الجمهوريّة العربيّة السّورية

وزارة التّعليم العالي

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشري

قسم الأطفال

دراسة شيوع واختلاطات الحُمّى المالطيّة في سنوات الأزمة

Study of brucellosis spread and complication in crisis years

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدّارسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالب الدّارسات العليا

مثنى يعقوب العيد

إشراف:

أ.د. عصام أنجق

برئاسة:

أ.د. لينا الخوري

2022 م

كلمة شكر

أتوجَّه بالشُّكر الجّزيل إلى كلّ من ساندني في مسيرتي الدّراسيّة والبحثيّة

وأخصُّ بالشُّكر

الأستاذ الدّكتور عصام أنجق

الّذي أمدَّني بصادق النُّصح وكان لفيض تجربته الطَّويلة أكبر الأثر في إنجاز

هذا البحث العلمي المتواضع

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات.....3

فهرس الأشكال.....5

فهرس الجّداول.....6

ملخّص البحث:.....8

الباب الأول: القسم التّمهيدي.....9

الباب الثاني: القسم النّظري.....15

أولاً: مقدمة.....16

ثانياً: لمحة تاريخيّة.....16

ثالثاً: الوبائيّات.....17

رابعاً: طرق الانتقال والفيزيولوجيا المرضيّة.....19

خامساً: المُسبِّبات.....20

سادساً: الأعراض السّريريّة للحُمّى المالطيّة عند الأطفال.....22

سابعاً: الاختلاطات.....24

ثامناً: التّشخيص.....31

تاسعاً: التّدبير والوقاية.....35

الباب الثّالث: القسم العملي.....39

الفصل الأوّل: أهداف البحث وطريقة إجرائه.....40

أهداف البحث.....40

الطرائق **Methods**.....40

الفصل الثّاني: نتائج البحث Results.....45

أولاً: الإحصاء الوصفي لعيّنة البحث.....45

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي.....52

الفصل الثّالث: المقارنة مع الدّراسات العالميّة.....57

4
لمحة عن دراسات المقارنة: 57
مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات: 58
مقارنة فصل الإصابة وعوامل الخطر بين الدّراسات: 58
مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات: 59
مقارنة الاختلاطات بين الدّراسات: 59
مقارنة التّقييم المخبري بين الدّراسات: 60
مقارنة المعالجة الدّوائيّة بين الدّراسات: 61
مقارنة النّتائج بين الدّراسات: 62
الفصل الرّابع: المناقشة والخلاصة.....63
الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations.....66
الباب الثّالث: المراجع Reference 67
Abstract:.....74

فهرس الأشكال

الشكل 1. معدّل انتشار البروسيلا في بلدان العالم. 18

الشكل 2. انتقال البروسيلا إلى الإنسان. 20

الشكل 3. علامة Pedro Pons' sign على صورة الطّبقي المحوري 26

الشكل 4. علامة Pedro Pons' sign على صورة المرنان والصّورة الشّعاعيّة البسيطة.... 26

الشكل 5. توزّع المرضى حسب الجّنس. 45

الشكل 6. توزّع المرضى حسب السّكن. 46

الشكل 7. توزّع المرضى حسب وقوع الاختلاطات. 49

فهرس الجّداول

جدول 1. مقاومة البروسيلا في الأوساط المختلفة. 21

جدول 2. أهم أنواع البروسيلا. 22

جدول 3. برتوكول علاج الحُمّى المالطيّة عند الأطفال 36

جدول 4. استبيان البحث 44

جدول 5. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية. 46

جدول 6. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة. 46

جدول 7. توزّع المرضى حسب عوامل الخطر. 47

جدول 8. توزّع المرضى حسب مدّة الأعراض. 47

جدول 9. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات. 48

جدول 10. توزّع المرضى حسب الاختلاطات. 49

جدول 11. متوسط القيم المخبريّة عند القبول. 49

جدول 12. توزّع المرضى حسب التّقييم المخبري 50

جدول 13 .توزّع المرضى حسب العلاج. 51

جدول 14. توزّع المرضى حسب النّتائج 51

جدول 15 .مقارنة الجّنس بين المجموعتين 52

جدول 16 .مقارنة العمر بين المجموعتين. 52

جدول 17 .مقارنة مكان السّكن بين المجموعتين. 53

جدول 18 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين. 53

جدول 19 .مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين. 54

7
جدول 20 .مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين. 54
جدول 21 .مقارنة مدّة الأعراض في المجموعتين. 55
جدول 22 .مقارنة التّقييم المخبري بين المجموعتين. 55
جدول 23 .مقارنة طرق العلاج بين المجموعتين. 56
جدول 24 .مقارنة النّتائج بين المجموعتين. 56
جدول 25 .لمحة عن دراسات المقارنة. 57
جدول 26 .مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات. 58
جدول 27 .مقارنة فصل الإصابة وعوامل الخطر بين الدّراسات. 58
جدول 28 .مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات. 59
جدول 29 .مقارنة الاختلاطات بين الدّراسات. 60
جدول 30 .مقارنة التّقييم المخبري بين الدّراسات. 61
جدول 31 .مقارنة المعالجة الدّوائيّة بين الدّراسات. 61
جدول 32 .مقارنة النّتائج بين الدّراسات. 62

ملخّص البحث:

الخلفية: الحُمّى المالطيّة هي مرض حيواني المنشأ، ينتقل من الحيوانات إلى البشر عن طريق التّعرض المباشر للحيوانات المريضة، أو إفرازاتها، أو الحليب غير المبستر أو مشتقاته (عدا اللبن) للحيوانات المصابة. الحُمّى المالطيّة هي عدوى جهازيّة لها مظاهر سريريّة مختلفة، تتراوح من عدوى بدون أعراض إلى أمراض خطيرة ومميتة. في المناطق الموبوءة، تمَّ الإبلاغ عن ثلث حالات الإصابة بالحُمّى المالطيّة البشريّة عند الأطفال.

الهدف: إنَّ الهدف من هذه الدّراسة هو وصف المظاهر الدّيموغرافيّة والموسميّة وتقييم النّتائج السّريريّة والمخبريّة والمضاعفات ونتائج علاج الحُمّى المالطيّة لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجّامعي بدمشق.

المواد والطّرق: وهي دراسة تراجعيّة للمرضى المصابين بالحُمّى المالطيّة في مستشفى الأطفال الجّامعي في دمشق لمدّة 5 سنوات في الفترة الممتدة بين عامي 2013 و2018. تضمّنت البيانات التّي تمَّ جمعها العمر والجنس ومكان السّكن وموسم الإصابة والأعراض السّريريّة والاختلاطات والموجودات المخبريّة والمعالجة الدّوائيّة والنّتائج. اعتبرت القيمة التّنبؤيّة (**P–value**) هامة إحصائيّاً في حال كانت أقلّ من 0.05.

النتائج: شملت الدّراسة 64 طفلاً أصيبوا بالحُمّى المالطيّة خلال فترة الدّراسة (46 ذكراً,18 أنثى). كان متوسط العمر 8.09 سنة (المدى: 1 – 13 سنة). 48.4% من المرضى أكبر من 8 سنوات. 70.3% منهم من سكان الرّيف. حدثت معظم الحالات في فصلي الرّبيع والصّيف (73.5%). وكانت أشيع عوامل الخطر هي استهلاك الحليب غير المبستر في 30 مريضاً (46.9%)، واختلاط مع الحيوانات في 25%. كانت الأعراض الأكثر شيوعًا هي الحُمّى 85.9٪، والتّعب 79.7٪، وآلام المفاصل 39.1٪.

حدثت الاختلاطات عند 23 مريضاً (35.9٪). وكانت المضاعفات الأكثر شيوعًا، هي المضاعفات الهيكليّة والدموية. تمَّ علاج 21 (32.8٪) من المرضى بمشاركة دوائيّة مكونة من صادين حيويين، و43 مريضاً تمَّ علاجهم بمشاركة ثلاثية. حدث النّكس عند 6 مرضى وحالة وفاة واحدة فقط.

الخلاصة: الحُمّى المالطيّة البشريّة هي مرض متعدد الأجهزة ويتظاهر بمجموعة واسعة من التّظاهرات السّريريّة. وقد يؤدي التّشخيص المتأخّر أو العلاج غير الكافي إلى تطوّر العدوى المزمنة والاختلاطات. يمكن تحقيق معدّل شفاء مرتفع بمشاركات مناسبة من الصّادات الحيويّة لمدّة كافية. وبالتّالي فإن العلاج المبكر والنّاجح فعّال في منع تطوّر اختلاطات الحُمّى المالطيّة.

كلمات مفتاحيّة: داء البروسيلا، الأطفال، الأعراض السّريريّة، الوبائيّات، الاختلاطات، النّتائج.

الباب الأول: القسم التّمهيدي

أوّلاً: المقدمة

إنّ الحُمّى المالطيّة مستوطنة في أجزاء كثيرة من العالم، وتنتشر بشكل خاص في حوض البحر الأبيض المتوسّط. وهناك ما يقرب من 500000 حالة جديدة سنويًا في جميع أنحاء العالم. يمكن أن تصيب البروسيلا جميع الفئات العمريّة وحوالي 10–30٪ من الحالات تحدث عند الأطفال. الحُمّى المالطيّة مرضٌ جهازيٌّ يصيب أجهزة متعدّدة بالجسم ويشابه بأعراضه أمراضاً أخرى. وتكون الأعراض غير نوعيّة وواسعة، وتشمل الحُمّى والتّعرق والتّعب والقشعريرة وفقدان الشّهيّة والصّداع وفقدان الوزن وآلام البطن والإسهال والطّفح الجّلدي والإقياء والسّعال والتّهاب البلعوم. ويمكن أن تتطوّر الأعراض بشكل مفاجئ أو بشكل تدريجي.

تصنّف حالات الحُمّى المالطيّة حسب مدّة الأعراض إلى حادة (أقلّ من ثمانية أسابيع)، وتحت حادّة (من ثمانيّة إلى 52 أسبوعًا)، وحالات مزمنة (أكثر من 52 أسبوعًا). يكون المرض حادًا في حوالي نصف الحالات، وتتراوح فترة الحضانة في هذه الحالة بين 2–3 أسابيع.

ثانياً: المشكلة البحثيّة

تُعتبر الحُمّى المالطيّة من أهم الأمراض حيوانية المنشأ، وتنتقل من الحيوانات إلى البشر عن طريق التّعرض المباشر للحيوانات المريضة، أو إفرازاتها، أو الحليب غير المبستر أو مشتقاته (عدا اللبن) للحيوانات المصابة. الحُمّى المالطيّة هي عدوى جهازيّة لها مظاهر سريريّة مختلفة، تتراوح من عدوى بدون أعراض إلى أمراض خطيرة ومميتة. في المناطق الموبوءة، تمَّ الإبلاغ عن ثلث حالات الإصابة بالحُمّى المالطيّة البشريّة عند الأطفال. وتُعتَبر بلادنا من المناطق الموبوءة بالمرض (منطقة حوض المتوسط). لذلك كان لابد من دراسة معدل انتشار الحالات المُشخَّصَة ضمن مركزنا ودراسة الخصائص السريرية ومدى حدوث الاختلاطات ومعرفة أشيع بروتوكولات العلاج المتبعة في التدبير.

ثالثاً: التساؤلات

كم يبلغ عدد حالات الحمى المالطية المُشخَّصَة في مشفي الأطفال الجامعي وماهي أشيع الاختلاطات التالية للإصابة بالحمى المالطية وما هي أشيع بروتوكولات العلاج المتبعة في التدبير؟

رابعاً: هدف البحث وأهميته

- ❑ التعرّف على التّظاهرات السّريريّة للحُمّى المالطيّة.
- ❑ التركيز على شيوع الاختلاطات.
- ❑ المراضة والوفيات النّاتجة عن الاختلاطات.

خامساً: حدود البحث

كان حجم العيّنة صغير.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

❑ تصميم البحث:

يقوم على **دراسة رقابيّة تراجعيّة** للمرضى الّذين شُخّص لديهم الإصابة بالحُمّى المالطيّة في مستشفى الأطفال الجّامعي في دمشق.

❑ مكان وزمان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجّامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين عامي 2013/1/1 و 2018/1/1.

❑ معايير القبول في الدّراسة:

1. **معايير القبول في الدّراسة:** الأطفال الّذين تمَّ تشخيص إصابتهم بالحُمّى المالطيّة في مستشفى الأطفال الجّامعي خلال فترة الدّراسة.
2. **معايير الاستبعاد من الدّراسة:** عدم اكتمال البيانات.

❑ طريقة الدّراسة:

تمَّ جمع البيانات في هذه الدّراسة بشكلٍ تراجعي (**retrospective**). وقد تمّت مراجعة السّجلات الطّبيّة للمرضى، حيث تمَّ جمع البيانات الدّيموغرافيّة والأعراض والعلامات والاختلاطات وطريقة العدوى والتّقييم المخبري، والمعالجة الدّوائيّة والنّتائج (مدّة العلاج والنّكس والوفاة) بعد المتابعة لكلّ مريض. تمَّ جمع التّقييم السّريري والمخبري على الشّكل التّالي:

- **التقييم السّريري:** شمل أخذ قصة سريريّة مفصلة وتوثيق المعلومات التّالية:
  - الجنس.
  - العمر.
  - مكان السّكن.
  - قصة تعرض واختلاط مع الحيوانات أو تناول منتجاتها.
  - الأعراض السّريريّة والعلامات ومدتها.
  - الاختلاطات الجّهازيّة للحُمّى المالطيّة.
- **التقييم المخبري:**
  - WBC: القيم الطّبيعيّة تتراوح بين 4000– 10000 كرية/ملم^3.
  - Hb: القيم الأقلّ من 10 غ/دل تدلُّ على وجود فقر دم.
  - PLT: القيم الأقلّ من 100000 تدلُّ على وجود نقص صفيحات.
  - ESR: القيم الطّبيعيّة ≥ 20
  - AST: القيم الطّبيعيّة ≥ 45
  - ALT: القيم الطّبيعيّة ≥ 45
  - Wright Test: القيم المشخِّصة $\leq 160/1$ أو $80/1$ مع وجود أعراض سريرية نموذجيّة أو عوامل خطر.

تمَّ وضع تشخيص **الحُمّى المالطيّة** بناءً على قيمة اختبار رايت Wright Test $\leq 160/1$ أو عند قيمة اختبار رايت $80/1$ مع أعراض سريّريّة نموذجيّة أو عند وجود زرع إيجابي للبروسيلا (زرع دم، CSF).

سابعاً: الدراسات المرجعية

1. **دراسة Alkaheel [47]:**

عنوان الرّسالة:

Brucellosis in Children: A Single-Center Review of Clinical Manifestation and Antimicrobial Susceptibility

أجرى هذه الدّراسة Alkaheel وزملاؤه في مركز الأمير سلطان الطبي، مدينة الرياض، السعودية، ونُشرت عام 2021 م. وهي دراسة بأثر رجعي شملت 81 مريضاً (متوسط العمر: 8.2 سنة – 71.9٪ ذكور). كان أعلى معدل إصابة في موسمي الصيف والخريف. كانت الحمى وآلام المفاصل هي الأعراض الأكثر شيوعاً حيث شكلت 83.9٪ و48.1٪ من الحالات المدروسة على التوالي. تم العثور على فقر الدم ونقص الكريات البيض في حوالي رُبع المرضى، بينما تم العثور على زيادة عدد الكريات البيضاء في 8.7 ٪ فقط.

2. دراسة [48] Bosilkovski et al:

عنوان الرّسالة:

Childhood brucellosis: Review of 317 cases

أجرى هذه الدّراسة Bosilkovski وزملاؤه في العيادة الجامعية للأمراض المعدية والحمى في مدينة سكوبيه، جمهورية مقدونيا، ونُشرت عام 2015 م. وهي بأثر رجعي شملت 317 مريضاً (متوسط العمر: 9 سنة – 63.4٪ ذكور). كان السوابق العائلية للإصابة بالبروسيلا موجودًا في 197 (62.1٪)، والاتصال المباشر مع الحيوانات في 140 (44.2٪) من الأطفال. أشيع التظاهرات السريرية كانت الحمى في 248 (78.2٪)، آلام المفاصل في 228 (71.9٪) والضخامة الكبدية في 216 (68.1٪). تم علاج 106 (33.4٪) من المرضى بمجموعة مكونة من اثنين من الصادات الحيوية، و211 (66.6٪) مع ثلاث صادات حيوية. تم تسجيل النكس في 21 (6.6٪)، وفشل العلاج (استمرار الأعراض) في 3 (0.9٪) من الأطفال.

3. دراسة [50] Vafaii et al:

عنوان الرّسالة:

Epidemiology, Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Outcome of Brucellosis in Hospitalized Children in Northwest of Iran

أجرى هذه الدّراسة Vafaii وزملاؤه في مستشفى تبريز للأطفال، جامعة تبريز للعلوم الطبية في مدينة تبريز في إيران، ونُشرت عام 2019 م. وهي دراسة بأثر رجعي شملت 59 مريضاً (متوسط العمر: 6.7 سنة – 64.4٪ ذكور). كان أعلى معدل إصابة في موسمي الصيف والخريف بمعدل 37.3% و27.1% على التوالي. كانت آلام المفاصل والتهاب المفصل هي الأعراض الأكثر شيوعاً حيث شكّلت 69.5٪ 62.7٪ على التوالي. كان اختبار رايت ≤ 1:160 عند 78.6٪ من المرضى.

