰۷۲۹ بیمار قطعی و محتمل مبتلا به تب مالت مورد مطالعه قرار گرفته بودند. معیار تشخیص بیماری در تمام مقاله‌های یاد شده، استفاده از آزمون‌های سرمی رایج و به دست آمدن تیتراژ مثبت از افراد مبتلا بود. مقاله‌های کامل به دست آمده در سال‌های ۲۰۰۲-۲۰۱۵ میلادی منتشر شده بودند و از مجموع ۱۰۷۲۹ نفر مورد بررسی در آن‌ها ۶۲۰۳ نفر مرد بوده، که با استفاده از متاآنالیز نسبت مردان ۰/۶۰ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۶۲ - ۰/۵۸) به

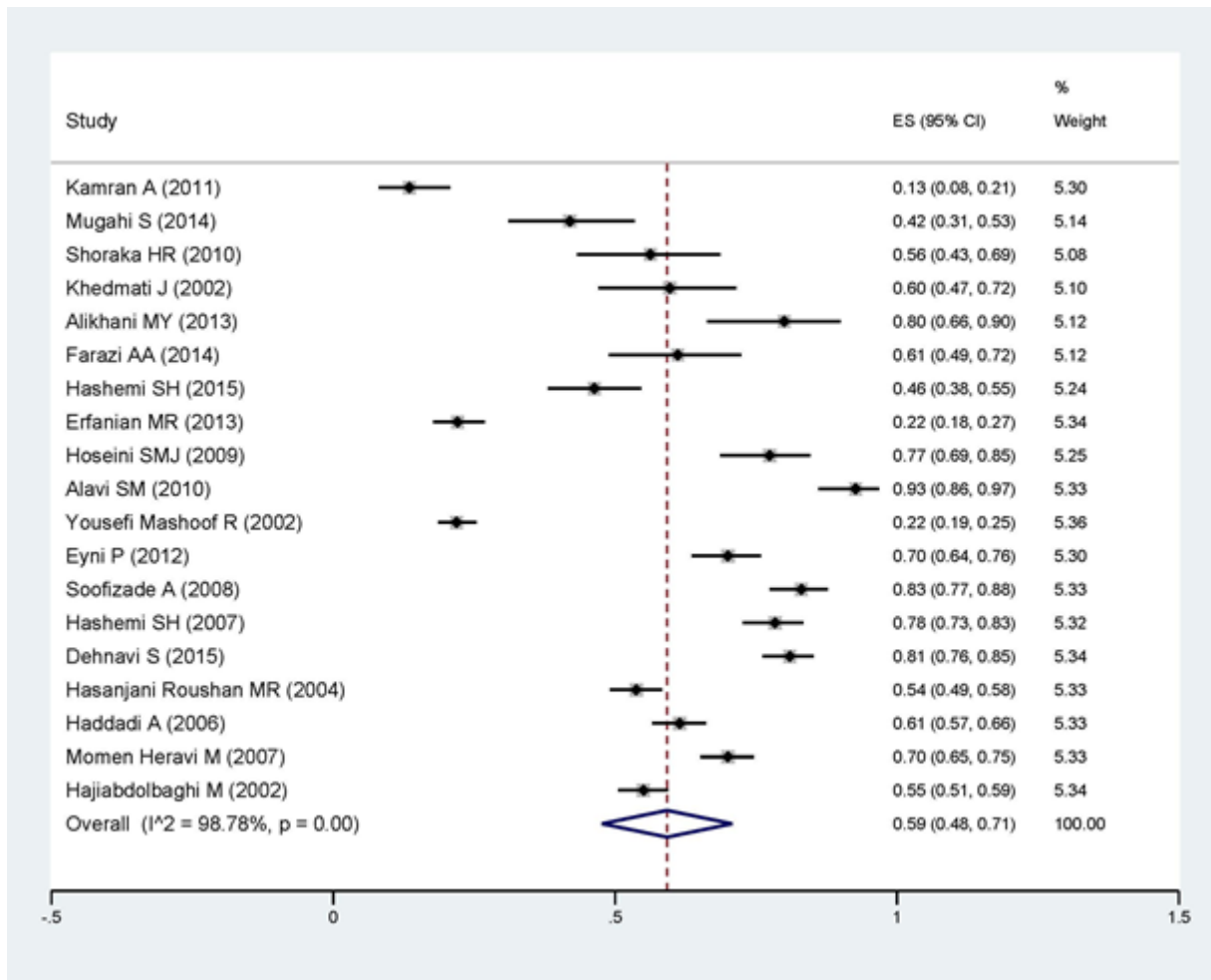


ناهم‌گونی ۶۸ و معنی‌داری آن برای هر متاآنالیز محاسبه شده است. مقدار  $p$ -value زیر ۰/۰۵ مبین آن است که تفاوت موجود در نتایج مطالعات تصادفی نبوده و بین مطالعات ناهم‌گونی معنی‌داری وجود دارد. شاخص  $I^2$  مقدار این ناهم‌گونی را به صورت کمی (با درصد) گزارش می‌کند، که بر اساس تقسیم‌بندی کتاب راهنمای کاکرین تمامی مقالات در هر کدام از فراتحلیل‌های صورت گرفته، با یکدیگر «ناهم‌گونی قابل توجه» و معنی‌دار داشتند (۱۱).

علایم و نشانه‌های بالینی که در تعداد قابل قبولی از مقاله‌ها به آن‌ها اشاره شده بود، پس از بررسی متن کامل مقاله‌های به دست آمده، مورد تجزیه و تحلیل ساختار یافته (متاآنالیز) قرار