بسم الله الرحمن الرحيم

Clinical Epidemiology & **Control of Brucellosis** اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز **Shahid Beheshti University** of medical sciences 2021

By: Hatami H. MD. MPH

الف مقدمه و معرفی جیماری

ب ـ اچیدمیولوژی توصیفی و وقوع (OCCURRENCE)

ج ـ پیشگیری و کنترل

۱_ تعریف و اهمیت بهداشتی

۲ ـ عامل یا عوامل اتیولوژیک

۳_ تعریف مورد

ب ـ اچیدمیولوژی توصیفی و وقوع جروسلوز

(Incubation period) دوره نهفتگی – ۱ (Natural course) سير طبيعي – ۲ (Geographical distribution) انتشار جغرافیائی – ۳ ٤ − روند زمانی (Timeline trend) ٥ – تاثير سن، جنس، شغل و موقعيت اجتماعي 7 – تاثیر عوامل مساعد کننده (Predisposing factors) (Susceptibility & Resistance) حساسیت و مقاومت – ۷ (Secondary attack rate) میزان حمله های ثانویه – ۸ ۹ – نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت (Mode of transmission & period of communicability)

ج ـ چیشگیری و کنترل بروسلوز

- Primordial Prevention:
 - "...minimize hazards to health"
- Primary Prevention:
 - Prevention of disease in "well" individuals
- Secondary Prevention:
 - Identification and intervention in early stages of disease
- Tertiary Prevention:
 - Prevention of further deterioration, reduction in complications
- Quaternary prevention

۱ – تعریف و اهمیت بهداشتی

- Human zoonotic disease
- A systemic infectious disease with acute or insidious onset
- Is a very costly zoonoses with highly variable clinical features
- Infected animals readily infect one another and shed the organisms into their environment







A disease, primarily of animals, that can be transmitted to humans

ZOONOSIS

- Brucellosis
- Plague
- Anthrax
- Tularemia
- Q fever
- Melioidosis
- Glanders
- CCHF

ZOONOTIC DISEASES

اهمیت بهداشتی زئونوزها

- 1. More than 300 diseases can be transmitted from animals to humans
- 2. Humans are usually accidental and dead end hosts
- 3. Only a limited number of zoonotic diseases can be transmitted person-to-person
- 4. Importance of emerging zoonoses and bioterrorism
- 5. Laboratory hazards via sharps injuries or inhalation of aerosols

Public health impact

اهمیت بهداشتی بروسلوز

- Disruption of pregnancy
- Loss of stock
- Decrease milk
- Infect human
- A critical biological agent



Brucella are Ideal Biological Warfare Agents

بروسلاها به عنوان سلاح بیولوپیک ایدآل

- They are highly infectious
- They can be easily aerosolized
- They are stable in production, storage, & delivery
- They cause high morbidity, but low mortality
- There are no human vaccines against brucellosis
- There is high economic loss to animal agriculture



Biological Warfare Agents Category B

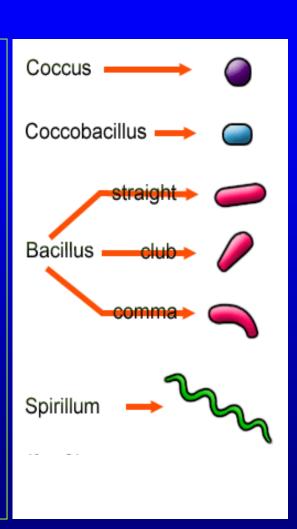
- Coxiella burnetti
- Brucella species
- Burkholderia mallei
- Alphaviruses
- Venezuelan encephalomyelitis
- Equine encephalomyelitis
- Ricin toxin
- Toxin of C. perfringence
- Staphylococcus enterotoxin B