4. دراسة [51] Çıraklı et al:

عنوان الرّسالة:

Evaluation of childhood brucellosis in the central Black Sea region

أجرى هذه الدّراسة Çıraklı وزملاؤه فـي جامعة أوندوكوز مايز Ondokuz Mayis University في مدينة سامسون في تركيا، ونُشرت عام 2015 م. وهي دراسة بأثر رجعي شملت 52 مريضاً كانت هناك غلبة للذكور حيث كان 80.8٪ من المرضى ذكور، ومتوسط العمر 11 سنة. في 75٪ من الحالات، كان هناك قصة استهلاك حليب غير مبستر. كانت الأعراض والنتائج الأكثر شيوعًا هي الحمى (75٪)، ألم المفاصل (54٪)، التعب (19٪)، تضخم الطحال (44٪)، تضخم الكبد (42٪) والتهاب المفاصل (19٪). شوهدت عروض غير نمطية في حالة واحدة من التهاب البربخ، وثلاث حالات نزيف في الأنف واللثة. في الفحوصات المخبرية، تم تحديد فقر الدم في 56٪ من الحالات، ونقص الكريات البيض في 40٪ ونقص الصفيحات في 27٪. تعافى جميع المرضى، وشوهدت العواقب فقط في مريض مصاب بهشاشة العظام.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب وفي نهايّة البحث تمّ إدراج المراجع التّي اعتمدنا عليها في دراستنا:

ا. **<u>الباب الأوّل:</u> القسم التّمهيدي والدراسات المرجعية.**

II. **الباب الثّاني:** القسم النّظري لموضوع دراستنا والتّعاريف الأساسيّة ليكون لدى القارئ فكرة عن المرض، ويتكون من الأجزاء التالية:

- **المقدّمة**
- **لمحة تاريخيّة**
- **الوبائيّات**
- **طرق الانتقال والآليّة الإمراضية**
- **المسبّبات**
- **الأعراض السّريريّة واختلاطات للحُمّى المالطيّة عند الأطفال**
- **التّشخيص**
- **التّدبير والوقاية**

III. **الباب الثالث:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العلمي لدراستنا والخطط التّي اتبعناها خلال مدّة الدّراسة للوصول إلى نتائج في هذا البحث، ويتكون من أربعة فصول:

1. **الفصل الأوّل:** هدف البحث وطريق إجراؤه: ويحتوي على خلفيّة البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدّراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدّراسة الإحصائيّة المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التّي استُخدِمت في البحث.
2. **الفصل الثّاني:** نتائج البحث: ويحوي على عرض للنتائج الإحصائيّة التّي توصلنا لها في دراستنا.
3. **الفصل الثّالث:** المقارنة مع النّتائج العالمية المشابهة: ويحوي على مراجعة للنتائج ومقارنتها مع نتائج الدّراسات العالميّة.
4. **الفصل الرّابع:** المناقشة والخلاصة: ويحوي على مراجعة للنتائج وخلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث.
5. **الفصل الخامس:** ويحوي التّوصيات.

الباب الثاني: القسم النّظري

يتألّف الباب الثاني من:

- **المقدّمة**
- **لمحة تاريخيّة**
- **الوبائيّات**
- **طرق الانتقال والآليّة الإمراضية**
- **المسبّبات**
- **الأعراض السّريريّة واختلاطات للحُمّى المالطيّة عند الأطفال**
- **التّشخيص**
- **التّدبير والوقاية**

أولاً: مقدمة Definition

تُعرف الحُمّى المالطيّة باسم الحُمّى المتموّجة undulant fever، وحُمّى جبل طارق Gibraltar fever، داء البروسيلا، ومرض بانغ Bang's disease.

الحُمّى المالطيّة هي أكثر الجّراثيم حيوانيّة المصدر والتّي تسبّب العدوى البشريّة في جميع أنحاء العالم. تحدث العدوى البشريّة من خلال الاتصال المباشر مع الحيوانات المصابة أو منتجاتها. ويكون انتقال العدوى من إنسان إلى إنسان نادر الحدوث.

البروسيلا المالطيّة Brucella melitensis هي النّوع الأكثر شيوعًا الّذي يسبّب الحُمّى المالطيّة البشريّة وتصيب الماعز والأغنام. يرجع الفشل في تشخيص الحُمّى المالطيّة، والتّي غالبًا ما تظهر كمرض مزمن، إلى نقص الوعي السّريري.[1]

ثانياً: لمحة تاريخيّة Historical Aspects

يُعتقد أنّ الحُمّى المالطيّة مرض قديم، إذ وُصِفَت منذ أكثر من 2000 عام من قبل الرّومان. أول من وصف المظاهر السّريريّة للمرض هو Marston في عام 1859م (أثناء عمله بالجيش البريطاني في جزيرة مالطا وأطلق عليها حمى البحر المتوسّط المعديّة المتردّدة، لكنّ السّير ديفد بروس Sir David Bruce هو أوّل من قام بعزل البروسيلا وذلك في عام 1887 م حيث قام بعزلها من طحال جندي بريطاني توفي بسبب المرض في جزيرة مالطا.[2]

وفي عام 1897م قام الطّبيب برنارد بانغ Bernhard Bang بعزل البروسيلا المجهضة من الماشيّة في الدّنمارك وأطلق عليها "داء بانغ". وفي عام 1905 أثبت الطّبيب Zamit maltese أنّ الحليب غير المعقّم هو المصدر الرّئيسي للبكتيريا، حيث عزل العُصيّات من بول الماعز وحليبها، واستنتج أنّ الماعز مستودع البروسيلا المالطيّة، ومنذ ذلك الحين أصبحت الحُمّى المالطيّة اسماً لهذا المرض.[3]

وفي عام 1914 عُزلت البروسيلا الخنزيريّة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة، وفي العام ذاته قام العالم Traum بعزل البروسيلا الكلبيّة، وأثبت HUDDLESON تورّطّها في إصابة الإنسان عام 1943.

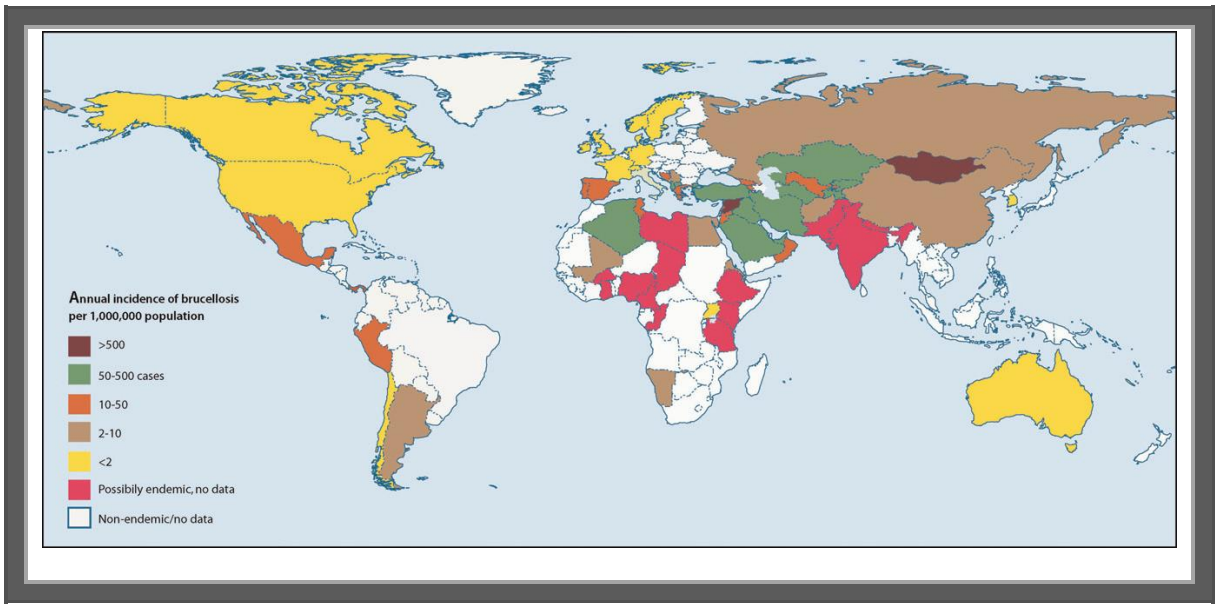
وفي عام 1918 أطلق على هذه الجّراثيم اسم بروسيلا تكريماً للسّير بروس أول من عزلها. وتوالى بعدها اكتشاف الأنواع الأخرى للبروسيلا. كما استخدمت البروسيلا في عام 1942 كسلاح حرب بيولوجي، حيث طُورِت البروسيلا المالطيّة والمجهضة كأسلحة بيولوجيّة لأنها ثابتة وذات جرعات ممرضة منخفضة.

ثالثاً: الوبائيّات Epidemiology

إنّ الحُمّى المالطيّة مستوطنة في أجزاء كثيرة من العالم، وتنتشر بشكل خاص في حوض البحر الأبيض المتوسّط والخليج العربي وشبه القارة الهندية، وأجزاء من المكسيك وأمريكا الوسطى والجنوبية.[4][5]

وقد تمَّ تقليل أو القضاء على الحُمّى المالطيّة في العديد من البلدان المتقدمّة، بما في ذلك العديد من دول شمال أوروبا. على سبيل المثال، تمَّ الإبلاغ عن 408 حالة فقط بين عامي 2006 و2018 في ألمانيا. وارتبطت معظم هذه الحالات بالسّفر إلى البلدان الموبوءة بالحُمّى المالطيّة المحيطة بالبحر الأبيض المتوسّط (بالتّحديد، إيطاليا، إسبانيا، تركيا) والمهاجرين.[6]

وهناك ما يقرب من 500000 حالة جديدة سنويًا في جميع أنحاء العالم، على الرّغم من عدم وجود تقديرات دقيقة لانتشار المرض بسبب نقص الإبلاغ وقلّة التّشخيص. يبلغ معدّل انتشاره أكثر من 100000/10 نسمة في بعض البلدان الموبوءة.[7]



الشكل 1. معدّل انتشار البروسيلا في بلدان العالم.[8]

يمكن أن تصـــيب البروســـيلا جميع الفئات العمريّة وحوالي 10–30٪ من الحالات تحدث عند الأطفال. تكون العدوى أكثر شيوعًا عند الذّكور بسبب التّعرض المهني والبيئي المتكرّر. ويمكن أن يصاب حديثي الولادة عن طريق المشـيمة أثناء إصـابة الأم، وذلك بالتّعرض لإفرازات الدّم أو البول أو الأعضـاء التّناسـليّة أثناء الولادة، والرّضـاعة الطّبيعية.[9] في البلدان الموبوءة بالحُمّى المالطيّة يتمّ تشـخيص غالبيّة الإصابات في فصلي الرّبيع والصّيف (بعد بدايّة موسم ولادة الحيوانات).[10][11]

و تعدّ الأغنام والماعز والماشـــيّة والجّمال والخنازير والكلاب وغيرها من الثّدييات، هي الخزان الرّئيسي للعدوى البشريّة. تعدّ المشيمة وسوائل الجّنين والإفرازات المهبليّة التّي تفرزها الحيوانات المصابة بعد الإجهاض النّاجم عن البروسيلا، مصادراً مهمة للعدوى للإنسان والحيوانات الأخرى. تصيب البروسيلا الأعضـاء التّناسـليّة للحيوانات فتسـبّب الإجهاض للإناث والتّهاب الخصـيّة للذكور، وتقوم هذه الحيوانات بطرح الجّرثومة في بولها وحليبها مع غياب الأعراض الدّالة على المرض في أغلب الحالات.

والإنسان هو مضيف عرضي للبروسيلا، وتنتقل إليه عن طريق التّعامل مع الحيوانات المصابة أو تناول لحومها أو ألبانها غير المبسترة. انتقال البروسيلا من إنسان إلى إنسان نادر ويحدث في الحالات

التّالية: الاتصال الجّنسي، نقل الدّم، زرع الأعضاء.[12][13][14] في حالات نادرة يمكن أن تصيب البروسيلا حديثي الولادة، ويحدث الانتقال من خلال مشيمة الأم المصابة أو عن طريق حليب الأم بعد الولادة.

وفي البلدان الصّناعيّة هناك علاقة واضحة بين مرض البروسيلا وإصابة العاملين في مهن معينة (الرعاة، عمال المجازر، الأطباء البيطريون، والمتخصّصون في صناعة الألبان)، بينما في البلدان النّاميّة يرتبط المرض بالأشخاص الّذين يستهلكون منتجات الألبان غير المبسترة. أو تناول لحوم حيوانيّة غير مطبوخة بشكل جيّد. كما يتعرّض العاملون في مختبر الأحياء الدّقيقة والأطباء لخطر الإصابة.

رابعاً: طرق الانتقال والفيزيولوجيا المرضيّة Modes of Transmission and Pathophysiology

تنتقل البروسيلا من الحيوان إلى الإنسان بالطّرق التّالية:

1. الطريقة الأكثر شيوعاً هي شرب الحليب النّيء وغير المبستر أو الجّبن، (إذ تبقى البروسيلا قابلة للحياة في الجّبن فترة طويلة بسبب محتوى الملح ودرجة الباها **pH** ووجود جراثيم أخرى).
2. وعن طريق التّماس المباشر مع الحيوانات المصابة أو أجنّتها من خلال الجّروح أو سحجات الجّلد (بين الرّعاة والمزارعين والأطباء البيطريين).
3. وعن طريق رذاذ الدّم أو المفرزات الأخرى إلى الطّرق التّنفسيّة العلويّة أو الملتحمة، (العاملين في المسالخ ومختبرات علم الأحياء الدّقيقة).

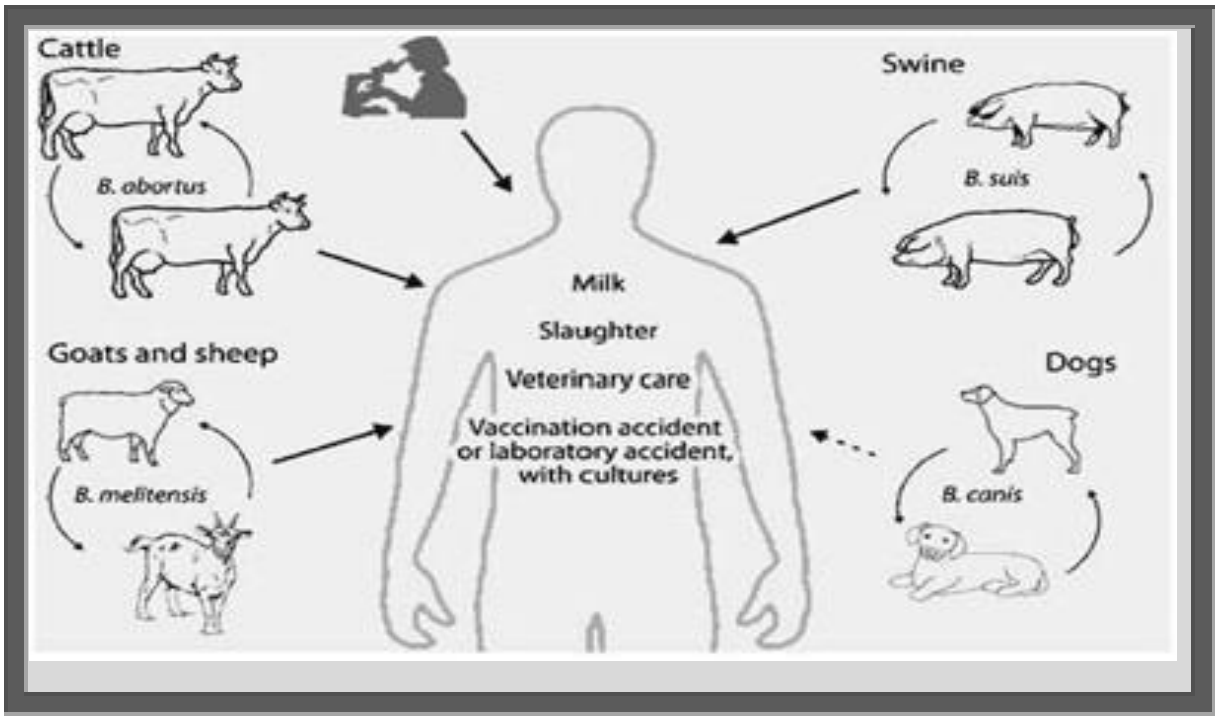
<u>أمّا الانتقال من إنسان إلى آخر فنادر جداً، وقد يحدث بالطّرق التّالية:</u>

1- نقل الدّم.

2- زرع الأعضاء.

3- من الحامل إلى الجّنين عبر المشيمة.

4- عبر حليب الثّدي.



الشكل 2. انتقال البروسيلا إلى الإنسان.[15]

بعد دخول الجّرثومة للجسم يتمّ بلعمتها من قبل البالعات. تبقى البروسيلا حيّة وتتكاثر ضمن البالعات، ولها قدرة على مقاومة القتل داخل الخلوي بآليات غير مفهومة، وينتقل ضمن البالعات إلى العقد اللمفيّة النّاحيّة حتّى يتكاثر فيها، وهذه المرحلة تُمثّل زمن الحضانة التّي تمتدّ وسطياً من أسبوع حتّى ثلاثة أسابيع، وقد تصل ل 90 يوماً أو حتّى عدّة شهور، ثمّ يتّجه الجّرثوم إلى الدّوران مسبّباً إنتاناً دموياً ومشكّلاً بؤرةً ثانويةً، وتظهر العلامات السّريريّة المتنوّعة إضافة إلى إصابة مجموعات عقديّة أخرى.