گرفت که با توجه به محدودیت فضا تنها دو نمودار از متاآنالیز این نشانه‌ها و علایم (نمودار ۱ و ۲) نشان داده شده است و باقی‌مانده یافته‌های به دست آمده تنها در جدول ۲ آورده شده است. در این جدول علاوه بر تعداد کلی مقاله‌ها و افراد مورد بررسی در این مقالات، ناهم‌گونی آنها نیز مورد بررسی قرار گرفته و یافته‌های به دست آمده از آزمون



نمودار ۱- نمودار انباشت برآورد به دست آمده از متاآنالیز نسبت بروز تب در افراد مبتلا به تب مالت در ایران



نمودار ۲- نمودار انباشت برآورد به دست آمده از متاآنالیز نسبت بروز آرترالژی (درد مفاصل) در افراد مبتلا به تب مالت در ایران

همگی بیش از نیمی از جمعیت بیماران را دچار می‌کردند. از طرف دیگر لنفادنوپاتی (۵/۵۲ درصد)، هیپاتومگالی (۱۱/۳۲ درصد) و استفراغ (۱۱/۳۹ درصد) از شیوع کم‌تری در بین بیماران برخوردار بودند (جدول ۳).

بر اساس یافته‌های حاصل از فراتحلیل شایع‌ترین علایم و نشانه‌های بروسلوز در انسان در کشور به ترتیب تب (۶۷/۴۶ درصد)، آرترالژی یا درد مفاصل (۵۹/۲۲ درصد)، تعریق (۵۶/۹۶ درصد)، خستگی یا ضعف (۵۴/۰۳ درصد) و درد پشت یا کمر (۵۱/۲۱ درصد) بود که

جدول ۳. یافته‌های به دست آمده از متاآنالیز مقاله‌های دارای شرایط به تفکیک نشانه/علامت