Etiologic agents

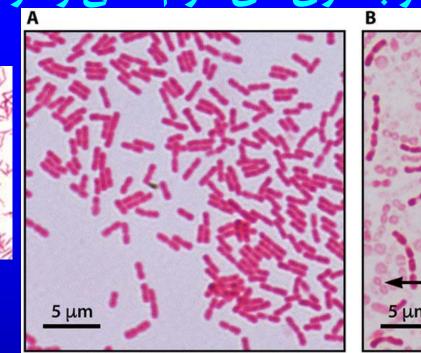
Brucella spp.	<u>Source</u>	<u>Virulence</u>	Infective Dose	
B. melitensis	Goats, sheep, Cattle, Swine	++++	1 – 10	
B. suis	Swine, Cattle	+++	1,000 – 10,000	
B. abortus	Cattle	++	100,000	
B. canis	Dogs	+	1,000,000	

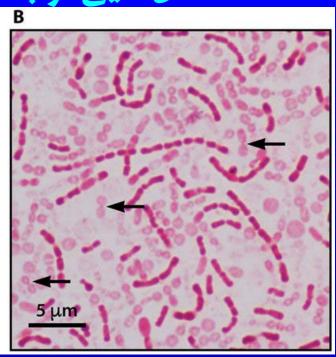
۲- عامل یا عوامل اتیولوژیک

- Aerobic
- Facultative intracellular
- Gram negative non motile cocobacilli



مثالهایی از باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت

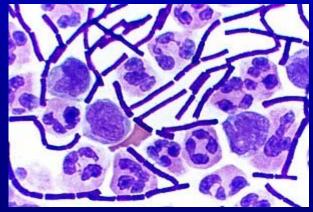




باسیل گرم منفی

کوکسی گرم منفی

10µm



کوکسی گرم مثبت

باسیل گرم مثبت

مقاومت بروسلاها در مواد و حالات مختلف

Heating at 60°C	For 10 minutes			
Phenol 1%	For 15 minutes			
Direct sunlight	In a few hours			
Milk	For several days			
Milk	(till the milk turns sour)			
Fresh cheese	For 3 months			
Tap-water	For 57 days			
Human urine	For 1 week			
Dust	For 6 weeks			
Damp soil	For 10 weeks			
Animal feces	For 100 days 15			

Isolated species in Iran

Species	Biotypes
Br. Abortus	1,2,3,4,5,6,8,9
Br. Melitensis	12
Br. Suis	12
Br. Canis	Not found

Pathogenesis

- Skin abrasion, conjunctivae, inhalation or ingestion
- Engulfed by neutrophils and monocytes (resistant to killing)
- Localize regional lymph nodes
- Infect phagocytic cells in the RE system and form granulomas

تعریف مورد: Case definition

مورد مشکوک یا بالینی Clinical Evidence

Acute or insidious onset of:

fever,

night sweats,

undue fatigue,

anorexia,

weight loss,

headache,

arthralgia.

Canada health, 2019

Case definition

Probable Case

مورد محتمل

• Clinically compatible signs and symptoms with supportive serology (i.e., *Brucella* agglutination test titre of **1:80** or higher in one or more serum specimens obtained after onset of symptoms)

OR

 Clinically compatible signs and symptoms in a person with an epidemiologic link to a confirmed case or suspected source

Case definition

Confirmed Case

مورد قطعي

- Laboratory confirmation of infection with clinically compatible signs and symptoms:
- **Isolation of** *Brucella* **spp.** from an appropriate clinical specimen (e.g., blood,tissue)

OR

• A significant (i.e., fourfold or greater) rise in *Brucella* agglutination titre between acute and convalescent serum specimens obtained 2 or more weeks apart

OR

• Detection of *Brucella* spp. deoxyribonucleic acid (DNA) from an appropriate linical specimen

ب ـ اپیدمیولوژی توصیفی و وقوع بروسلوز

(Incubation period) دوره نهفتگی - ۱ (Natural course) سير طبيعي – ۲ (Geographical distribution) انتشار جغرافیائی – ۳ ٤ − روند زمانی (Timeline trend) ٥ – تاثير سن، جنس، شغل و موقعيت اجتماعي 7 – تاثیر عوامل مساعد کننده (Predisposing factors) (Susceptibility & Resistance) حساسیت و مقاومت – ۷ (Secondary attack rate) میزان حمله های ثانویه – ۸ ۹ – نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

(Mode of transmission & period of communicability)