تفضّل البروسيلا التّوضع في الأعضاء الغنيّة بالخلايا الشّبكيّة البطانيّة كالكبد والطّحال ونقي العظم، محدثةً فيها تشكّلات حبيبوميّة وخرّاجات، تتكاثر فيها هذه الجّراثيم. ولمّا كانت البروسيلا داخل خلويّة، فإنّها تبقى حيّة ومحميّة من الأضداد وتأثير الصّادات، وهذا ما يفسّر جزئيّاً صفة إزمان المرض، ومن ثمّ نجد أنّ الاستجابة المناعيّة لجسم الإنسان ضدّ البروسيلا هي التّي تُحدث المرض بما تسبّبه من خرّاجات وحبيبومات.

خامساً: المُسبِّبات Etiology

إنّ البروسيلا عصيّة مكوّرة سلبيّة الغرام ذات أبعاد صغيرة 0.5 –1.5 مكم وعرض 0.5 مكم، سلبيّة الغرام داخل خلويّة مجبرة، مقاومة للحمض جزئياً، غير متحرّكة، غير متبوّغة، عديمة المحفظة، إضافة إلى أنّها هوائيّة مجبرة، وهي تنمو بصعوبة على المنابت العادية، وتنمو هذه الجّراثيم بحرارة 37 درجة مئويّة ودرجة **PH** تعادل 6.8. هذه الجّراثيم ذات حيويّة كبيرة في المزارع حيث تقاوم لعدّة أشهر. وتعتمد مقاومتها للبيئة على درجة الحرارة، درجة الباهاء، الرّطوبة، ومع ذلك فهي حسّاسة للحرارة (تموت خلال 10 دقائق بدرجة 60 درجة مئوية) ومن ثمّ فإنّ بسترة الحليب كافيّة للقضاء عليها، كما أنها حساسة للمطهرات، وتقاوم بشكل كبير عندما يتمّ تجميدها أو حفظها في الأجنّة المجهضة أو المشيمات. لا تصطنع ذيفان خارجي، ولكنها تصطنع ذيفان داخلي مرتبط بالخليّة الجّرثومية، و[الجّدول 1] يوضّح مقاومة البروسيلا في الأوساط المختلفة:

جدول 1. مقاومة البروسيلا في الأوساط المختلفة.[16]

الوسط (**MEDIUM**)	مدّة البقاء على قيد الحياة (**SURVIVAL**)
التّسخين إلى الحرارة 60 درجة مئوية	10 دقائق
الفينول 1%	15 دقيقة
الحليب	عدّة أيام
أشعة الشّمس المباشرة	ساعات قليلة
الجبن الطّري النّيء	3 أشهر
ماء الصّنبور	57 يوم
الغبار	6 أسابيع
بول الإنسان	أسبوع واحد
التّربة الرّطبة (أقلّ من 10 درجات مئوية)	يوم واحد
التّربة الجّافة (تقريبا 20 درجة مئوية)	66 يوماً
سماد الحيوان في الصّيف	53 يوماً
سماد الحيوان في الشّتاء	7 أسابيع
براز الحيوان	100 يوماً

تشمل البروسيلا أكثر من 10 أنواع استنادًا إلى نوع المضيف والاختلافات الشّكليّة منها أربعة أنواع ممرضة للبشر مع فوعة مرضيّة من معتدلة إلى شديدة. [الجّدول 2] تبلغ نسبة التّماثل الوراثي بين أنواع

البروسيلا أكبر من 87٪، وبالتّالي يمكن عدّها مجرد أنواع فرعيّة من نوع واحد. تمَّ اكتشاف نوعين جديدين، هما **Brucella ceti** و**Brucella pinnipedalis** يصيبان الثّدييات البحريّة، وقادرين على التّسبب في مرض الإنسان.[17]

جدول 2. أهم أنواع البروسيلا.[4]

النوع	الاسم العلمي	المضيف الحيواني	الإصابة البشريّة	شدّة الإصابة البشريّة
البروسيلا المالطيّة	Brucella melitensis	الأغنام والماعز والجّمال	نعم	شديدة جداً
البروسيلا المجهضة	Brucella abortus	الأبقار والجّمال	نعم	معتدلة
البروسيلا الخنزيرية	Brucella suis	الخنازير والقوارض	نعم	شديدة
البروسيلا الكلبيّة	Brucella canis	الكلبيات	نعم	معتدلة
البروسيلا الضّأنية	Brucella ovis	الأغنام	لا	–
البروسيلا المستجدة	Brucella neotomae	جرذ خشب الصّحراء	لا	–

سادساً: الأعراض السّريريّة للحُمّى المالطيّة عند الأطفال Clinical Presentations and complications of Brucellosis in Children

الحُمّى المالطيّة مرضٌ جهازيٌّ يصيب أجهزة متعدّدة بالجسم ويشابه بأعراضه أمراضاً أخرى. وتكون الأعراض غير نوعيّة وواسعة، وتشمل الحُمّى والتّعرق والتّعب والقشعريرة وفقدان الشّهيّة والصّداع وفقدان الوزن وآلام البطن والإسهال والطّفح الجّلدي والإقياء والسّعال والتّهاب البلعوم. ويمكن أن تتطوّر الأعراض بشكل مفاجئ أو بشكل تدريجي.[18]

يتراوح الطّيف السّريري للحُمّى المالطيّة من مرض بشكل حمى خفيفة إلى إصابات شديدة في عدّة أجهزة. والحُمّى هي العرض السّريري وتوجد في 80–100% من الحالات. تكون الحُمّى ليليّة في أغلب الحالات وتترافق مع تعرق غزير وتأتي بشكل متقطّع. تختلف فترة الحضانة باختلاف فوعة الجّرثومة وطريقة العدوى وجرعة الإصابة.

تصنّف حالات الحُمّى المالطيّة حسب مدّة الأعراض إلى حادة (أقلّ من ثمانية أسابيع)، وتحت حادّة (من ثمانيّة إلى 52 أسبوعًا)، وحالات مزمنة (أكثر من 52 أسبوعًا). يكون المرض حادًا في حوالي نصف الحالات، وتتراوح فترة الحضانة في هذه الحالة بين 2–3 أسابيع. في النّصف الآخر، تكون البدايّة تدريجيّة مع ظهور العلامات والأعراض على مدى أسابيع إلى شهور من الإصابة.[19][20]

أشكال الحُمّى المالطيّة حسب مدّة الأعراض:

i. **الدّاء تحت السّريري Subclinical or asymptomatic infection:**

يكون بدون أعراض سريريّة، ويُشخَص بالفحوص المصليّة، ويحدث بشكل أساسي عند المزارعين وعمال المجازر والأطباء البيطريين.

ii. **الدّاء الحادّ Acute brucellosis:**

يتميز داء الحُمّى المالطيّة الحادّ بشكل خاص بالحُمّى اللّيليّة المتقطّعة المترافقة مع التّعرق الغزير. ومن الأعراض الأخرى الشّعور بالتعب والصّداع وفقدان الوزن وآلام المفاصل والألم العضلي والإمساك وفقدان الشّهيّة وآلام الظّهر. يظهر الشّكل الحادّ عند الإصابة بالبروسيلا المالطيّة أكثر من الأنواع الأخرى للبروسيلا.

iii. **الدّاء تحت الحادّ Subacute brucellosis:**

يتميز الشّكل تحت الحادّ بالحُمّى المتموّجة التّي تتطوّر على مدى أشهر. تكون الأعراض خفيفة مع إرهاق وصداع وألم عضلي. الإصابات الموضعيّة مثل التّهاب البربخ والتّهاب الخصيّة والمضاعفات العظميّة المفصليّة وتكون شائعة بالشكل تحت الحادّ. يضمّ الشّكل تحت الحادّ مرضى الشّكل الحادّ الّذين لم يكملوا علاجهم.

iv. **الدّاء المزمن Chronic brucellosis:**

وهو الّذي يتظاهر بتفاقم وهجوع متكرّر خلال عدّة سنوات. عادة ما يرجع داء الحُمّى المالطيّة المزمن إلى استمرار وجود بؤرة عميقة للعدوى في العظام أو المفاصل أو الكلى أو الكبد أو الطّحال. الأعراض الشّائعة التّي لوحظت في الحُمّى المالطيّة المزمن هي الضعف، والتّعب، والتّوتر، والاكتئاب، والصّداع، والأرق. يكون الدّاء المزمن أقلّ شيوعاً عند الأطفال مقارنة بالبالغين.

سابعاً: الاختلاطات Complications

1. الاختلاطات الهيكلية:

إنّ إصابة الجّهاز الهيكلي هي أكثر الاختلاطات البؤريّة شيوعًا للحُمّى المالطيّة عند الأطفال. تتراوح نسبة إصابة الجّهاز الهيكلي 10–85٪ في معظم الدّراسات. المفصل العجزي الحرقفي هي أكثر المواقع إصابةً عند الأطفال، بينما يحدث التّهاب الفقار spondylitis والتّهاب المفاصل المحيطيّة بشكل أكبر عادةً عند البالغين.[20][21]

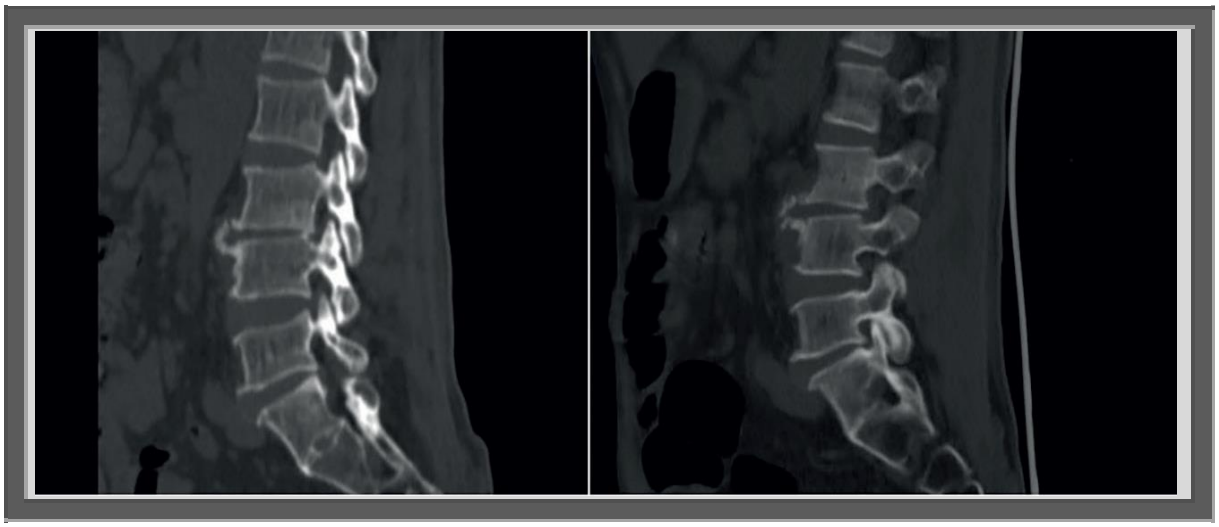
وفي دراسة سابقة، كانت نسبة إصابة الجّهاز الهيكلي 46.5٪ وكانت المضاعفات الأكثر شيوعًا هي التّهاب المفصل العجزي الحرقفي (60.6٪)، يليه التّهاب الفقار (38.3٪)، ثمّ التّهاب المفاصل المحيطيّة (16٪) [22] وعادةً ما يكون التّهاب المفاصل والتّهاب المفصل العجزي الحرقفي من أعراض الشّكل الحادّ للحُمّى المالطيّة ويستجيبان بشكل جيّد للعلاج. ومن ناحيّة أخرى، يتأثر العمود الفقري بشكل عام بالشكل المزمن وتحت الحادّ من الحُمّى المالطيّة، ويكون العلاج أكثر صعوبة.[23] ويمكن أن يتأثر العمود الفقري في أي مستوى، ويكون العمود الفقري القطني هو الموقع الأكثر شيوعًا للإصابة خاصّةً L4–L5 و L5–S1، ويمكن حدوث إصابات متعدّدة بالعمود الفقري.

في التّهاب المفاصل يمكن أن يصاب أيُّ مفصل، ولكن المفاصل الكبيرة التّي تحمل الوزن (الورك والركبتان) هي الأكثر شيوعًا. يمكن إصابة المفصل الصّنعي وقد تكون إزالته ضروريًا للشفاء. وقد تمّ الإبلاغ عن حالات التّهاب غمد الوتر في سياق التّهاب المفاصل بالحُمّى المالطيّة.

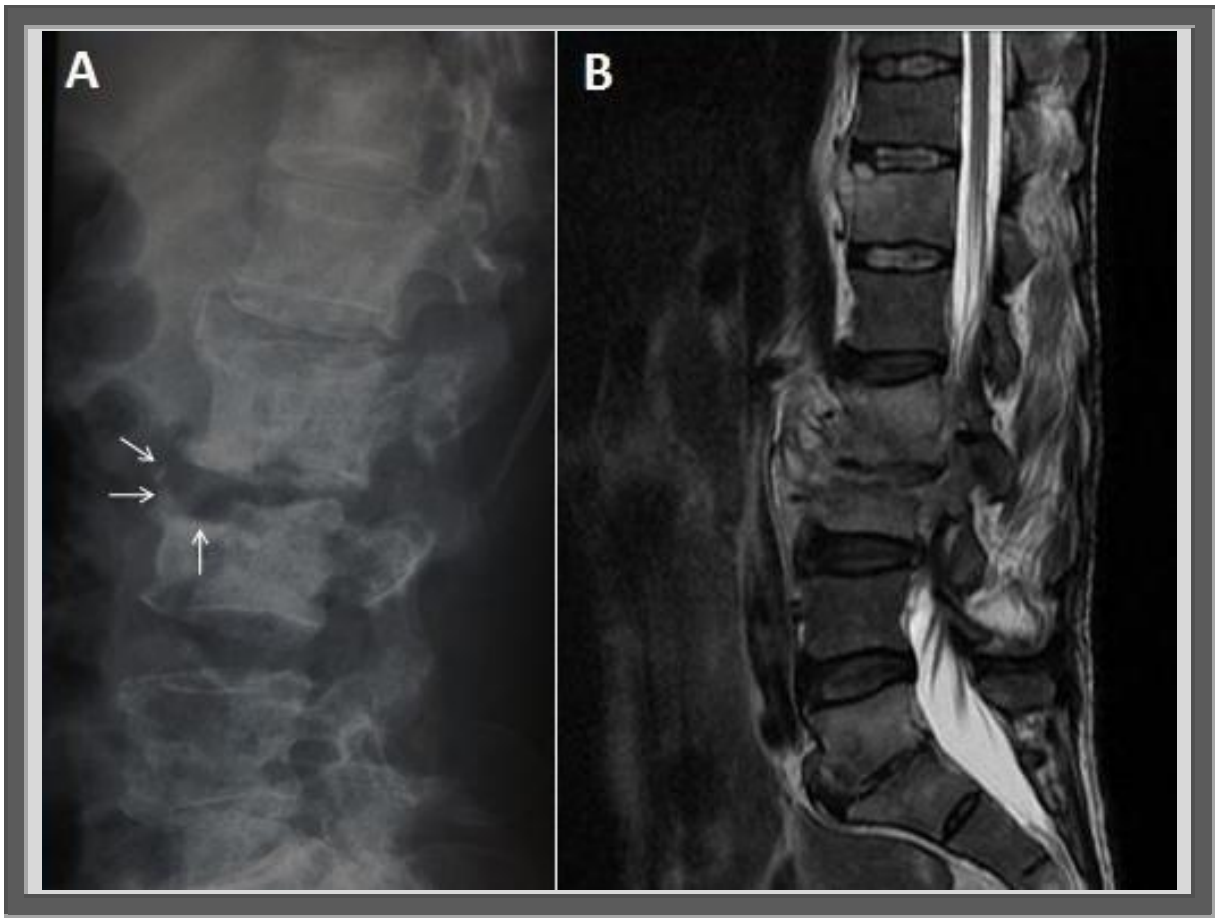
تكون أعراض المرضى الّذين يعانون من الإصابة الهيكليّة غير نوعية. والأكثر شيوعًا هو ألم المفاصل، وتحدد حركة المفاصل، وتورم المفاصل، والاحمرار حول جلد المفصل، بالإضافة إلى الحُمّى، والتّعرق، والتّعب، وآلام الظّهر، وفقدان الشّهية. ويمكن أن يحدث خزل سفلي أو تنميل أو اضطراب منعكسات بسبب انضغاط الحبل الشّوكي في الحُمّى المالطيّة الشّوكي.

تبدأ التّغيرات العظميّة بالظّهور على الصّور الشّعاعيّة بعد حوالي ثلاثة أشهر من الإصابة. لا يكون التّصوير الطّبقي المحوري مفيدًا دائمًا في تمييز الإصابة العظميّة للبروسيلا عن الأمراض التّنكسيّة الأخرى وفتق النّواة اللّبيّة.