<۰/۰۰۱	۹۸/۵۳	۱۴۲۷/۱۷	۰/۶۰ - ۰/۷۵	۰/۶۷	۱۰۵۴۱	۲۲	تب
<۰/۰۰۱	۹۸/۲۵	۵۱۴/۶۸	۰/۳۴ - ۰/۶۰	۰/۴۷	۲۷۸۶	۱۰	لرز
<۰/۰۰۱	۹۸/۸۳	۱۳۶۶/۷۳	۰/۴۴ - ۰/۷۰	۰/۵۷	۳۹۲۸	۱۷	تعریق
<۰/۰۰۱	۹۹/۵۹	۲۱۸۵/۳۹	۰/۳۰ - ۰/۷۸	۰/۵۴	۲۲۲۹	۱۰	خستگی یا ضعف
<۰/۰۰۱	۹۹/۰۷	۹۶۴/۵۰	۰/۳۳ - ۰/۶۱	۰/۴۷	۷۶۱۶	۱۰	بی‌اشتهایی
<۰/۰۰۱	۹۸/۵۴	۷۵۴/۴۷	۰/۲۵ - ۰/۴۴	۰/۳۴	۸۲۳۴	۱۲	کاهش وزن
<۰/۰۰۱	۸۹/۱۴	۶۴/۴۸	۰/۰۸ - ۰/۱۵	۰/۱۱	۲۲۵۶	۸	استفراغ
<۰/۰۰۱	۹۸/۹۷	۱۰۷۲/۲۳	۰/۱۷ - ۰/۳۹	۰/۲۸	۳۲۲۶	۱۲	آرتریت
<۰/۰۰۱	۹۸/۷۸	۱۴۸۰/۰۵	۰/۴۸ - ۰/۷۱	۰/۵۹	۴۵۳۹	۱۹	آرتراالژی
<۰/۰۰۱	۹۹/۶۲	۱۸۶۲/۵۷	۰/۲۱ - ۰/۶۹	۰/۴۵	۲۴۲۰	۸	میالژی
<۰/۰۰۱	۹۸/۷۲	۸۶۱/۹۵	۰/۳۴ - ۰/۶۵	۰/۵۱	۱۵۱۴	۱۲	درد پشت یا کمر
<۰/۰۰۱	۹۷/۶۲	۵۰۳/۵۶	۰/۲۸ - ۰/۴۸	۰/۳۸	۳۱۰۲	۱۳	سردرد یا سرگیجه
<۰/۰۰۱	۹۱/۸۶	۶۱/۴۲	۰/۰۲ - ۰/۰۹	۰/۰۶	۶۶۶۵	۶	لنفادنوپاتی
<۰/۰۰۱	۹۸/۵۳	۴۰۷/۲۱	۰/۰۵ - ۰/۱۸	۰/۱۱	۷۰۱۷	۷	هپاتومگالی
<۰/۰۰۱	۹۸/۰۵	۴۱۰/۶۱	۰/۰۸ - ۰/۲۴	۰/۱۶	۲۶۷۵	۹	اسپلنومگالی
<۰/۰۰۱	۹۷/۸۵	۹۳/۱۲	۰/۰۶ - ۰/۷۵	۰/۴۰	۲۹۳	۳	کم‌خونی

تب از متداول‌ترین ویژگی‌های بروسلوز بوده و در مطالعات مورد بررسی ۱۹/۲ درصد تا ۹۱ درصد افراد مبتلا به بروسلوز به آن دچار می‌شوند. لرز با ریشه‌های شدید ممکن است تب را در شروع بیماری همراهی کند که نسبت بیماران دچار این عارضه در مطالعات مورد بررسی حدود ۴۷ درصد بیماران (بین ۱۵/۱ تا ۸۳ درصد بیماران) برآورد شد. در مطالعه مروری فرانکو و همکاران، تظاهر تب و لرز ۵۳ تا ۱۰۰ درصد بیماران را شامل می‌شد (۱۳). موسی‌زاده و همکاران در مطالعه مروری خود بر روی مقالات منتشر شده در رابطه با بروسلوز انسانی در کشور نیز میزان درگیری افراد به تب را ۶۵/۷ درصد گزارش کرده است که به نتیجه نهایی به دست آمده از این مطالعه نزدیک است (۱۴).

تعریق که غالباً عصرگاهی و شبانه است، از دیگر نشانه‌های بروسلوز در انسان می‌باشد که در مطالعات مورد بررسی نشان داده شد که ممکن است ۱۳/۵ تا ۹۱ درصد افراد مبتلا را درگیر کند. در مطالعه مروری فرانکو و همکاران نیز دامنه درصد تظاهر تعریق در بیماران بین ۳/۸ تا ۹۵/۸ درصد متغیر است. همچنین موسی‌زاده و همکاران میزان تظاهر تعریق در افراد مبتلا را در مقالات مرور شده ۵۵/۳ درصد گزارش کردند که به میزان برآورد شده در این مطالعه نزدیک است. در مطالعه مروری موسی‌زاده و همکاران ۵۸/۱ درصد افراد مبتلا دچار دردهای مفصلی می‌شوند. خستگی یا ضعف بدن، آرتراالژی یا درد مفاصل و درد پشت و کمر به همراه تب و تعریق نشانه‌هایی از بروسلوز هستند که در بیش از نیمی از بیماران دیده شده و به عبارت دیگر بر اساس فراتحلیل مطالعات مورد بررسی،