ا _ دوره نهفتگی

• 5-60 days (1-2 month)



- Subclinical and unrecognized infections are more frequent than clinical one
- Is usually a self-limiting disease
- 50% of cases recover their health in one year

۲ _ سیر طبیعی (ادامه)

- Untreated clinical illness may become chronic
- The death rate of untreated brucellosis is about 2%
- Death is usually due to bacterial endocarditis

۲ ـ سير طبيعي (مرور)

- میزان موارد بدون علامت (ساب کلینیکال)
 - ميزان موارد حاد
 - میزان موارد مزمن
 - میزان موارد بهبودی خودبخودی
- سیر بعدی بیماری با درمان و بدون درمان
 - میزان مرتالیتی و مربیدیتی
 - مصونیت پس از بهبودی

۳ - انتشار جغرافیائی

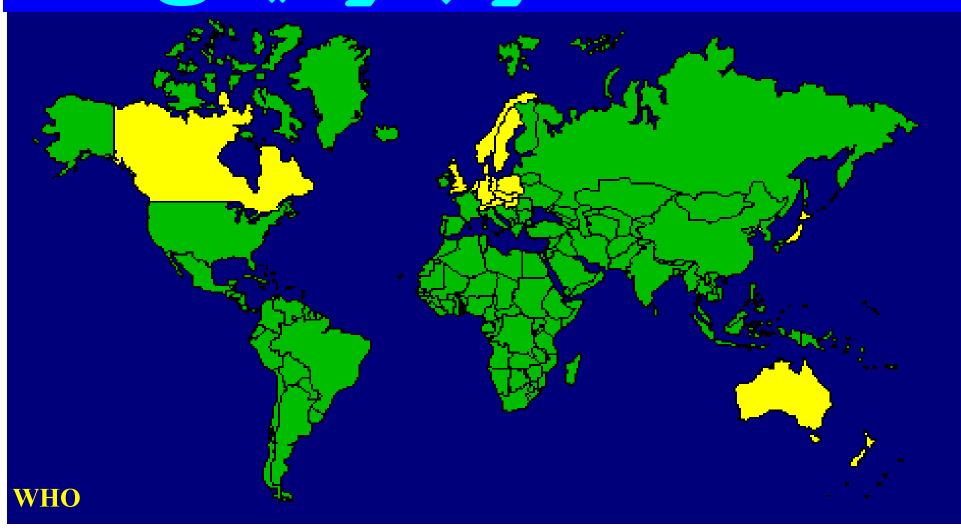
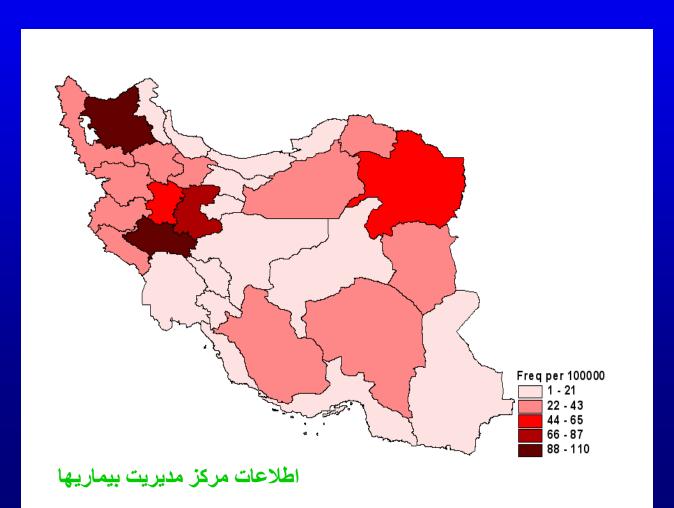
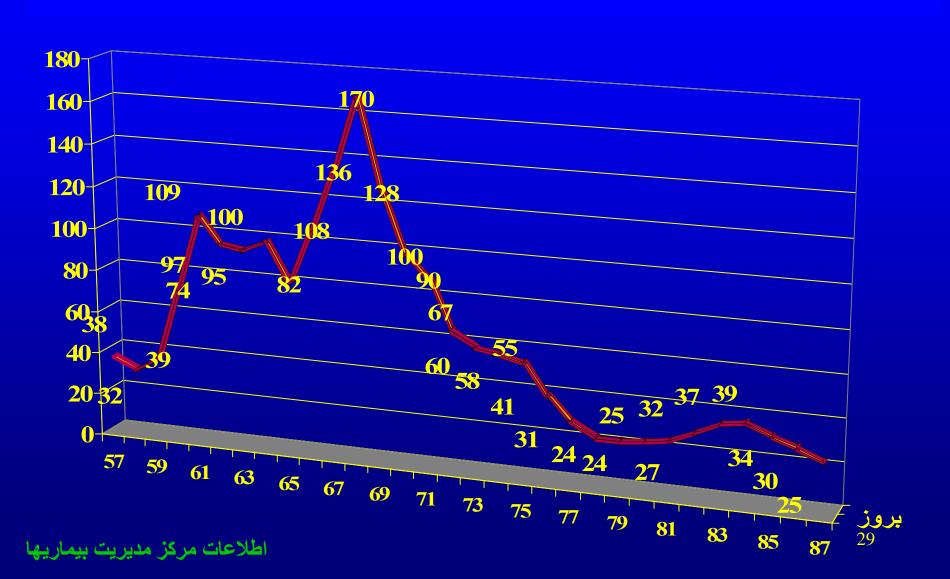