ويُعدّ التصوير بالرّنين المغناطيسي هو الأفضل في التّشخيص وتقييم الاستجابة لعلاج الحُمّى المالطيّة العظمي المفصلي. حيث لـ MRI حساسيّة عاليّة لتشخيص التّهاب الفقار بالبروسيلا حيث يحدث التّخريب والتّآكل في القسم الأمامي من جسم الفقرة، وغالباً لا يصاب القسم الخلقي وهذا ما يُدعى بعلامة Pedro Pons' sign المميزة لإصابة العمود الفقري النّاتجة عن البروسيلا (خراب القسم الأمامي العلوي من الفقرة مع تبارز عظمي للأمام بشكل يشبه منقار الببغاء، لذلك تُدعى هذه العلامة أيضاً علامة منقار الببغاء parrot's beak sign).



الشكل 3. علامة Pedro Pons' sign على صورة الطّبقي المحوري: يُظهر التّصوير الطّبقي المحوري تخرباً في الزاويّة العلويّة الأماميّة للفقرة L4 (علامة بيدرو بونس) مصحوبًا تبارز عظمي للأمام بشكل يشبه منقار الببغاء.[24]



الشكل 4. علامة Pedro Pons' sign على صورة المرنان والصّورة الشّعاعيّة البسيطة.[25]

2. الاختلاطات العصبية:

تُعدّ المضاعفات العصبيّة من المضاعفات النّادرة والخطيرة للحُمّى المالطيّة. ومع أن الصّداع وعدم الانتباه العقلي والاكتئاب من الشّكاوي الشّائعة في الحُمّى المالطيّة، إلا أنّ إصابة الجّهاز العصبي تحدث في 2–6٪ فقط من الحالات.[26][27] يمكن أن تسبب الحُمّى المالطيّة التّهاب السّحايا meningitis والتّهاب السّحايا والدّماغ meningoencephalitis والتّهاب العصب neuritis وخرّاج الدّماغ brain abscess والنّوبات الإقفاريّة العابرة وفقدان السّمع الحسي العصبي والدّوار واستسقاء الدّماغ وارتفاع ضغط داخل القحف. التّهاب السّحايا الحادّ أو المزمن هو أكثر مضاعفات الجّهاز العصبي شيوعاً.[28] يمكن إصابة الأعصاب القحفية. العصبين القحفيين الثّامن (العصب الدّهليزي القوقعي Vestibulocochlear nerve) والسّادس (المُبعد العصبي Nervous abducens) هما أكثر الأعصاب القحفيّة شيوعًا.[23][28][29] يجب تمييز التّهاب السّحايا بالبروسيلا عن التّهاب السّحايا النّاتج عن السّل في التّشخيص التّفريقي للحُمّى المالطيّة العصبي، بسبب انتشارهما الوبائي في المناطق الجّغرافية نفسها.

3. الاختلاطات القلبيّة الوعائية:

إنّ مضاعفات الحُمّى المالطيّة القلبيّة الوعائيّة (التهاب الشّغاف والتّهاب عضلة القلب والتّهاب التّامور) نادرة حيث تحدث في 1٪ من الحالات.[30] والتّهاب الشّغاف هو أشيع الاختلاطات القلبيّة الوعائيّة للحُمّى المالطيّة. تختلف معدّلات التّهاب الشّغاف بعد الإصابة بالبروسيلا (0.4–11%).[31]

قد تُصاب الصّمّامات الطّبيعيّة والصّمّامات الصّنعية. تصيب البروسيلا عادة الجّانب الأيسر من القلب والصّمّام الأكثر إصابة هو الصّمّام الأبهري. يؤدّي التّهاب شغاف القلب بالبروسيلا إلى تدهور الصّمام الأصلي ويسبّب حدوث قصور القلب في غضون 3 إلى 11 شهرًا بعد ظهور الأعراض.[31] يتميز التّهاب الشّغاف بالبروسيلا بميل أكبر نحو التّليّف والتّكلّس الّذي يشمل صمّامات القلب. لذلك لوحظ ارتفاع معدلات الوفيات أثناء هذا المرض (نظرًا للتدمير السّريع والواسع للأنسجة).[32][33] كانت الجّراحة تُستَطَب بشكل كبير

في علاج التّهاب شغاف القلب بسبب ارتفاع معدّل فشل العلاج الطّبي. لكن التّشخيص المبكر لالتهاب الشّغاف باستخدام تقنيات زرع الدّم وتخطيط صدى القلب أدى إلى انخفاض الحاجة إلى التّدخّل الجّراحي. ويعدّ قصور القلب الاحتقاني من أكثر المضاعفات شيوعًا، والتّهاب عضلة القلب والتّهاب التّامور من المضاعفات النّادرة التّي تحدث مع التّهاب الشّغاف أو بدونه. تشمل المضاعفات الأخرى الخثار الشّرياني والوريدي، والتّهاب باطن الشّريان الّذي يؤدي إلى أم دمّ وعائيّة قد تشمل الأوعيّة الدّمويّة المحيطة والدّماغية.[34]

4. الاختلاطات الهضمية

تكون الطريقة الأكثر شيوعًا لدخول جراثيم البروسيلا هي من خلال الجّهاز الهضمي. وتتوضع الجّراثيم بعد دخولها الجّسم في أنسجة الجّهاز الشّبكي البطاني. وتكون إصابة الكبد في سياق البروسيلا هي الأشيع في الجّهاز الهضمي (إذ تُعدّ أكبر عضو في الجّهاز الشّبكي البطاني)

كما أن تضخم الكبد هو أكثر مظاهر الجّهاز الهضمي شيوعًا للحُمّى المالطيّة (إذ يُعدّ أكبر عضو في الجّهاز الشّبكي البطاني)، وتتراوح نسبة حدوثه 32 – 63٪. وكذلك يُعدّ التّهاب الكبد والورم الحبيبي و / أو تكوين الخرّاج بسبب الحُمّى المالطيّة هي حالات نادرة. تتراوح شدّة الإصابة الكبديّة الصّفراويّة بالحُمّى المالطيّة من الارتفاع الخفيف بخمائر الكبد –وهو الّذي يحدث في أغلب الحالات– إلى حدوث فرط البيليروبين الكلي في الدّم واليرقان وحتّى حدوث تليف الكبد. ويكون التّهاب المرارة الحادّ والمزمن النّاجم عن الحُمّى المالطيّة نادراً للغاية.

يحدث تضخم الطّحال في 29–56 % من الحالات. يمكن أن يسبّب المرض أورامًا حبيبيّة و/أو تكوين خرّاج في الطّحال. وقد يكون التّدخل الجّراحي في الحالات المعندة على العلاج الدّوائي (استئصال الطّحال أو التّصريف الجّراحي). كما تمّ الإبلاغ عن تمزق الطّحال العفوي بسبب الحُمّى المالطيّة.[35] ويعدّ فقدان الشّهيّة والإقياء والإسهال والإمساك من المظاهر المعديّة المعويّة الأخرى للحُمّى المالطيّة وتحدث في

ثلثي الحالات.[30] ومن ناحيّة أخرى، فإنّ التّهاب العقد اللّمفيّة المساريقيّة والتّهاب البنكرياس والتّهاب الصّفاق وانسداد الأمعاء هي مضاعفات نادرة ولكنّها خطيرة.

5. الاختلاطات البوليّة التّناسليّة:

تظهر المضاعفات البوليّة التّناسليّة في الغالب عند الذّكور ويتمّ الإبلاغ عنها في 5 ٪ إلى 10 ٪ من جميع مرضى البروسيلا. يُلاحظ التّهاب الخصيّة والبربخ بشكل متكرّر عند الذّكور والتّهاب الحويضة والكليّة عند الإناث. يجب على أيٍّ مريض يعاني من ألم في كيس الصّفن وتورم مصحوب بآلامٍ مفصليّة أن يثير الشّك بالتهاب الخصيّة والبربخ بالبروسيلا. عادة ما تكون العدوى من جانب واحد، مع الحُمّى أو التّعرق في حوالي ثلث المرضى فقط.[36]

ويجب تمييز التّهاب الخصيّة والبربخ بالبروسيلا عن النّكاف والحالات الجّراحيّة (انفتال الخصية) والأورام والسّل. يتمّ إجراء استئصال الخصيّة عند فشل العلاجي الدّوائي ويصبح التّدخل الجّراحي مطلوب في 0–5٪ من الحالات (خاصّة عند حدوث خرّاج الخصية). قد يتطوّر خرّاج الكليّة والصّفن. وعادةً ما يحدث التّهاب الكليّة أو التّهاب كبيبات الكلى على أنه أحد مضاعفات التّهاب الشّغاف.[37]

6. الاختلاطات التّنفسية:

تعدّ إصابة الجّهاز التّنفسي بالحُمّى المالطيّة نادرة (1٪ من الحالات).[36] ومع ذلك، فقد تمّ الإبلاغ عن مجموعة متنوعة من المضاعفات الرّئويّة كالتهاب القصبات الحادّ، والالتهاب الرّئوي، والانصباب الجّنبي، وخرّاج الرّئة. تشمل أشيع الأعراض التّنفسيّة للحُمّى المالطيّة السّعال الجّاف أو المنتج، وضيق التّنفس، وألم الصّدر وأعراض تشبه أعراض الأنفلونزا تحدث بنسبة 15–30٪.[20]

ولا يزال الانتقال التّنفسي للبروسيلا غير واضح. ويُعتقد أن الفيزيولوجيا المرضيّة هي استنشاق الهواء الجّوي الملوث خاصّة من قبل طاقم المختبر. نادرًا ما يُعزل البروسيلا من القشع؛ لذلك يعتمد

التّشخيص النّهائي على عزل الجّرثومة عن الأماكن الأخرى. كما تمَّ الإبلاغ عن عزل البروسيلا من السّائل الجّنبي.

7. الاختلاطات الدّموية:

تمَّ الإبلاغ عن مجموعة واسعة من الاضطرابات الدّمويّة في الحُمّى المالطيّة. فقر الدّم، قلة الكريات البيض، زيادة عدد الكريات البيضاء، قلة الصّفيحات، كثرة الصّفيحات، قلة الكريات الشّاملة شائعة نسبيًا. يحدث فقر الدّم بنسبة 44–74٪ من الحالات.[18] وتشمل أسباب فقر الدّم الإنتان وفرط الطّحال وانحلال الدّم المناعي الذّاتي وكثرة البلعمة.

8. الاختلاطات الجّلدية:

تحدث الآفات جلديّة ومخاطيّة في 2٪ إلى 6٪ من حالات الحُمّى المالطيّة.[36] وهذه المظاهر ناتجة عن فرط الحساسية، أو ترسّب المعقدات المناعية، أو غزو الجّرثومة المباشر للجلد.[38] كما أنّ التّهاب الجّلد الحمامي، والآفات الحطاطيّة هي أكثر الآفات الجّلديّة شيوعًا، وعادة ما تظهر في المراحل الأوّلى من الإصابة.

9. الاختلاطات العينية:

تحدث إصابة العين بالحُمّى المالطيّة بنسبة 4 – 26٪ ويمكن أن تحدث بالدّاء الحادّ والمزمن. وتشمل المضاعفات العينيّة للحُمّى المالطيّة **التّهاب القزحيّة** –وهو أكثر مضاعفات العين شيوعًا– يليه التّهاب العصب البصري، وذمة حليمة العصب البصري، والتّهاب القرنية، والتّهاب الملتحمة، وغيرها من المضاعفات العينيّة المتنوعة في الحُمّى المالطيّة. وتحدث الإصابة العينيّة نتيجة الغزو المباشر، والصّمات العنبيّة الإنتانيّة من الموقع المصاب –التهاب الشّغاف بشكل خاص– وتشكيل المعقدات المناعيّة (يمكن تفسير التّحسن البصري بعد العلاج بالستيروئيدات كدليل على وجود أساس مناعي للالتهاب).[39]

ثامناً: التّشخيص Diagnosis

إنّ عدم وجود أعراض أو علامات نوعيّة للحُمّى المالطيّة يجعل التّشخيص السّريري للبروسيلا في الإنسان أمرًا صعبًا. يتطلّب تشخيص الحُمّى المالطيّة مجموعة من المعطيات السّريريّة والمخبريّة. يعتمد التّشخيص المخبري لمرض البروسيلا على ثلاثة طرق: الزرع الجّرثومي، والاختبارات المصلية، واختبارات الحمض النّووي.

☒ الاختبارات المصليّة:

تظهر الأضداد في الدّم عادةً في نهايّة الأسبوع الأوّل للمرض، حيث تظهر الـ IgM أولاً وتصل إلى ذروتها في الشّهر الثّالث لتنخفض ببطء بعد ذلك، ويمكن أن تبقى لمدّة سنة ونصف بعد شفاء المرض تليها الـ IgG التّي تبدأ بالارتفاع في الأسبوع الثّاني. تنخفض مستويات IgG مع العلاج الفعّال، وتستمر في الارتفاع عند عدم حدوث الشّفاء.

تمَّ تطبيق جميع الاختبارات المصليّة التّاليّة في تشخيص الحُمّى المالطيّة في الإنسان: اختبار روز البنغال Rose Bengal Test (RBT)، واختبار التّراص في الأنبوب Standard Agglutination Test (SAT)، واختبار 2- مركابتو إيتانول 2-mercaptoethanol test (ME2)، واختبار كومبس، والتّراص باللاتكس، وتثبيت المتممة، والمقايسة المناعيّة بالربط بالأنزيم Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)، واختبارات التّراص بالقبط المناعي (Brucellacapt)، والمقايسة المناعيّة الشّعاعيّة (RIA)، والمقايسة بالتدفق Flow assay (النسخة المعدلة المبسّطة من الإليزا)، والمقايسة بالتألّق بالاستقطاب FPA) (flourecence polarization assay).

<u>اختبار روز البنغال (RBT)</u>

يستخدم اختبار روز البنغال عادة كاختبار ماسح سريع، سهل القراءة، وتكون الحساسيّة فيه مرتفعة جداً أكثر من 99%، بينما تكون النّوعيّة منخفضة جداً. يكون اختبار روز البنغال ذا قيمة كاختبار ماسح في المناطق الزراعيّة ذات الخطورة العاليّة حيث من غير الممكن دائماً إجراء اختبار التّراص في الأنبوب. وتكون العيارات 1:8 أو 1:16 فما فوق إيجابية، ومن الأفضل تأكيد الإيجابيّة بطريقة نوعيّة أكثر كاختبار الإليزا.[40]

تعدّ طريقة روز البنغال قيّمة أيضاً في التّأكيد السّريع للإصابة بالحُمّى المالطيّة العصبي، والتّهاب المفاصل بالبروسيلا، والتّهاب الخصيّة والبربخ بالبروسيلا، وذلك عندما يكون الاختبار إيجابي في كلٍّ من السّائل الدّماغي الشّوكي، والسّائل الزليلي، والمني على التّوالي.[41][42]

مساوئ RBT هي الحساسيّة المنخفضة في الحالات المزمنة الطّويلة والنّوعيّة المنخفضة نسبيًا في المناطق الموبوءة.[40] ولكن يجب التّحقق من صحة النّتيجة الإيجابيّة من خلال اختبار ثانٍ أكثر نوعيّة مثل اختبار SAT، ولا سيما في المناطق الموبوءة.

اختبار التّراص بالأنبوب SAT:

وهو أشيع الاختبارات المصليّة لتشخيص الحُمّى المالطيّة. تمَّ تطويره من قبل Wright وColleagues لذلك يطلق عليه اختبار رايت Wright Test وبقي الوسيلة التّشخيصيّة الأكثر استخداماً في العالم، وذلك لسهولة تطبيقه، ولعدم حاجته للمعدّات المكلفة أو للتدريب الخاص، وتقاس به أضداد البروسيلا المجهضة والمالطيّة، والخنزيرية، ولكنّه لا يكشف عن أضداد البروسيلا الكلبيّة.

يقيس اختبار التّراص الكميّة الكليّة للأضداد (IgM وIgG)، ولتحديد كميّة أضداد الـ IgG تتمَّ معالجة المصل بـ 2 مركابتو إيتانول (ME2)، الّذي يفكك الرّوابط في جزيئة الـ IgM، ليكشف عن أضداد ال IgG فقط. تعدّ قيم التّراص الأكبر من 1:160 مُشخّصة بوجود المظاهر السّريريّة الموافقة.

تحدث الإيجابيّة الكاذبة في اختيار SAT مع: التّولاريميا، واليرسينيا الملهبة للأمعاء، والكوليرا، والسّالمونيلا التّيفيّة، ولقاح السّالمونيلا التّيفية، واختبار البروسيلا الجّلدي، والإشرشيا كولي 0;157.[43] وتحدث السّلبيّة الكاذبة في اختبار SAT في الحالات التّالية: فرط الغاما غلوبيولين، الأسبوع الأوّل للمرض، البروسيلا الكلبيّة، البروسيلا المزمنة.[44]

المقايسة المناعيّة بالربط بالأنزيم Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

وهو اختبار حديث ذو حساسيّة عالية. ELISA ويُعدُّ الخيار المفضل للحالات البؤريّة والمزمنة. يوصى باستخدام ELISA أيضًا عند ظهور صورة سريريّة للمرضى، تشير إلى وجود الحُمّى المالطيّة ولكن اختبارات التّشخيص المصلي الأخرى سلبية. ويوصى أيضًا بإجراء هذا الاختبار للتشخيص المصلي للحُمّى المالطيّة العصبيّة عند أخذ عينات السّائل الدّماغي الشّوكي.[43]

☒ الزرع الجّرثومي:

يُعدُّ الزرع الجّرثومي للبروسيلا التّشخيص المؤكد للحُمّى المالطيّة. يمكن عزل البروسيلا من الدّم العظم والسّائل الدّماغي الشّوكي والجروح والقيح ..... الخ، ويعد الدّم العينة الأكثر استخداماً في الزرع الجّرثومي. إن الطّرق التّقليديّة المستخدمة في زرع الدّم مثل Castaneda نادرة الإيجابيّة قبل اليوم الرّابع من الحضن، والأغلبيّة تكون إيجابيّة في اليوم 17-21 من الحضن، ولهذا السّبب يجب ألا تقلُّ مدّة الحضن عن 6 أسابيع قبل إعطاء النّتيجة السّلبيّة ما لم يكن المختبر يستخدم نظام الزرع الآلي (مثل lysis-centrifugation method)، حيث يمكن عزل الجّرثومة في 5-7 أيام. زرع نقي العظم أفضل من زرع الدّم عند تقييم المرضى الّذين تلقوا علاجًا سابقًا بالصادات الحيويّة ومرضى الإصابة المزمنة.