در بررسی مقاله‌ها، ۴ مقاله فقط روی کودکان مبتلا به بروسلوز کار کرده بودند که با توجه به عدم داشتن معیار ورود به فراتحلیل از مطالعه کنار گذاشته شدند و امکان انجام فراتحلیل جداگانه برای نشانه‌ها و علائم بالینی کودکان به دلیل محدود بودن تعداد مقاله‌ها وجود نداشت.

علائم و نشانه‌های دیگری که تنها در تعداد معدودی از مقاله‌های به دست آمده به آن‌ها اشاره شده بود، عبارت بود از: بی‌قراری، مننژیت، اندوکاردیت، ارکیت یا اپیدیدیموارکیت، سرفه، اسهال، یبوست، مننگوانسفالیت، گیجی و ...؛ که با توجه به محدود بودن تعداد مقاله‌ها و کم بودن درصد درگیری بیماران به این تظاهرات از فراتحلیل آن‌ها صرف‌نظر شد.

#### بحث

تظاهرات بالینی بروسلوز انسانی متغیر بوده، انواع شکوه‌های غیر اختصاصی را در بر می‌گیرد. واضح است که متقاعد کننده‌ترین اطلاعات تشخیصی با جداسازی باکتری اختصاصی مورد تأیید قرار خواهد گرفت. در اکثر موارد تعیین حاد یا مزمن بودن بیماری با تظاهرات بیماری مطرح می‌گردد. گاهی تولید آنتی‌بادی‌های ناشی از تماس با بروسلا با هیچ گونه تظاهرات بالینی همراه نیست. گاهی نیز این تظاهرات بارزتر بوده و به صورت عمومی و یا موضعی بروز می‌کنند. گوناگونی پاسخ افراد در صورت مواجهه با باکتری به واسطه میزان باکتری وارد شده به بدن، سطح ایمنی میزبان، گونه باکتری و در نتیجه پاتوژن آن بسیار متنوع است (۱۲).

گرفتند، اما تغییر محسوسی در مقدار ناهمگونی و معنی داری آن ایجاد نشد. از طرفی گزارش تک تک نشانه‌ها و علائم بالینی بر اساس مطالعه‌ها نیز به دلیل تعدد مطالعه‌ها در هر مبحث و عدم توانایی در نتیجه‌گیری کلی و رسیدن به عدد مشخص برای درصد درگیری افراد بیمار به آن نشانه/علامت نیز کمکی به جمع بندی و نتیجه‌گیری کلی نمی‌کند.

ناهمگونی معنی دار و قابل توجه مطالعه‌های مورد بررسی در تمام فراتحلیل‌ها نشان دهنده تنوع زیاد راه و روش‌های مطالعه‌ها و جمعیت مورد بررسی آن‌ها است، که البته این ناهمگونی از محدودیت‌های این مطالعه نیز هست. با توجه به عدم یکسان بودن تعاریف نشانه‌ها و علائم بالینی و یا حتی شدت آن‌ها در مقاله‌های مورد بررسی یا آمارگیری از بیماران بستری شده و یا مراجعه کننده سرپایی، محدودیت‌هایی برای بررسی و تجمیع یافته‌های این مطالعه‌ها وجود داشت.