Table 1. Annual Cases of Human Brucellosis in Various Countries, According to Year.*									
Country	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
Albania	NA	155	376	458	220	NA	NA	NA	
Algeria	4356	3,434	2,232	2,223	NA	3,200	NA	2,766	
Argentina	NA	676	NA	353	507	NA	296	325	
Australia	38	41	45	52	27	NA	40	17	
Azerbaijan	NA	624	494	582	654	660	519	407	
Bosnia-Herzegovina	NA	NA	NA	NA	NA	7	NA	48	
Colombia	53	42	82	42	NA	27	NA	238	
Germany	23	25	18	21	27	25	35	27	
Greece	NA	254	435	543	545	405	327	222	
Iran	NA	NA	NA	17,168	NA	NA	NA	17,765	
Israel	235	151	197	163	131	70	56	56	
Italy	1896	1,681	1,461	1,324	1,067	923	813	520	
Jordan	957	NA	684	432	288	275	219	159	
Kyrgyzstan	NA	NA	NA	973	1,219	1,819	1,771	NA	
Lebanon	192	429	136	184	NA	NA	NA	NA	
Mexico	3362	3,387	3,550	2,719	2,171	3,013	2,851	3,008	
Peru	1691	NA	1,269	NA	1,072	372	991	NA	
Portugal	866	1,409	816	683	500	381	206	139	
Russia	656	461	NA	352	423	508	595	NA	
Saudi Arabia	5997	15,933	5,781	NA	NA	NA	NA	NA	
Spain	NA	878	1,520	1,519	1,104	887	886	596	
Syria	NA	NA	NA	NA	6,487	4,500	NA	23,297	
Tajikistan	257	NA	211	NA	851	752	1,071	1,471	
Tunisia	490	291	206	355	NA	321	250	128	
Turkey	9480	11,812	11,427	11,462	10,742	15,510	17,553	14,435	
Turkmenistan	NA	496	NA	NA	264	246	NA	NA	
United Kingdom	15	6	7	76	19	26	38	19	
United States	112	98	79	82	87	136	125	93	
Uzbekistan	707	459	494	480	NA	NA	408	NA	

انتشار جغرافیائی وضعیت بیماری در ایران



روند میزان بروز بروسلوز در ایران



۴ _ روند زمانی

- یاندمی ها ؟ (Pandemics)
- اپیدمی ها؟ (Epidemics)
- طغیان ها؟ (Outbreaks)
- تناوب زمانی ؟ (Duration)
- الگوى فصلى ؟ (Seasonality)

Seasonal distribution in Iran

Season	Re. 42	Ref. 41	Ref. 36	Ref. 34	Min
Spring	49	41	28	52	42
Summ er	33	22	35	34	34
Autum n	15	15	25	14	17
Winter	3	12	12	0	7

۵ ـ تاثیر سن، جنس ، شغل و موقعیت اجتماعی

Worldwide, brucellosis is more common in males than in females, with a ratio of 5:2-3 in endemic areas.