☒ اختبارات الحمض النّووي:

تفاعل البوليميراز المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR):

اعتمد الكشف المخبري عن البروسيلا وأنواعها بشكل كبير على العزل بالزرع، ولكن تقنيّة الزرع طويلة، وتحتاج جهداً كبيراً، وتترافق مع خطورة عاليّة للإنتان المكتسب في المخبر، وللتغلب على هذه المشاكل تمَّ تطوير اختبارات الحمض النّووي لإثبات الإصابة بالبروسيلا.

ومنذ أن وصف Fekete et al. في عام 1990 أول دراسة عن تشخيص البروسيلا بواسطة PCR، كان هناك تطوّر كبير في التّشخيص الجّزيئي للحُمّى المالطيّة البشري.[45] تمَّ تطوير PCR لتشخيص كل من الحُمّى المالطيّة البشريّة والحيوانيّة أو لفحص المنتجات الغذائية. وأهمُّ ما يميز الـ PCR هو سرعة الحصول على النّتائج وإمكانيّة تمييز نوع البروسيلا الممرضة.

مع كون الـ PCR واعداً جداً، إلّا أن استخدامه في المناطق الموبوءة بالبروسيلا يتطلّب استطلاعاً ودراسات أكثر قبل أن يتمَّ تطبيقه في التّشخيص في تلك المناطق بسبب الافتقار لتوحيد طرق مقياس، ونقص اللّوازم والمهارة، إضافة إلى أنّ الفهم الجّيّد لمعنى النّتائج ما يزال ناقصة.

يبقى التّشخيص الأمثل للبروسيلا قائماً على عزل العامل المسبب، زرع الدّم هو الطّريقة المثلى للعزل، وما جعل الاختبارات المصليّة أكثر فائدة في تشخيص الحُمّى المالطيّة لدى الإنسان هو ضرورة جمع العينات في فترة باكرة من المرض وقبل إعطاء الصّادات، إضافة إلى حاجة الزرع لفترة طويلة من الحضانة واقتراح ال PCR للتشخيص مع عدم اعتماده روتينياً في السّنوات القليلة الأخيرة.

التّشخيص التّفريقي Differential Diagnosis

يجب وضع الحُمّى المالطيّة في التّشخيص التّفريقي للحُمّى مجهولة المنشأ في المناطق الموبوءة. تشمل الأمراض الّتي تتشابه مع الحُمّى المالطيّة:

التولاريميا tularemia، وداء خرمشة القطّة cat–scratch disease، الملاريا malaria، حمى التّيفوئيد typhoid fever، داء النُّوسجات histoplasmosis، المتفطّرة السّليّة، والريكتسيا.[46]

تاسعاً: التّدبير والوقاية Management and Prevention

إنّ العديد من الصّادات فعّالة ضدّ البروسيلا في المختبر، لكن الفعاليّة السّريريّة لا ترتبط دائمًا بالنتائج داخل المختبر. يجب أن تتضمن الخطة العلاجيّة للحُمّى المالطيّة صاداً حيوياً له القدرة على النّفوذ إلى داخل الخلايا. والعلاج بالصادات الحيويّة لفترات طويلة ضروريٌّ لتحقيق نتائج أفضل. ولأنّ العلاج الأحادي يرتبط بمعدّلٍ مرتفعٍ من الانتكاس، يُوصى بالمشاركة بين أكثر من دواء كقاعدّة أساسيّة لعلاج البروسيلا. في الحالات غير المختلطة، يتمَّ غالبًا استخدام doxycycline أو TMP/SMX (Bactrim) trimethoprim–sulfamethoxazole بالاشتراك مع Rifampicin. [**الجّدول 3**]

بينما تدعم البيانات أنّ مشاركة doxycycline مع الأمينوغليكوزيدات (streptomycin، gentamicin) يتفوّق على المشاركة الفمويّة المذكورة أعلاه، مع عدد أقلّ من حالات فشل العلاج والنّكس، لكنَّ صعوبة وإزعاج العلاج بالحقن قد يحد من هذا النّهج في الحالات غير المعقدة، ولا سيما في المناطق ذات الموارد المحدودة. الفلوروكينولونات Fluoroquinolones بديلاً قابلاً للتطبيق للدوكسيسيكلين أو TMP–SMX ولكنّ لم يتمَّ دراستها عند الأطفال. بالنسبة للأخماج غير المختلطة يُوصى بالعلاج لمدّة 6 أسابيع.

في الأخماج الشّديدة والمضاعفات مثل التّهاب الشّغاف والتّهاب السّحايا وذات العظم والنّقي، يتمَّ استخدام 3 أدوية. ويجب إعطاء الأمينوغليكوزيد (الستربتومايسين، الجّنتاميسين) لمدّة 7–14 يومًا مع الدّوكسيسيكلين أو TMP–SMX بالإضافة إلى Rifampicin، والتّي تستمرُّ بعد ذلك لمدّة 4–6 أشهر. قد يلزم استمرار العلاج لمدّة تصل إلى عام واحد في الحالات الشّديدة من التّهاب السّحايا.

ومع أنّ النّكس يحدثُ في حوالي 5–15٪ من الحالات، إلا أن حدوث مقاومة للصادات نادرة. ويتمّ تأكيد النّكس عن طريق عزل البروسيلا بعد أسابيع أو شهور بعد انتهاء العلاج. ويُعدُّ العلاج المطول هو المفتاح لمنع نكس المرض ويجب التّفكير في التّدخّل الجّراحي في المرضى الّذين يعانون من مضاعفات مُعنّدة، مثل خرّاجات الأنسجة العميقة، والتّهاب الشّغاف، والتّهابات الأجسام الغريبة (المفاصل الصّنعيّة مثلاً). لم يتمّ إثبات فائدة الكورتيكوستيروئيدات للأشخاص المصابين بالحُمّى المالطيّة العصبية.

جدول 3. برتوكول علاج الحُمّى المالطيّة عند الأطفال.[46] PO=Oral IM=intramuscular. IV=intravenous.

العمر/الحالة	الصاد	الجرعة	طريقة الإعطاء	المدم
فوق 8 سنوات	Doxycycline + Rifampicin	4.4 ملغ/كغ/يوم مقسومة على جرعتين. الجّرعة القصوى 200ملغ/يوم. 15–20 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 1–2 جرعة. الجّرعة القصوى 600–900 ملغ/ يوم.	فموي فموي	≥6 wk ≥6 wk
	Doxycycline + Streptomycin **أو** Gentamicin	4.4 ملغ/كغ/يوم مقسومة على جرعتين. الجّرعة القصوى 200ملغ/يوم. 20–40 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 2–4 جرعات. الجّرعة القصوى 1غ/يوم. 5.5–7 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 3 جرعات.	فموي عضلي وريدي/عضلي	≥6 wk 2–3 wk 1–2 wk
أقلّ من 8 سنوات	Bactrim + Rifampicin	TMP (10ملغ/كغ/يوم. الجّرعة القصوى 480ملغ/يوم) SMX (50ملغ/كغ/يوم. الجّرعة القصوى 2.4غ/يوم) 15–20 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 1–2 جرعة. الجّرعة القصوى 600–900 ملغ/ يوم.	فموي فموي	≥6 wk ≥6 wk
Meningitis, osteomyelitis spondylitis endocarditis	Doxycycline + Gentamicin + Rifampicin	4.4 ملغ/كغ/يوم مقسومة على جرعتين. الجّرعة القصوى 200ملغ/يوم. 5.5–7 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 3 جرعات. 15–20 ملغ/كغ/يوم مقسمة على 1–2 جرعة. الجّرعة القصوى 600–900 ملغ/ يوم.	فموي وريدي فموي	≥4–6 mo 1–2 wk ≥4–6 mo

الإنذار prognosis [46]

إنّ المؤشر الأساسي للاستجابة السّريريّة هو زوال الأعراض، والّذي يكون بطيئاً في أغلب الحالات. ومتوسط الوقت اللازم لزوال الحُمّى هو 4–5 أيام. ويكون الإنذار بعد العلاج ممتازًا إذا التّزم المرضى بالفترة المحددة للعلاج. كما يجب متابعة المرضى سريريًا ومصليًا لمدّة 1–2 سنة.

ويبلغ معدّل حدوث النّكس 5–15٪ من الحالات. يمكن أن يحدث نكس العدوى بسبب عدد من العوامل، منها ظهور مقاومة للصادات الحيويّة (وإن كانت نادرة)، وعدم الالتزام بالعلاج، والإنهاء الذاتي للعلاج. يمكن علاج الحالات النّاكسة من الحُمّى المالطيّة بتكرار الصّادات الحيويّة نفسها التّي استخدمت في الخمج الأوّليّ.

كان مسار الحُمّى المالطيّة طويلًا ومرتبطًا بالوفاة قبل استخدام الصّادات الحيوية. الوفيات حالياً نادرة جداً ومرتبطة بالاختلاطات الشّديدة (على سبيل المثال التّهاب الشّغاف).

الوقايّة Prevention

تعتمد الوقايّة من المرض عند الإنسان في السّيطرة على المرض في الحيوانات الأهليّة والداجنة، عن طريق التّلقيح الواسع والشامل لها. وعلى الرّغم من الفعاليّة السّريريّة للقاح فإن غلاءه، والتّوافر المحدود له إضافة إلى نقص الوعي الصّحي، كلّ هذا أدّى إلى استمرار المرض في معظم المناطق.

تعدّ الألبسة الواقيّة ضروريّة عند التّعامل مع الحيوانات حديثة الولادة، ومع محصول الحمل، وزروع الدّم، من أجل تجنب الإصابات المرتبطة بالمهنة، كما أن تجنب منتجات الألبان غير المبسترة تمنع حدوث الإنتان في السّكان عامة. ولا يوجد لقاح حاليًا للاستخدام من أجل الأطفال، وبالتّالي يبقى للتوعيّة دور مهم في الوقايّة من الحُمّى المالطيّة. النّقاط الأساسيّة للوقايّة من الحُمّى المالطيّة عند الإنسان[40] :

1. تقوم الوقايّة من المرض على النّظافة والصّحة المهنيّة والغذائية.
2. يجبُ أن تحضَّرُ كل منتجات الألبان من الحليب المعالج حرارياً.

3. تجنُّب استهلاك الحليب النّيء غير المعقّم، أو منتجات الحليب غير المعقّمة.

4. يجب طبخ اللّحم بشكل كاف.

5. يجب أخذ الاحتياطات الخاصّة من قبل العاملين في المخابر.

6. يجب أن يُحذَّر العاملون في المجال الصّحي والأطباء من احتمال الإصابة.

7. يجب نشر الوعي والثقافة العامة من أجل الحفاظ على النّظافة والصّحة الغذائيّة والمهنية.

الباب الثّالث: القسم العملي

يتألّف الباب الثّالث من خمسة فصول:

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثّاني: نتائج البحث.

الفصل الثّالث: المقارنة مع الدّراسات العالميّة المشابهة.

الفصل الرّابع: المناقشة والخلاصة.

الفصل الخامس: التّوصيات.

الفصل الأوَّل: أهداف البحث وطريقة إجرائه

أهداف البحث

- التعرّف على التّظاهرات السّريريّة للحُمّى المالطيّة.
- التركيز على شيوع الاختلاطات.
- المراضة والوفيات النّاتجة عن الاختلاطات.

الطرائق Methods

مكان وزمان الدّراسة:

مستشفى الأطفال الجّامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين عامي 2013/1/1 و 2018/1/1.

تصميم البحث:

يقوم على دراسة رقابيّة تراجعيّة للمرضى الّذين شُخّص لديهم الإصابة بالحُمّى المالطيّة في مستشفى الأطفال الجّامعي في دمشق.

العينة البحثية:

شملت الدّراسة المرضى المشخص لهم **حمى مالطيّة** في مستشفى الأطفال الجّامعي خلال الفترة ما بين 2013/1/1 و 2018/1/1.

معايير القبول في الدّراسة:

3. **معايير القبول في الدّراسة:** الأطفال الّذين تمَّ تشخيص إصابتهم بالحُمّى المالطيّة في مستشفى الأطفال الجّامعي خلال فترة الدّراسة.

4. **معايير الاستبعاد من الدّراسة:** عدم اكتمال البيانات.

المتغيرات المدروسة ومصادر المعلومات:

تمَّ جمع البيانات في هذه الدّراسة بشكلٍ تراجعي (**retrospective**). وقد تمّت مراجعة السّجلات الطّبيّة للمرضى، حيث تمَّ جمع البيانات الدّيموغرافيّة والأعراض والعلامات والاختلاطات وطريقة العدوى والتّقييم المخبري، والمعالجة الدّوائيّة والنّتائج (مدّة العلاج والنّكس والوفاة) بعد المتابعة لكلّ مريض. تمَّ جمع التّقييم السّريري والمخبري على الشّكل التّالي:

- **التقييم السّريري:** شمل أخذ قصة سريريّة مفصلة وتوثيق المعلومات التّالية:
  - الجنس.
  - العمر.
  - مكان السّكن.
  - قصة تعرض واختلاط مع الحيوانات أو تناول منتجاتها.
  - الأعراض السّريريّة والعلامات ومدتها.
  - الاختلاطات الجّهازيّة للحُمّى المالطيّة.

- **التقييم المخبري:**
  - WBC: القيم الطّبيعيّة تتراوح بين 4000– 10000 كرية/ملم^3.
  - Hb: القيم الأقلّ من 10 غ/دل تدلُّ على وجود فقر دم.
  - PLT: القيم الأقلّ من 100000 تدلُّ على وجود نقص صفيحات.
  - ESR: القيم الطّبيعيّة ≥ 20
  - AST: القيم الطّبيعيّة ≥ 45
  - ALT: القيم الطّبيعيّة ≥ 45
  - Wright Test: القيم المشخِّصة $\geq 160/1$ أو $80/1$ مع وجود أعراض سريرية نموذجيّة أو عوامل خطر.

- تمَّ وضع تشخيص **الحُمّى المالطيّة** بناءً على قيمة اختبار رايت Wright Test ≥160/1 أو عند قيمة اختبار رايت 80/1 مع أعراض سريّريّة نموذجيّة أو عند وجود زرع إيجابي للبروسيلا (زرع دم، CSF).

الميزانيّة:

لم يكن هناك أيُّ ميزانيّة أو كلف إضافيّة.

الاعتبارات الأخلاقيّة:(Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيّات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم، سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنّى مبادئ أخلاقيّات البحث العلمي عامّة قيمتّي العمل الإيجابي وتجنّب الضّرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقيّة خلال عمليّة البحث وفي بحثنا هذا سيتمَّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيّة من المصداقيّة والثّقة والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النّتائج المخبريّة دون إلحاق الأذى بهم.

مضامين البحث:

تتركّز حول التظاهرات السّريريّة لحالات الحُمّى المالطيّة المقبولة في الفترة المدروسة واستطبابات قبولها والاختلاطات النّاتجة عنها وكيفيّة تدبيرها وسبل الوقايّة منها.

تحليل البيانات:

تمَّ جمع البيانات التّي تمَّ تدوينها في الاستبيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانيّة تعكس الدّراسة بشكل جيّد ودراستها إحصائيّاً عبر برنامج **SPSS** ثمّ مقارنة النّتائج التّي تمَّ التوصّل إليها مع النّتائج العالمية.

أجري التّحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة **(SPSS)** وكذلك حزمة **Office** 2019. وتمَّ اعتبار قيمة **P value** الأقلّ من 0.05 (**P value** < 0.05) هامّةً إحصائيّاً.

1. الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

– للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التّكرار، النّسب المئويّة والأشكال البيانيّة (**Pie chart**) و (**Bar chart**).

– للمتغيرات المتواصلة: تمَّ استخدام مقاييس النّزعة المركزيّة (المتوسّط الحسّابي والانحراف المعياري، المجال).

2. الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائيّة بين الخصائص القاعديّة قمنا باستخدام الأساليب الإحصائيّة التّالية:

– اختبار ت ستودنت (**t – student test**) والتّعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.

– اختبار كاي مربع (**chi–square**) والتّعبير عنه ب " X2 " لمقارنة المتغيرات الفئويّة ذات التّوزع الطّبيعي.

الاستبيان:

تمَّ إدراج البيانات ضمن استبيان خاص بالبحث.