از طرف دیگر برخی مقاله‌ها فقط به نوع خاصی از بروسولوز مثل نوروبروسولوز و یا مننژیت بروسلائی پرداخته بودند، که به دلیل نداشتن معیار ورودی مطالعه، از روند بررسی کنار گذاشته شدند و اطلاعات آن‌ها بدون استفاده ماند. بازه سنی افراد مورد بررسی در مطالعه‌های به دست آمده متفاوت بود. برخی مقاله‌ها فقط به گروه بزرگ‌سال، برخی به کودکان و برخی به هر دو گروه پرداخته بودند، که برای یکسان‌سازی مطالعه‌ها و کم‌تر کردن ناهم‌گونی بین آن‌ها، مطالعه‌هایی که فقط روی کودکان کار شده بود، کنار گذاشته شده و در مورد سایر مطالعه‌ها با توجه به معیارهای ورودی دیگر تصمیم‌گیری شد.

#### نتیجه‌گیری

تب مالت یا همان بیماری هزار چهره می‌تواند در افراد مبتلا نشانه‌ها و علائم مختلفی ایجاد نماید که دامنه این تظاهرات ممکن است از درگیری بدون نشانه یا با خفیف‌ترین نشانه‌ها تا درگیری اندام‌های حیاتی بدن مثل قلب (اندوکاردیت) باشد که در موارد خاص و درگیری شدید احتمال مرگ بیمار نیز وجود خواهد داشت. شناخت این نشانه‌ها و علائم و اطلاع از گوناگونی و درصد فراوانی هر کدام از آن‌ها می‌تواند پزشکان را در تشخیص بهتر موارد مشکوک به تب مالت راهنمایی نماید. برای انجام مطالعات دقیق‌تر که قابلیت مقایسه‌های این چینی داشته باشند، پیشنهاد می‌شود راهنمایی برای انجام مطالعه و شناسایی بیماری و علائم و نشانه‌ها تهیه شود تا از میزان ناهمگونی بین مطالعات کاسته شود. این راهکار می‌تواند چه در زمینه بروسولوز و چه در زمینه سایر بیماری‌ها با تظاهرات گوناگون کاربرد داشته باشد.

شایع‌ترین نشانه‌ها و علائم بیماری در کشور محسوب می‌شوند. فرانکو و همکاران در مقالات مورد بررسی خود میزان درگیری افراد مبتلا به آرتریت و آرترالژی را بین ۲۰ تا ۸۶/۸ درصد گزارش کرده‌اند که اختلاف بین مطالعات مورد بررسی در پژوهش حاضر نیز به چشم می‌خورد. میزان بروز عوارض استخوانی - مفصلی بروسولوز در ارتباط با جمعیت تحت بررسی و معیار تشخیصی مورد استفاده بین ۱۰ تا ۷۰ درصد متغیر است. در حالی که تولید شدیدترین اشکال بیماری بالینی به وسیله بروسلا ملی‌تنسیس شناخته شده، اما واضح است که تمامی گونه‌های بروسلا قادر به تهاجم به استخوان‌ها و مفاصل هستند (۱۲).

میالژی و کم‌خونی نیز از دیگر نشانه‌های نسبتاً متداول بروسولوز هستند که به ترتیب ۴۵ و ۴۰ درصد بیماران را بر اساس متآنالیز صورت گرفته درگیر می‌کنند. معمولاً درد عضلات با خستگی غیرعادی، فقدان انرژی و قابلیت حرکت همراه است که در صبح هنگام پس از بیدار شدن از خواب کم‌تر قابل توجه بوده، اما طی چند ساعت مشخص‌تر می‌شوند (۱۵).

بی‌اشتهایی و کاهش وزن از دیگر نشانه‌های غیر اختصاصی بروسولوز در انسان است که به ترتیب ۴۷ و ۳۴ درصد بیماران را دچار می‌کند. در بین مطالعات مورد بررسی دامنه تظاهر این دو نشانه نیز وسیع بوده و به ترتیب بین ۷/۸ تا ۷۲/۸ و ۳/۶ تا ۷۵/۲ درصد متغیر می‌باشد.

از آنجایی که بروسلا در درون بافت‌های مملو از عناصر سیستم رتیکولوآندوتلیال موضع‌گیری می‌نماید، عفونت عقده‌های لنفاوی، طحال و کبد و استخوان قابل توجه است (۱۲). لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی و هیپاتومگالی غالباً در چند هفته یا ماه‌های اول بیماری خود را نشان می‌دهند و طبق مرور مقالات مورد بررسی از فراوانی کمتری نسبت به سایر علائم و نشانه‌ها برخوردارند. هیپاتومگالی و اسپلنومگالی نیز در مطالعه مروری پیاپرانکو و همکاران مورد بررسی قرار گرفته و به ترتیب بین ۵/۶ تا ۷۴/۷ و ۵/۸ تا ۵۱/۴ درصد بیماران را دچار می‌کند.

در مطالعه مرور ساختاریافته موسی‌زاده و همکاران (۱۴) نسبت مردان در افراد مبتلا به تب مالت برابر ۵۷/۶ درصد به دست آمد، که با توجه به عدم در نظر گرفتن نوع نمونه‌گیری در مقاله‌های مورد بررسی در این مطالعه، اختلاف جزئی بین عدد به دست آمده در این مطالعه و مطالعه ایشان قابل توجه است. با توجه به این که ترکیب نتایج مطالعه‌ها با ناهمگونی زیاد در فراتحلیل خالی از اشکال نیست، مطالعه‌های مورد بررسی از نظر سال، مکان جغرافیایی (شمال، جنوب، مرکز، غرب و شرق کشور)،

محل اخذ داده‌ها (بیمارستان و مرکز بهداشت) و کیفیت مطالعه‌ها تقسیم‌بندی شده و جداگانه مورد تجزیه و تحلیل (متآنالیز) قرار



## REFERENCES

---

1. Sofian, M., et al., Risk factors for human brucellosis in Iran: a case-control study. *Int J Infect Dis*, 2008. **12**(2): p. 157-61.
2. Malani, P.N., Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *JAMA*, 2010. **304**(18): p. 1240,2921.
3. Bahonar, A.R. and Z. M., Malta Fever (Brucellosis), in *Epidemiology Textbook of Prevalent Diseases in Iran*, S. H. and A. H., Editors. 2013, GAP Publishing: Tehran. p. 161-170.
4. Mostafavi, E. and M. Asmand, Trend of Brucellosis in Iran from 1991 to 2008. *Iranian Journal of Epidemiology*, 2012. **8**(1): p. 94-101.
5. Alavi, S.M., A. Rafiei, and A. Nikkhooi, The effect of lifestyle on brucellosis among nomads in Khuzestan province of Iran. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2007. **23**(3): p. 358.
6. Hasanjani Roush, M. and S. Ebrahimpour, Human brucellosis: An overview. *Caspian J Intern Med*, 2015. **6**(1): p. 46-47.
7. Kolahi, A., Malta Fever, in *Epidemiology and Control of Common Diseases in Iran*, A. T. and A. M., Editors. 2011, Khosravi Publishing: Tehran. p. 665-672.
8. Mantur, B., S. Amarnath, and R. Shinde, Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian journal of medical microbiology*, 2007. **25**(3): p. 188.
9. Crump, J.A., et al., Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries. *Emerging infectious diseases*, 2003. **9**(5): p. 539-544.
10. Haddadi, A., et al., Epidemiological, Clinical, Para clinical Aspects of Brucellosis in Imam Khomeini and Sina Hospital of Tehran (1998-2005). *journal of kermanshah university of medical sciences*, 2006. **10**(3): p. 242-251.
11. Ansari-Moghadam, A., et al., Systematic Review and Meta-Analysis: concepts, applications and statistical practices. 2011, Kerman: Fanoos.
12. Zowghi, E., BRUCELOSIS, Clinical and Laboratory Aspects (Translated), ed. 1st. 2003, Tehran: Iran Veterinary Council Publication. 323.
13. Franco, M.P., et al., Human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*, 2007. **7**(12): p. 775-786.
14. Moosazadeh, M., et al., Epidemiological and Clinical Features of People with Malta Fever in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 2016. **7**(3): p. 157-167.
15. Zowghi, E., An overview of brucellosis in human. *Veterinary (Journal of Iran Veterinary Association)*, 2014. **15**(1): p. 57-66.
16. Alavi, S.M. and L. Alavi, Comparative study of current diagnostic method with clinical based method for brucellosis: presentation of diagnostic clinical criteria in limited resource area. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2010. **3**(3): p. 121-124.
17. Alikhani, M.Y., et al., Diagnosis of human brucellosis by blood culture (BACTEC) and PCR method via whole blood and serum. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2013. **6**(3): p. 248-251.
18. Mugahi, S., et al., Epidemiological features, clinical manifestation and laboratory findings of patients with brucellosis. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 2014. **9**(1).
19. Besharat, M., F. Abbasi, and S. Korooni, Epidemiological features, hematologic characteristics and clinical manifestations in adult patients with brucellosis. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases (Iran J Clin Infect Dis)*, 2010. **5**(3): p. 189-190.
20. Hasanjani Roushan, M.R., et al., Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect*, 2004. **132**(6): p. 1109-14.