جدول 4. استبيان البحث

استمارة بحث: دراسة شيوع واختلاطات الحُمّى المالطيّة في سنوات الأزمة.		
الاسم:	العمر:	الجنس:
رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:	
طريقة الانتقال		
تناوّل منتجات حيوانيّة غير معقَّمة:		قصّة اختلاط مع الحيوانات:
غير معروف:		
الاعراض والعلامات		
الحُمّى:		تعرُّق ليلي:
فقد وزن:		ألم مفصلي:
أعراض هضميّة:		صداع:
ضخامة كبدّية:		ضخامة طحاليّة:
الاختلاطات		
اختلاطات مفصليّة عظميّة:		اختلاطات دمويّة:
اختلاطات هضميّة:		اختلاطات عصبيّة:
اختلاطات قلبيّة:		
الفترة الفاصلة بين بدء الأعراض والتّشخيص (شهر)		
2-0 (حادّ)	12-2 (تحت حادّ)	> 12 (مزمن)
التّقييم المخبري		
ESR		CRP
ALT		AST
WBC		Hb
PLT		Wright Test
المعالجة الدّوائيّة		
Doxycycline+Rifampicin + Gentamicin		Bactrim +Rifampicin
Doxycycline + Gentamicin		Bactrim +Rifampicin+ Gentamicin
النّتائج:		
مدّة العلاج:	**النّكس**	**الوفاة**

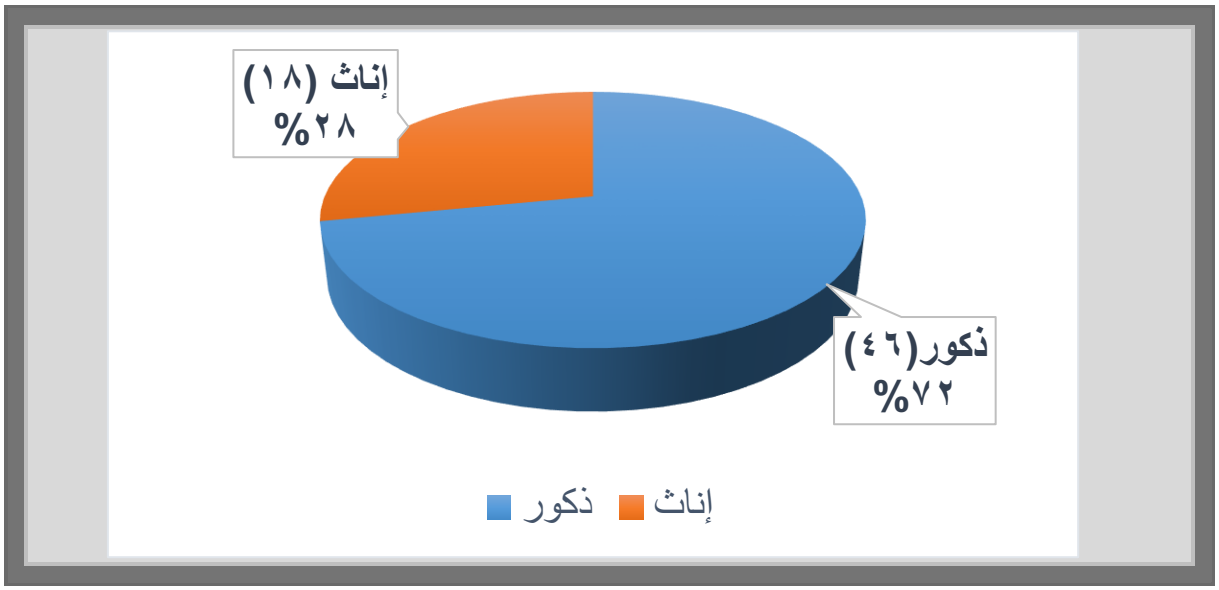
الفصل الثّاني: نتائج البحث Results

اكتملت في نهايّة البحث بيانات 64 مريضاً شُخص لهم الإصابة بالحُمّى المالطيّة وحققوا معايير البحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائيّاً عبر برنامج **SPSS** (**IBM SPSS Statistics** الإصدار 25 سنة 2017). **وفيما يلي نتائج البحث:**

أولاً: الإحصاء الوصفي لعيّنة البحث Description Statistical:

توزّع المرضى حسب الجّنس

وجدنا بتحليل عينة البحث حسب الجّنس أن هناك رجحاناً لنسبة الذّكور حيث كانت نسبة الذّكور إلى الإناث 2,5: 1 وشكل الذّكور 71.9% من عينة البحث. [الشكل 5]



الشكل 5. توزّع المرضى حسب الجّنس.

توزّع المرضى حسب العمر

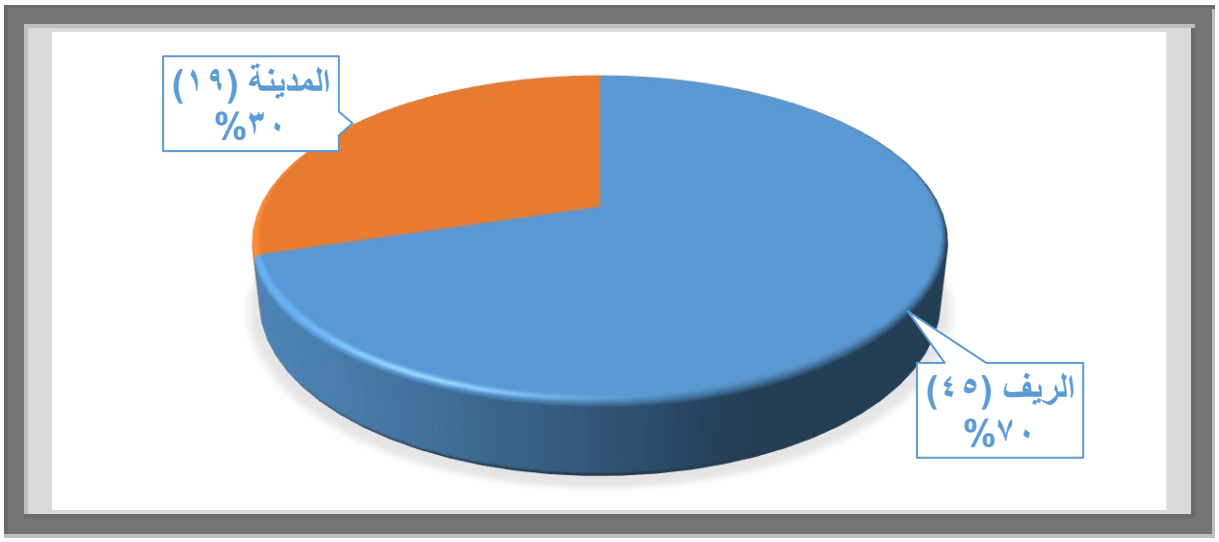
كان متوسّط عمر المرضى 8.09 سنة (المدى: 1 – 13 سنة، الانحراف المعياري 3.5). وبتقسيم المرضى إلى فئات عمريّة نلاحظ شيوع المرض في العمر الأكبر من 8 سنة.[الجّدول 5]

جدول 5. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية.

		العدد	النّسبة (%)
الفئة العمريّة (سنة)	≥4 سنة	13	%20.3
	5 – 8 سنة	20	%31.3
	> 8 سنة	31	%48.4
	Total	64	%100

توزّع المرضى حسب السّكن

كان أغلب المرضى من سكان الرّيف 45 طفلاً (حوالي 70%). [الشكل 6]



الشكل 6. توزّع المرضى حسب السّكن.

توزّع المرضى حسب فصل الإصابة

حدثت معظم الحالات في فصلي الرّبيع والصّيف (73.5%). فيما كانت الإصابات قليلة خلال فصلي الخريف والشتاء. [الجّدول 6]

جدول 6. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة.

		العدد	النّسبة (%)
فصل الإصابة	الربيع	20	%31.3
	الصيف	27	%42.2
	الخريف	9	%14.1
	الشتاء	8	%12.5
	Total	64	%100

توزّع المرضى حسب عوامل الخطر

وُجدت عوامل الخطر عند غالبيّة المرضى (90.6%)، بينما لم يكن هناك عوامل خطر معروفة عند 9.4%. وكانت أشيع عوامل الخطر هي استهلاك الحليب غير المبستر ومنتجات الألبان لدى 30 مريضاً (46.9%). [الجّدول 7]

جدول 7. توزّع المرضى حسب عوامل الخطر.

		العدد	النّسبة (%)
عوامل الخطر	تناول منتجات حيوانيّة	30	%46.9
	اختلاط مع الحيوانات	16	%25
	إصابة أحد أفراد العائلة	12	%18.8
	غير معروف	6	%9.4
	Total	64	%100

توزّع المرضى حسب مدّة الأعراض

قُسِم مرضى البحث حسب مدّة الأعراض لدى كل مريض إلى 3 مجموعات: المرضى الّذين لديهم أعراض لمدّة شهرين ويمثلون مرضى الدّاء الحادّ، والمرضى الّذين لديهم أعراض لمدّة 2–12 شهراً ويمثلون مرضى الدّاء تحت الحادّ، وأخيراً المرضى الّذين لديهم أعراض لمدّة أكثر من 12 شهراً ويمثلون مرضى الدّاء المزمنً. كان أغلب المرضى مصابين بالدّاء الحادّ. يوضّح [الجّدول 8] توزّع عينة البحث حسب مدّة الأعراض.

جدول 8. توزّع المرضى حسب مدّة الأعراض.

		العدد	النّسبة (%)
مدّة الأعراض	أقلّ من شهرين	46	%71.9
	2–12 شهر	11	%17.2
	أكثر من 12 شهر	7	%10.9
	Total	64	%100

توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات

- أشيع الأعراض هي الحُمّى، وكانت موجودة في 55 مريضاً بنسبة 85.9%، ثمّ التّعب عند 51 مريضاً بنسبة 79.7%، ثمّ الآلام المفصليّة عند 25 مريضاً بنسبة 35.9%.
- حدث التّعرق الليلي عند 16 مريضاً، بينما حدث فقد وزن وكذلك الصّداع عند 20 مرضى بنسبة 31.3% لكلٍّ منهما.
- شملت الأعراض الهضميّة فقدان الشّهيّة وآلام البطن والإسهال والإقياء ووُجدت عند 23 مريضاً.
- تمَّ ملاحظة وجود ضخامة كبديّة عند 7 مرضى وضخامة طحاليّة عند 7 مرضى أيضاً. [الجّدول 9]

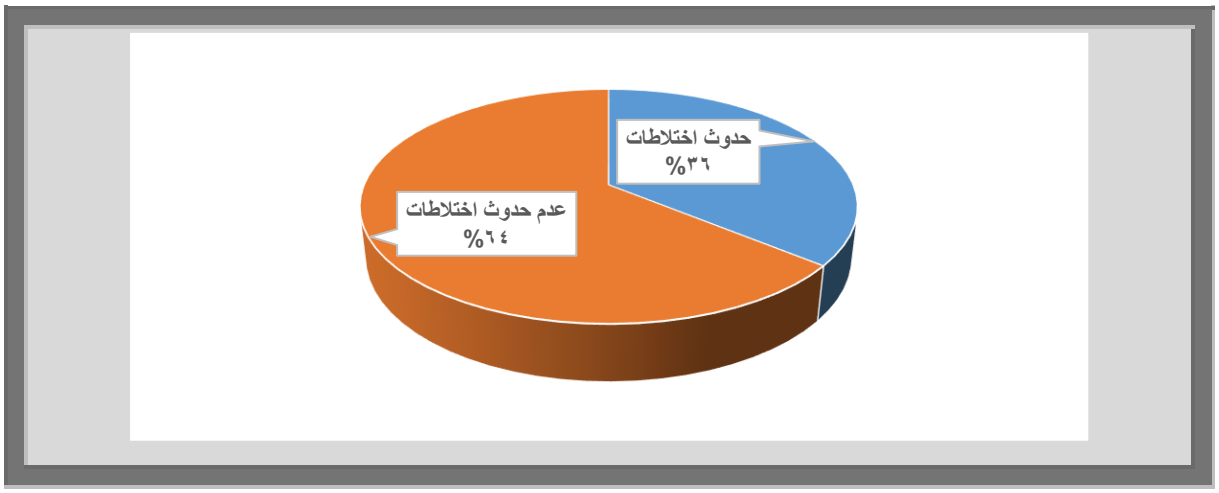
جدول 9. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات.

		العدد	النّسبة (%)
الأعراض والعلامات	الحُمّى	55	%85.9
	التعب	51	%79.7
	تعرق ليلي	16	%25
	فقد وزن	20	%31.3
	صداع	20	%31.3
	أعراض هضمية	23	%35.9
	ألم مفصلي	25	%39.1
	ضخامة كبدية	7	%10.9
	ضخامة طحالية	7	%10.9

توزّع المرضى حسب الاختلاطات

بلغ عدد المرضى الّذين لديهم اختلاطات 23 مريضاً بنسبة 35.9% من مجمل عينة البحث.

[الشكل 7]



الشكل 7. توزّع المرضى حسب وقوع الاختلاطات.

كانت الاختلاطات الهيكلية والدمويّة أشيع الاختلاطات وحدثت بنسبة 17.2% لكلٍّ منهما، يليهما الاختلاطات الهضميّة بنسبة 14.1%، ثمّ الاختلاطات العصبيّة بنسبة 10.9%. [الجدول 10]

جدول 10. توزّع المرضى حسب الاختلاطات.

		العدد	النّسبة (%)
الاختلاطات	اختلاطات هيكلية	11	%17.2
	اختلاطات هضمية	9	%14.1
	اختلاطات عصبية	7	%10.9
	اختلاطات دموية	11	%17.2
	اختلاطات قلبية	2	%3.1

توزّع المرضى حسب التّقييم المخبري

يوضّح [الجدول 11]مقارنةً لمتوسّط نتائج التّحاليل المخبريّة عند القبول في عينة البحث.

جدول 11. متوسط القيم المخبريّة عند القبول.

التحليل المخبري	المتوسّط	S. D
تعداد الكريات البيض (10^9/لتر)	7.2	3.42
الخضاب (غ/دل)	11.7	1.8
الصفيحات (10^9/لتر)	213	85.4
ESR (مغ/دل)	31.7	24.5
CRP (مغ/دل)	15.69	19.97
ALT (مغ/دل)	39.3	15.1
AST (مغ/دل)	28	15

كان هناك انخفاض بعدد الكريّات البيض عند 15 مريضاً (23.4%)، وارتفاع الكريات البيض عند 11 مريضاً (17.2). وقد وُجد انخفاض الخضاب عند 11 مريضاً (17.2%)، وانخفاض الصُّفيحات عند 8 مرضى (12.5%). وكان ارتفاع ESR موجوداً عند 35 مريضاً (54.7%)، وارتفاع الـ CRP عند 30 مريضاً (46.9%). ووُجد ارتفاع خمائر الكبد ALT وAST عند 12 و10 مرضى على التّوالي. كانت قيمة اختبار رايت أكثر من 320/1 عند نصف المرضى وأكثر من 160/1 عند 92%. [الجّدول 12]

جدول 12. توزّع المرضى حسب التّقييم المخبري

		العدد	النّسبة (%)
تعداد الكريات البيض	منخفض	15	%23.4
	طبيعي	38	%59.4
	مرتفع	11	%17.2
الخضاب	طبيعي	53	%82.8
	منخفض	11	%17.2
الصفيحات	طبيعي	56	%87.5
	منخفض	8	%12.5
ESR	طبيعي	29	%45.3
	مرتفع	35	%54.7
CRP	طبيعي	34	%53.1
	مرتفع	30	%46.9
ALT	طبيعي	12	%81.25
	مرتفع	52	%18.75
AST	طبيعي	54	%84.4
	مرتفع	10	%15.6
Test Wright	<160/1	5	%7.8
	≥160/1	59	%92.2

توزّع المرضى حسب العلاج

– تمّ استخدام الباكتريم والريفامبيسين (25%) أو الباكتريم والريفامبيسين مضافاً لهما الجّنتاميسين (20.3%) لدى الأطفال الّذين أعمارهم أقلّ من 8 سنوات. لدى الأطفال الّذين تزيد أعمارهم عن 8

سنوات تمَّ استخدام دوكساسكلين والريفامبيسين مضافاً لهما الجّنتاميسين (42.2%) أو دوكساسكلين والجنتاميسين (12.5%). [الجّدول 13]

- تمَّ استخدام ثلاثة أدويّة في جميع حالات الاختلاطات واستمرت المعالجة لمدّة تراوحت بين 4-6 أشهر
- تراوحت مدّة المعالجة من 6 أسابيع إلى 6 أشهر.

جدول 13 .توزّع المرضى حسب العلاج.

		العدد	النّسبة (%)
	Bactrim +Rifampicin+ Gentamicin	16	%25
	Bactrim +Rifampicin	13	%20.3
	Doxycycline + Rifampicin + Gentamicin	27	%42.2
	Doxycycline + Gentamicin	8	%12.5
	Total	64	%100

توزّع المرضى حسب النّتائج

حدث النّكس عند 6 أطفال (9.4%)، حيث تكرّر ظهور الأعراض لديهم مع اختبارات مصليّة إيجابيّة وذلك بعد إيقاف العلاج. وقد حدثت الوفاة عند مريض واحد نتيجة التّهاب شغاف القلب.[الجّدول 14]

جدول 14. توزّع المرضى حسب النّتائج

		العدد	النّسبة (%)
	النكس	6	%9.4
	الوفاة	1	%1.6

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

قسمنا المرضى إلى مجموعتين بناءً على وقوع الاختلاطات:

- المجموعة الأوّلى Complicated Group: شملت المرضى الّذين حدثت لهم اختلاطات (23 مريضاً).
- المجموعة الثّانيّة Noncomplicated Group: شملت المرضى الّذين لم تحدث لديهم اختلاطات (23 مريضاً).

مقارنة الجّنس بين المجموعتين:

لم يكن هنالك فرق هام إحصائيّاً في توزّع الذّكور والإناث بين مرضى المجموعتين (P>0.05). [الجّدول 15]

جدول 15 .مقارنة الجّنس بين المجموعتين

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
ذكور	(%65.2) 15	(%75.5) 31	0.787	0.375
إناث	(%34.8) 8	(%24.5) 10		

مقارنة العمر بين المجموعتين:

كان متوسط العمر في المجموعة الأوّلى **Complicated Group** 7.26 سنة، وفي المجموعة الثّانيّة **Noncomplicated Group** 8.56 سنة ولم يكن للفرق بين المجموعتين أيُّ دلالة إحصائية. لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب الفئات العمريّة أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 16]

جدول 16 .مقارنة العمر بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
4≥ سنة	(%26.1) 6	(%17.1) 7	0.779	0.677
5 – 8 سنة	(%30.4) 7	(%31.7) 13		
8 < سنة	(%43.5) 10	(%51.2) 21		

مقارنة مكان السّكن بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب مكان السّكن أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 17]

جدول 17 .مقارنة مكان السّكن بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
الريف	(%56.5) 13	(%78) 32	3.271	0.071
المدينة	(%43.5) 10	(%22) 8		

مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب فصل الإصابة أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 18]

جدول 18 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
الربيع	(%26.1) 6	(%34.1) 14	1.275	0.735
الصيف	(%47.8) 11	(%39) 15		
الخريف	(%17.4) 4	(%12.2) 5		
الشتاء	(%8.7) 2	(%14.6) 6		

مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب عوامل الخطر أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 19]

جدول 19 .مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
تناول منتجات حيوانيّة	(%34.5) 10	(%48.8) 20	0.656	0.883
اختلاط مع الحيوانات	(%26.1) 6	(%24.4) 10		
إصابة أحد أفراد العائلة	(%17.4) 4	(%19.5) 8		
غير معروف	(%13) 3	(%7.3) 3		

مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين:

كان الصّداع والألم المفصلي أشيع في المجموعة الأوّلى **Complicated Group** مع **وجود دلالة إحصائيّة هامة** (بشكل خاص عند مرضى الاختلاطات العصبيّة والهيكليّة على التّوالي). بينما في باقي الأعراض لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 20]

جدول 20 .مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
الحُمّى	(%87) 20	(%85.4) 35	0.031	0.861
تعرق ليلي	(%69.6) 16	(%68.3) 28	0.011	0.916
فقد وزن	(%26.1) 8	(%34.1) 14	0.453	0.504
صداع	(%47.8) 11	(%22) 9	4.592	0.032
أعراض هضمية	(%47.8) 11	(%29.3) 12	2.204	0.138
ألم مفصلي	(%56.5) 13	(%29.3) 12	4.599	0.034

مقارنة مدّة الأعراض في المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب مدّة الأعراض أيُّ دلالة إحصائيّة هامة. [الجّدول 21]

جدول 21 .مقارنة مدّة الأعراض في المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
أقلّ من شهرين	(%78.3) 18	(%68.3) 28	0.727	0.695
2–12 شهر	(%13) 3	(%19.5) 8		
أكثر من 12 شهر	(%8.7) 2	(%12.2) 5		

مقارنة التّقييم المخبري بين المجموعتين:

- لم يكن لمتوسط تعداد الكريات البيض في المجموعتين أيُّ دلالة إحصائية.
- كان متوسط الـــ ESR و CRP وخمائر الكبد أعلى عند مرضى المجموعة الأوَّلى Complicated Group **مع دلالة إحصائيّة هامة**.
- متوسط قيمة خضاب الدّم والصّفيحات أعلى عند مرضى المجموعة الثّانيّة Noncomplicated Group **مع دلالة إحصائيّة هامة**. أي أن حالات نقص الخضاب ونقص الصّفيحات أعلى عند مرضى المجموعة الأوَّلى. يوضّح [الجّدول 22] مقارنة متوسّط نتائج التّحاليل المخبريّة عند القبول بين مجموعتي البحث.

جدول 22 .مقارنة التّقييم المخبري بين المجموعتين.

	Complicated Group	Noncomplicated Group	t^2– test	P–value
	المتوسّط (SD)	المتوسّط (SD)		
تعداد الكريات البيض (10^9/لتر)	(4.4) 6.3	(2.5) 7.8	1.645	0.110
الخضاب (غ/دل)	(2.3) 10.7	(1.2) 12.2	2.897	0.007
الصفيحات (10^9/لتر)	(102) 174	(66) 235	2.593	0.014
ESR (مغ/دل)	(32.8) 48	(10.3) 22.4	3.671	0.01
CRP (مغ/دل)	(25.9) 29.6	(9.2) 7.8	3.885	0.01
ALT (مغ/دل)	(23.5) 51	(9.59) 38.5	2.809	0.009

AST (مغ/دل)	(26.3) 42.4	(12.2) 27.3	2.581	0.016

مقارنة طرق العلاج بين المجموعتين:

تمَّ استخدام المشاركات الدّوائيّة الثّلاثيّة بشكل أكبر في مرضى المجموعة الأوَّلى **Complicated Group** **وبفارق هام إحصائيّاً**. [الجّدول 23]

جدول 23 .مقارنة طرق العلاج بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
Bactrim +Rifampicin+ Gentamicin	(%52.2) 12	(%9.8) 4	22.656	0.000048
Bactrim +Rifampicin	0	(%20.3) 13		
Doxycycline + Rifampicin + Gentamicin	(%47.8) 11	(%39) 16		
Doxycycline + Gentamicin	0	(%19.5) 8		

مقارنة النّتائج بين المجموعتين:

كانت نسبة النّكس أعلى في مرضى المجموعة الأوَّلى **Complicated Group** **وبفارق هام إحصائيّاً**. وقد حدثت حالة الوفاة الوحيدة في المجموعة الأوَّلى لكن دون وجود دلالة إحصائية. [الجّدول 24]

جدول 24 .مقارنة النّتائج بين المجموعتين.

	Complicated Group (n=23)	Noncomplicated Group (n=41)	X^2– test	P–value
النكس	(%21.7) 5	(%2.4) 1	6.460	0.011
الوفاة	(%4.3) 1	0	1.811	0.178

الفصل الثّالث: المقارنة مع الدّراسات العالميّة

توثق دراستنا حالات الإصابة بالحُمّى المالطيّة عند الأطفال. قمنا بمراجعة نتائج عدّة دراسات مشابهة لدراستنا، وتناولت موضوع الحُمّى المالطيّة عند الأطفال من عدّة جوانب. وباستخلاص نتائج هذه الدّراسات ومقارنتها مع النّتائج التّي توصلنا لها في دراستنا وجدنا أن أغلب النّتائج الإحصائيّة لدراستنا تتوافق مع الدّراسات العالميّة السّابقة وفيما يلي أهم نتائج المقارنة بين دراستنا ودراسات المقارنة:

لمحة عن دراسات المقارنة:

وجدنا من خلال بحثنا في محركات البحث العلميّة على شـــبكة الانترنيت أنَّ أغلب الأبحاث المنشورة تمَّ اجراءها في منطقة الشّرق الأوسط وحوض المتوسّط مما يدل على انتشار هذا المرض بشكل كبير في هذه المنطقة وفيما يلي لمحة عن الدّراسات التّي سوف نعتمد عليها في المقارنة مع دراستنا:

جدول 25 .لمحة عن دراسات المقارنة.

	المؤلف	الدّولة	السّنة	العنوان
1	Alkaheel [47]	السعودية	2021	Brucellosis in Children: A Single-Center Review of Clinical Manifestation and Antimicrobial Susceptibility
2	Bosilkovski [48]	مقدونيا	2015	Childhood brucellosis: Review of 317 cases
3	Giannakopoulos [49]	اليونان	2006	Presentation of Childhood Brucellosis in Western Greece
4	Vafaii [50]	إيران	2019	Epidemiology, Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Outcome of Brucellosis in Hospitalized Children in Northwest of Iran
5	Çıraklı [51]	تركيا	2014	Evaluation of childhood brucellosis in the central Black Sea region
6	Shetty [52]	الهند	2017	Clinical Profile of Brucellosis - A Cross-sectional Study
7	Gür [53]	تركيا	2003	Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey

مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات:

- بلغ عدد المرضى المدرجين في دراستنا 64 مريض تمَّ علاجهم في المستشفى على مدى 5 سنوات بمعدّل 12–13 حالة سنوياً وتراوح العدد في دراسات المقارنة ما بين 52–317 مريض خلال فترات متفاوتة (5–22 سنة).
- كان متوسّط العمر في دراستنا 8.09 سنة وتراوح في دراسات المقارنة بين 6.7–11 سنة.
- وكانت نسبة الذّكور في دراستنا أعلى من نسبة الإناث وكذلك في جميع دراسات المقارنة.[الجّدول 26]

جدول 26 .مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات.

	فترة الدّراسة	العدد	متوسّط العمر(سنة)	الذّكور (%)
دراستنا	2013-2018	64	8.09	%71.9
السعودية	2007-2016	81	8.2	%80.3
المقدونية	1989-2011	317	9	%63.4
اليونانية	1995-2004	52	11	%59.6
الإيرانية	2007-2016	59	6.7	%64.4
التركية I	2008-2013	52	11	%80.8

مقارنة فصل الإصابة وعوامل الخطر بين الدّراسات:

حدثت أكثر الإصابات في فصل الصّيف في دراستنا وأغلب دراسات المقارنة، وكان أهم عوامل الخطر في جميع الدّراسات تقريباً هو تناول المنتجات الحيوانيّة غير المعالجة. [الجّدول 27]

جدول 27 .مقارنة فصل الإصابة وعوامل الخطر بين الدّراسات.

		دراستنا N=64	السعودية N=81	المقدونية N=317	الإيرانية N=59	التركية I N=52
فصل الإصابة	الشتاء	%12.5	%16	%51.1	%18.6	–
	الربيع	%31.3	%9.9		%16.9	%34.6
	الصيف	%42.2	%44.5	%49.9	%37.3	%32.7
	الخريف	%14.1	%29.6		%27.1	–
عوامل الخطر	**تناول منتجات حيوانيّة**	%46.9	–	%52.7	%22	%75
	اختلاط مع الحيوانات	%25	–	%44.2	%16.9	%78.8
	إصابة أحد أفراد العائلة	%18.8	–	%62.1	–	%32.7
	غير معروف	%9.4	–	%3.1	–	–

مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات:

- وجدنا بمقارنة نسبة شيوع الأعراض والعلامات أن الحُمّى هي أشيع الأعراض والعلامات في دراستنا وأغلب دراسات المقارنة حيث بلغت نسبة وجود الحُمّى بين الدّراسات ما بين 49-85.9%، يليها الأعراض المفصليّة بنسبة تراوحت بين 39-83%.
- أما بقيّة الأعراض والعلامات فقد كانت نسبة حدوثها متفاوتة بشكل كبير بين الدّراسات كما يوضح [الجّدول 28]

جدول 28 .مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات.

		دراستنا N=64	السعودية N=81	المقدونية N=317	اليونانية N=52	الإيرانية N=59	التركية I N=52
الحُمّى		%85.9	%83.9	%78	%81	%49	%75
ألم مفصلي		%39.1	%48.1	%72	%83	%69.5	%53.8
تعرق ليلي		%25	%12.3	%64	%15	-	%3.9
التعب		%79.7	-	%60	%19	-	%19.2
فقد وزن		%31.3	%13.5	%10	%8	-	%7.7
صداع		%31.3	%9.8	%33	%2	-	-
أعراض هضمية	نقص شهية	%35.9	%14.8	%10.4	%14	%33.9	-
	ألم بطني		%12.3		-		
	غثيان وإقياء		%6.1		-		
ضخامة كبدية		%10.9	%9.8	%68	%69	%16.9	%42.3
ضخامة طحالية		%10.9	%8.6	%53	%48	%22	%44.2

مقارنة الاختلاطات بين الدّراسات:

أشيع الاختلاطات في دراستنا وأغلب دراسات المقارنة هي الاختلاطات الهيكلية. [الجّدول 29]

جدول 29 .مقارنة الاختلاطات بين الدّراسات.

		دراستنا N=64	التركية I N=52	الهندية N=30	التركية II N=283
اختلاطات هيكلية		%17.2	%21	%20	%69
اختلاطات هضمية		%14.1	–	–	%2
اختلاطات عصبية		%10.9	–	%20	%7
اختلاطات بوليّة تناسلية		0	%1.9	%3.3	%8
اختلاطات قلبية		%3.1	–	%3.3	%1
اختلاطات دموية	فقر الدّم	%17.2	%55.6	–	%4
	قلة الصّفيحات		%26.9		
	قلة الكريات الشّاملة		%21		

مقارنة التّقييم المخبري بين الدّراسات:

- كان نقص الكريات البيض أشيع من ارتفاعها في دراستنا وجميع الدّراسات.
- كانت نسبة نقص الخضاب في دراستنا 17.2% وتراوحت النّسبة في دراسات المقارنة ما بين 10-70%، بينما نقص الصّفيحات كانت نسبة حدوثها متقاربة بين دراستنا ودراسات المقارنة وتراوحت النّسبة بين 11-26.9%.
- وُجد ارتفاع قيم الـ ESR في 54.7% من الحالات في دراستنا وكانت النّسبة أعلى بقليل من دراسات المقارنة، بينما كانت قيم الـ CRP في دراستنا أقلّ من دراسات المقارنة.
- بالنسبة لخمائر الكبد لاحظنا في دراستنا وجود ارتفاع بـ ALT أكثر من AST عكس دراسات المقارنة.
- كانت قيمة اختبار رايت 160/1≤ في أكثر من 90% من الحالات في دراستنا ودراسات المقارنة.

جدول 30 .مقارنة التّقييم المخبري بين الدّراسات.

		دراستنا N=64	السعودية N=81	المقدونية N=317	التركية I N=52	التركية II N=283
نقص تعداد الكريات البيض		%23.4	%25	%15	%40.3	%14
ارتفاع تعداد الكريات البيض		%17.2	%8.7	%6	-	%8
نقص الخضاب		%17.2	%10.1	%10	%55.6	%70
نقص الصّفيحات		%12.5	%11.1	%11	%26.9	-
ارتفاع ESR		%54.7	%23.3	%42	%48	%41
ارتفاع CRP		%46.9	-	%79	%67.3	%74
ارتفاع ALT		%18.7	%19.4	%14	%26.9	%39
ارتفاع AST		%15.6	%%28.6	-	%34.6	%44
اختبار رايت	<160/1	%7.8	%87.7	-	%9.6	-
	≥160/1	%92.2	≥640/1	-	%90.4	-

مقارنة المعالجة الدّوائيّة بين الدّراسات:

نلاحظ بمقارنة المعالجة الدّوائيّة بين دراستنا والدراسة السعودية أنَّ أشيع مشاركة دوائيّة في دراستنا هي Doxycycline + Rifampicin + Gentamicin بنسبة 42% بينما كانت 4% فقط في الدراسة السعودية. ونلاحظ تعدد المشاركات الدّوائيّة في الدراسة السعودية. [الجّدول 31]

جدول 31 .مقارنة المعالجة الدّوائيّة بين الدّراسات.

السعودية N=81	دراستنا N=64	
%17	%25	Bactrim +Rifampicin+ Gentamicin
%14.6	%20.3	Bactrim +Rifampicin
%4.9	%42.2	Doxycycline + Rifampicin + Gentamicin
0	%12.5	Doxycycline + Gentamicin
%9.8	0	Ciprofloxacin + Bactrim
%22	0	Doxycycline + Rifampicin
%9.8	0	Doxycycline + Ciprofloxacin
%9.8	0	Doxycycline + Streptomycin
%12.2	0	Other combination

مقارنة النّتائج بين الدّراسات:

كانت نسبة النّكس في دراستنا (9.4%) أعلى من دراسات المقارنة، حيث تراوحت بين 1.9%-6.6%. ولم يكن هنالك حالات وفاة في دراسات المقارنة بينما كان هنالك حالة وفاة واحدة في دراستنا.

[الجّدول 32]

جدول 32 .مقارنة النّتائج بين الدّراسات.