21. Farazi, A., et al., Risk factors for failure of treatment and relapse of brucellosis. *Arak Medical University Journal*, 2014. **17**(4): p. 47-53.
22. Erfanian, M., et al., Evaluation of Diagnostic Sensitivity of Wright, Coombs Wright and 2-Mercapto Ethanol in Diagnosis of Brucellosis. *Evidence Based Care*, 2013. **2**(4): p. 69-74.
23. Hajiabdolbaghi, M., et al., Epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic survey in 505 cases with Brucellosis. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*, 2001. **59**(4): p. 34-46.
24. DEHNAVI, S., et al., Demographic characteristics, clinical signs and laboratory findings in brucellosis hospitalized patients in Kermanshah. 2015.
25. Yousefi-Mashouf, R. and M. Yaghoubi, SERO-EPIDMIOLOGICAL STUDY OF BRUCELLOSIS IN PATIENTS REFERRED TO MEDICAL CENTERS IN HAMADAN CITY.
26. Momen-Heravi, M. and A. H, Evaluation of Brucellosis Clinical Manifestations in Patients Addmitted to Kashan Beheshti Hospital (1996-2003). *Feiz Quarterly*, 2007. **1**: p. 67-72.
27. Shoraka, H., et al., Evaluation of epidemiological charecteristics of brucellosis in the Mane-Samalqan, North Khorasan (2008-2009). *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*, 2010. **2**(2,3): p. 65-72.
28. Ahmadinejad, Z., et al., A Survey On Gastrointestinal And Hepatic Manifestations Of Brucellosis Imam Hospital (1995-2001). *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*, 2003. **61**(2): p. 144-152.
29. Khadivi, R., et al., The incidence rate of chronic brucellosis following one-year antibiotic therapy in Koohrang district of Chaharmahal & Bakhtyari province. 2006.
30. Eini, P., F. Keramat, and M. Hasanzadehhoseinabadi, Epidemiologic, clinical and laboratory findings of patients with brucellosis in Hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci*, 2012. **12**(2): p. 105-8.
31. HASHEMI, S., et al., COMPARISON OF CULTURE AND SEROLOGICAL METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF BRUCELLOSIS. 2015.
32. Kamran, A., et al., Epidemiological, Clinical, and Treatment Aspects of Brucellosis in Khorramabad, Iran. *Journal of Health System Research*, 2011. **7**(6): p. 1235-1242.
33. Hashemi, S.H., et al., Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. *Int J Infect Dis*, 2007. **11**(6): p. 496-500.
34. khedmati, J. and E. Kheirandish, Evaluating osteoarticular manifestations in patients with brucellosis. *Ebne Sina*, 2002. **14**: p. 21-38.
35. Hosseini, S., et al., Epidemiology of human brucellosis in Ferdows, Sarayan and Boshrooyeh counties of southern Khorasan province in 2004-2005. *JAUMS*, 2009. **7**(2): p. 117-122.
36. Hashtarkhani, S., et al., Evaluation of Epidemiological features and Incidence Trend of Brucellosis in Razavi Khorasan. *Medical Journal of Mashhad University of medical Sciences*, 2015. **58**(9): p. 531-538.
37. Sofizadeh, A., et al., Epidemiological Study of brucellosis in kalaleh district, Golestan province, in 2003-2007. *Journal of Gorgan Bouyeh Faculty of Nursing & Midwifery*, 2008. **5**(2): p. 15.