	دراستنا N=64	المقدونية N=317	اليونانية N=52	التركية I N=52	التركيةII N=283
النكس	%9.4	%6.6	%1.9	%1.9	%5.5
الوفيات	%1.5	0	0	0	0

الفصل الرّابع: المناقشة والخلاصة

بمراجعة النّتائج التّي توصلنا لها في الدّراسة ومقارنتها مع دراسات المقارنة نصل للنقاط التّالية:

- ❖ نسبة الذّكور أعلى من نسبة الإناث في دراستنا وكذلك في أغلب دراسات المقارنة، وهذا يُفسَّر بأنّ الذّكور أكثر عرضة لعوامل الخطر، حيث يشاركون بشكل أساسي في تربيّة الحيوانات ورعايتها مع ذويهم في المناطق الرّيفية.
- ❖ كان حوالي نصف المرضى بعمر أكبر من 8 سنوات، مما يدل على زيادة خطر الإصابة كلَّما كان عمر الطّفل أكبر، ويمكن أن تُعزى غلبة الذّكور والأطفال الأكبر سناً إلى أنَّهم أكثر عرضة لعوامل الخطر، حيث يشاركون بشكل أساسي في تربيّة الحيوانات ورعايتها مع ذويهم في المناطق الرّيفية.
- ❖ وكانت معظم الحالات من مناطق ريفية، مما يدلُّ إلى أنّ داء الحُمّى المالطيّة مازال مرضاً يصيب سكان الرّيف بشكل رئيسي.
- ❖ حدثت أغلب الإصابات في دراستنا وأغلب دراسات المقارنة في فصلي الرّبيع والصّيف، وهذا يُفسَّر بأنَّ فصلي الرّبيع والصّيف هما موسم ولادة الحيوانات، وإنتاج واستهلاك الأجبان من المواشي كالأغنام والماعز.
- ❖ ووجدنا بدراسة مصدر العدوى في مرضى دراستنا ودراسات المقارنة أنَّ أشيع عوامل الخطر هي استهلاك منتجات الحليب غير المبستر، والاتصال بالحيوانات المصابة.
- ❖ يكون داء الحُمّى المالطيّة بشكل داء حادّ في أغلب الحالات، كما في مرضى دراستنا وفي حالات نادرة يكون بشكل تحت حادّ أو مزمن.
- ❖ كانت الأعراض الأكثر انتشارًا عند الأطفال هي الحُمّى، يليها التّعب ثمّ الآلام المفصليّة وكانت الآلام المفصليّة أشيع عند مرضى الاختلاطات الهيكلية. وقد شملت باقي الأعراض نقص الوزن والصّداع والتّعرُّق اللّيلي والأعراض الهضميّة (نقص الشّهيّة والألم البطني والغثيان والإقياء). وكانت

أخطر الاختلاطات وإن كانت نادرة هي الاختلاطات القلبيّة والعصبية، فقد سُجلت حالّتي التّهاب شغاف القلب في دراستنا وسبعة حالات التّهاب سحايا.

- ❖ حدثت الاختلاطات في حوالي ثلث المرضى في دراستنا وكانت أشيع اختلاطات الحُمّى المالطيّة هي الاختلاطات الهيكليّة والدموية. كانت الاختلاطات الهيكليّة هي الأشيع في مجمل دراسات المقارنة وبلغت نسبة حدوثها في إحدى الدّراسات 69% وحدثت في حوالي ثلث المرضى في دراستنا. ومن الاختلاطات الشّائعة الأخرى في دراستنا هي الاختلاطات الدّمويّة حيث يحدث بشكل شائع فقر الدّم ونقص الصّفيحات ويمكن أن يحدث نقص كريات شامل.
- ❖ الموجودات المخبريّة مهمة في تشخيص الحُمّى المالطيّة واختلاطاتها. فقد يحدث ارتفاع تعداد الكريات البيض أو نقص في تعدادها، وهو الأشيع في دراستنا وجميع دراسات المقارنة بالإضافة لنقص الخضاب ونقص الصّفيحات. ووُجد ارتفاع في قيم الـ ESR وCRP في 54.7% و46.9% من الحالات في دراستنا وكان متوسط قيم الـ ESR وCRP أعلى في مرضى الاختلاطات مع دلالة إحصائيّة هامة. ترتفع أيضاً خمائر الكبد في الحُمّى المالطيّة حيث وُجد ارتفاع بقيمة ALT في 18.75% من مرضى دراستنا بينما وُجد ارتفاع في AST في 15.6% من الحالات.
- ❖ اعتمد تشخيص الحُمّى المالطيّة في دراستنا على إيجابيّة اختبار رايت حيث اعتمدت قيمة 160/1 أو أكثر هي القيمة المشخصة ووُجدت عند أكثر من 90% من الحالات. ولم يكن زرع البروسيلا لتشخيص الحُمّى المالطيّة مستخدماً بمشفانا إلا في حالات قليلة جداً (مثل حالات قليلة من التّهاب السّحايا)، بينما اعتمدت بعض دراسات المقارنة على نتيجة زرع البروسيلا الإيجابيّة كمشخص للحُمّى المالطيّة.
- ❖ يعتمد تدبير الحُمّى المالطيّة على مشاركة أكثر من صاد حيوي لمدّة لا تقل عن 6 أسابيع. وهذا ما وجدناه في دراستنا، حيث تراوحت مدّة المعالجة من 6 أسابيع إلى 6 أشهر وتمَّ استخدام مشاركة ثلاثيّة في الحالات المختلطة (الباكتريم والريفامبيسين والجنتاميسين لدى الأطفال الّذين أعمارهم أقلّ

من 8 سنوات (20.3%) والدوكساسكلين والريفامبيسين والجنتاميسين لدى الأطفال الّذين تزيد أعمارهم عن 8 سنوات (42.2%)). وفي حال عدم وجود اختلاطات تمَّ استخدام مشاركة ثنائيّة لمدّة 6 أسابيع.

- ❖ كانت النّتائج بعد المعالجة جيّدة حيث حدث النّكس في 6 مرضى أغلبهم من مرضى الاختلاطات، بينما حدثت الوفاة لمريض واحد كان مصاباً بالتهاب الشّغاف.

الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations

i. يجب أن تُنبّه الحُمّى وآلام المفاصل أطباء الأطفال لاحتمال الإصابة بالحُمّى المالطيّة.

ii. قد يصبح المرض مزمنًا وقد تحدث مضاعفات وانتكاسات في حال عدم تطبيق العلاج الفعّال في الوقت المناسب، لذلك فإن التّشخيص والعلاج المبكر لهما أهميّة كبيرة.

iii. يكون من الضروري اتخاذ التّدابير الوقائيّة مثل نشر الوعي بين مختلف طبقات المجتمع والتّأكيد على أهميّة غلي الحليب والأجبان، وعدم تناول لحوم الحيوانات المصابة وعدم سقايّة المزروعات بمياه ملوثة بمفرزات حيوانات مصابة لمنع ازدياد حالات الإصابة في المجتمع، إضافة إلى ضرورة تلقيح الحيوانات الأهلية.

الباب الثّالث: المراجع Reference

[1]. Castaño MJ, Navarro E, Solera J. **Brucellosis**. *International Encyclopedia of Public Health*. 2017;281–295. DOI: 10.1016/B978-0-12-803678-5.00041-2

[2]. Bruce D. **Note on the discovery of a microorganism in Malta fever**. *Practitioner*. 1887; 39:161-70.

[3]. Zammit T. **Report of the Commission on Mediterranean Fever, part III**. Harrison and Sons: London; 1905.

[4]. Al Barraq AA, Makeen HA, Menachery SJ. **Pediatric brucellosis: A short review**. *Saudi J Health Sci*. 2018; 7:1-6. **DOI**: 10.4103/sjhs.sjhs_47_17

[5]. Bukhari EE. **Pediatric brucellosis: An update review for the new millennium**. *Saudi Med J.* 2018; 39(4): 336–341. DOI: 10.15537/smj.2018.4.21896

[6]. Enkelmann J, Stark K, Faber M. **Epidemiological trends of notified human brucellosis in Germany, 2006–2018**. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;93: 353–358. DOI:10.1016/j.ijid.2020.02.019

[7]. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, et al. **Molecular investigation of virulence factors of Brucella melitensis and Brucella abortus strains isolated from clinical and non-clinical samples.** *Microb Pathog.* 2017; 109: 8-14.

[8]. Pappas G. **Bacteria: Brucella**. *Encyclopedia of Food Safety*. 2014; 1:364–368. DOI: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00088-3

[9]. Yagupsky P. **Neonatal brucellosis: rare and preventable**. *Ann Trop Paediatr.* 2010; 30:177–179.

[10]. Yagupsky P, Peled N, Riesenberg K, Banai M. **Exposure of hospital personnel to *Brucella melitensis* and occurrence of laboratory-acquired disease in an endemic area.** *Scand J of Infect Dis*. 2000; 32:31–35

[11]. Khuri-Bulos NA, Daoud AH, Azab SM. **Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children**. *Pediatr Infect Dis*. 1990; 12:377–381.

[12]. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. **Brucella melitensis: A sexually transmissible agent**. *Lancet*. 1996; 347:1763.

[13]. Paton NI, Teu NW, Vu CF, et al. **Brucellosis due to blood transfusion**. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1248.

[14]. Palanduz A, Palanduz S, Guler K, et al. **Brucellosis in a mother and her young infant: Probable transmission by breast milk.** *Int J Infect Dis.* 2000; 4:55-6.

[15]. Luelseged A, Zeleke E, Tessema F, et al. **Review on Molecular Epidemiology and Public Health Significance of Brucellosis**. *J Anim Res Vet Sci.* 2018; 2: 007. **DOI:**10.24966/ARVS-3751/100007

[16]. Corbel MJ. **brucellosis in humans and animals.** WHO/CDS/EPR/2006.7

[17]. Maquart M, Zygmunt MS, **Cloekaert A. Marine mammal Brucella isolates with different genomic characteristics display differential response with infecting**

human macrophages in culture. *Microbes Infect.* 2009; 11:361–366. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.12.012

[18]. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. **Clinical presentations and diagnosis of brucellosis.** *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013; 8(1):34-41.

[19]. **Brucellosis in Humans and Animals** World Health Organization WHO/CDS/EPR/2006.

[20]. Doganay M, Aygen B. **Human brucellosis: an overview.** *Int J Infect Dis.* 2003; 7: 173-82. DOI: 10.1016/S1201-9712(03)90049-X

[21]. Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, et al. **Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia Region of Turkey.** *Intern Med.* 2011; 50: 421-8. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4700

[22]. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, et al. **Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: A retrospective evaluation of 480 patients.** *Med Mal Infect.* 2002; 32:485-93. DOI: 10.1016/S0399-077X(02)00403-1

[23]. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. **Brucellosis.** *N Engl J Med* 2005; 352:2325- 36. DOI: 10.1056/NEJMra050570

[24]. Wu N, Zhang Y, Yu YS. **Pedro Pons' sign of brucellar spondylitis.** *Rev Soc Bras Med Trop.* **2020**; 53: e20190561. DOI: 10.1590/0037-8682-0561-2019

[25]. Eljebbouri B, El Asri AC. **Pedro Pons' sign.** *Pan Afr Med J.* 2014; 17: 177. DOI: 10.11604/pamj.2014.17.177.4003

[26]. Yetkin MA, Bulut C, Erdinc FS, et al. **Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis**. *Int J Infect Dis*. 2006;10(6):446-52. DOI: 10.1016/j.ijid.200-6.05.007

[27]. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. **Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features**. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1407-1412. DOI: 10.1093/cid/cit072

[28]. Gul HC, Erdem H, Bek S. **Overview of neurobrucellosis: A pooled analysis of 187 cases**. *Int J Infect Dis.* 2009; 13: 339-43. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.02.015

[29]. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, et al. **Neurobrucellosis: Clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region**. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15: 52-9.

[30]. Young EJ. **Brucella species (Brucellosis). In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**. 5th edition. Edited by Long SS, Prober CG, Marc Fischer M. *Elsevier*. 2017: 161: 4555- 4573.

[31]. Sasmazel A, Baysal A, Fedakar A, et al. **Treatment of brucella endocarditis: 15 years of clinical and surgical experience**. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 1432. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.048

[32]. Cay S, Cagırci G, Maden O, et al. **Brucella endocarditis - a registry study**. *Kardiol Pol.* 2009; 67: 274-280.

[33]. Keshtkar-Jahromi M, Razavi S-M, Gholamin S, et al. **Medical Versus Medical and Surgical Treatment for Brucella Endocarditis**. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94(6): 2141-2146. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.07.006

[34]. Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, et al. **Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis**. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14:520-526. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70270-6

[35]. Demirdal T, Okur N, Demirturk N. **Spontaneous splenic rupture with hematoma in a patient with brucellosis**. *Chang Gung Med J.* 2011; 34: 52-5.

[36]. Gul HC, Erdem H. **Brucellosis (Brucella Species). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 9th edition. Edited by Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Elsevier*. 2019: 226: pp 2753-2758.

[37]. Kocyigit I, Celik A, Tokgoz B, et al. **Acute postinfectious glomerulonephritis with native aorta valve endocarditis and myopericarditis due to brucellosis**. *Ren Fail.* 2011; 33(3): 367-370. DOI: 10.3109/0886022X.2011.559676

[38]. Karaali Z, Baysal B, Poturoglu S, et al. **Cutaneous manifestations in brucellosis**. *Indian J Dermatol*. 2011; 56:339-340.

[39]. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, et al. **Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru**. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1338-1345. DOI: 10.1086/529442

[40]. Corbel MJ, Alton GG, Banai M, et al. **Brucellosis in Human and Animals**. *Geneva: WHO Press*; 2006.

[41]. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al. **Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas**. *Epidemiol Infect*. 2004; 132(3): 533–540. DOI: 10.1017/s0950268803001857

[42]. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, et al. **Childhood brucellosis – a microbiological, epidemiological and clinicalstudy**. *J Trop Pediatr*. 2004; 50(3) :153–157. DOI: 10.1093/tropej/50.3.153

[43]. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. **Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis**. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1): e00073–19. DOI: 10.1128/CMR.00073–19

[44]. Malik GM. **A clinical study of brucellosis in adults in the Asir region of southern Saudi Arabia**. *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 56:375–7. DOI: 10.4269/ajtm–h.1997.56.375

[45]. Fekete A, Bantle JA, Halling SM, et al. **Preliminary development of a diagnostic test for Brucella using polymerase chain reaction**. *J Appl Bacteriol*. 1990;69 (2): 216–227. DOI: 10.1111/j.1365–2672.1990.tb01512.x

[46]. Downes KJ. **Brucella. In: Kliegman RM, Geme JS (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 21st Edition**. *USA*, *Philadelphia, Elsevier*. 2019;234: pp 1536–1538.

[47]. Alkaheel A, Almagrabi R, Albarak M, Alodayani A, Alajlan H. **Brucellosis in Children: A Single-Center Review of Clinical Manifestation and Antimicrobial Susceptibility**. *Int j pharm res allied sci*. 2021;10(1):7-14. DOI:10.51847/nmshcOL

[48]. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S., Labacevski, N., & Petrovski, M. **Childhood brucellosis: Review of 317 cases**. *Asian Pac J Trop Med*. 2015; 8(12): 1027-1032. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.11.009

[49]. Giannakopoulos I, Nikolakopoulou NM, Eliopoulou M, Ellina A, Kolonitsiou F, Papanastasiou DA. **Presentation of childhood brucellosis in Western Greece**. *Jpn J Infect Dis.* 2006; 59: 160-163.

[50]. Vafaii I, Ahangarzadeh Rezaee M, Abdinia B, Kolahdouzan K. **Epidemiology, Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Outcome of Brucellosis in Hospitalized Children in Northwest of Iran**. *Journal of Patient Safety and Quality Improvement*. 2019; 7(1): 19-23. DOI:10.22038/psj.2019.34962.1192

[51]. Çıraklı S, Karlı A, Şensoy G, Belet N, Yanık K, Çıraklı A. **Evaluation of childhood brucellosis in the central Black Sea region.** *Turk J Pediatr*. 2015;57(2):123-8.

[52]. Shetty V, Khandelwal R, Ganeshpure SP, Chandrakar S. **Clinical Profile of Brucellosis – A Cross-Sectional Study**. *Int J Sci Stud*. 2017;4(12):215-218

[53]. Gür A, Geyik M F, Dikici B, Nas K, Çevik R, Saraç J, Hosoglu S. **Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey.** *Yonsei Med J*. 2003;44(1):33-44.

Abstract:

Background: Brucellosis is a zoonosis, transmitted from animals to humans by direct exposure to diseased animals, their secretions, or unpasteurized milk of infected animals. Brucellosis is a systemic infection with a various clinical manifestation ranging from asymptomatic infection to serious and fatal diseases. In endemic area, one-third of all cases of human brucellosis have been reported in children.

Aim: The aim of this study was to describe the demographic and seasonal features and to evaluate clinical and laboratory findings, complications, and treatment outcomes of brucellosis in children at the University Children's Hospital in Damascus.

Materials and Methods: A retrospective study of patients with brucellosis at the University Children's Hospital in Damascus for a period of 5 years from 2013 to 2018. Data collected included age, gender, place of residence, incidence season, clinical symptoms and complications, laboratory findings, drug treatment, and outcomes. p-value of less than 0.05 was considered significant.

Results: The study included 64 children with a diagnosis of brucellosis during the study period (46 males, 18 females). The median age was 8.09 years (range: 1–13 years). 48.4% of patients are older than 8 years old. 70.3% of them are rural residents. Most of the cases occurred in the spring and summer (73.5%). The most common risk factors were consumption of unpasteurized milk in 30 patients (46.9 percent), and interactions with animals in 25 percent. The most common symptoms were fever 85.9%, fatigue 79.7%, and arthralgia 39.1%. Patients with complications 23 (35.9%). The most common complications are Skeletal and Hematologic complications. 21 (32.8%) of the patients were treated with combination composed of two, and 43 (67.2%) with three antimicrobial agents. Relapse occurred in 6 patients and only 1 death.

Conclusion: Human brucellosis is a multisystem disease and presents with a broad spectrum of clinical manifestations. Delayed diagnosis or inadequate therapy may cause the development of chronic infections and complications. A high cure rate can be achieved with appropriate antibiotic combinations with an adequate duration. Early and successful treatment is thus effective to prevent the complications of brucellosis.

Keywords: brucellosis; Children; clinical manifestations; Epidemiology; Complication; Outcome.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Human Medicine
Pediatric Department

Study of brucellosis spread and complication in crisis years

Scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate in pediatrics

Graduate student preparation
Muthanna Eid

headed by
Prof. Dr. Lina Khouri

Supervisor
Prof. Dr. Issam Anjak

2022