- تاثیر سن بر میزان بروز و شیوع ، موارد با علامت و بدون علامت و شدید و خفیف و احتمال مزمن شدن و میزان مرگ و میر
 - All ages and genders affected
 - تاتیر جنس بر عوامل مذکور
 - شغل و موقعیت اجتماعی ؟

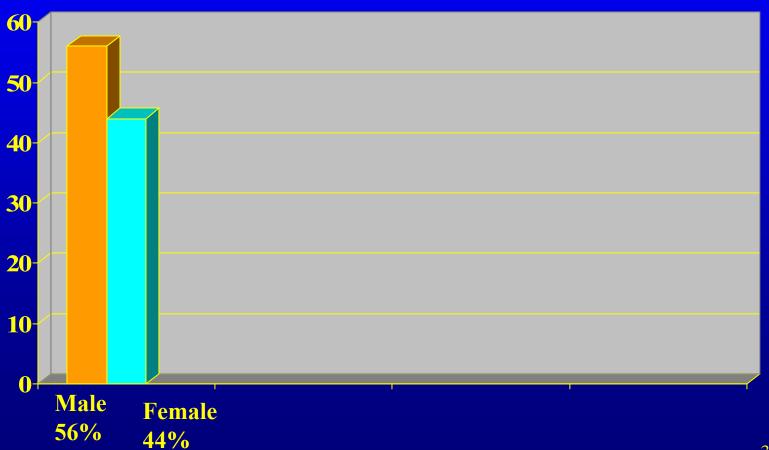
Effect of Gender

- Men aged 15-45 years are affected twice as often as women of the same age
- The man is more likely than the woman to be exposed to the heaviest concentration of organisms

Effect of Gender

- In Iran both sexes are nearly always equally contacted with contaminated animals and dairy products
- There is not a significant predominance of male to female brucellosis in Iran

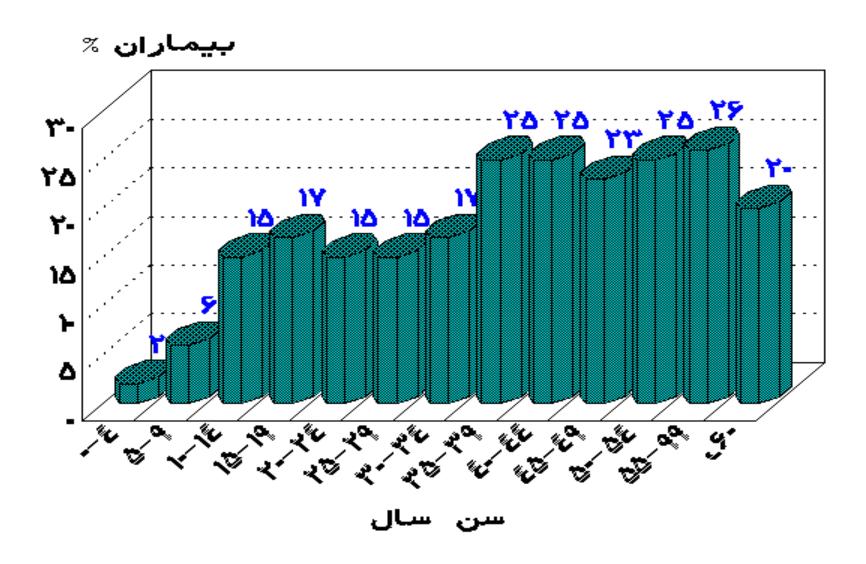
Sex distribution in Iran



Age distribution

- Children are affected very much less than adults
- The odd low incidence in children is unexplained
- It may be that gastric acidity is less often deficient than in adult
- Occupational exposure is much more important

توزیع سنی ۵۶۰۰۰ بیمار ایرانی در سال ۱۳۷۰



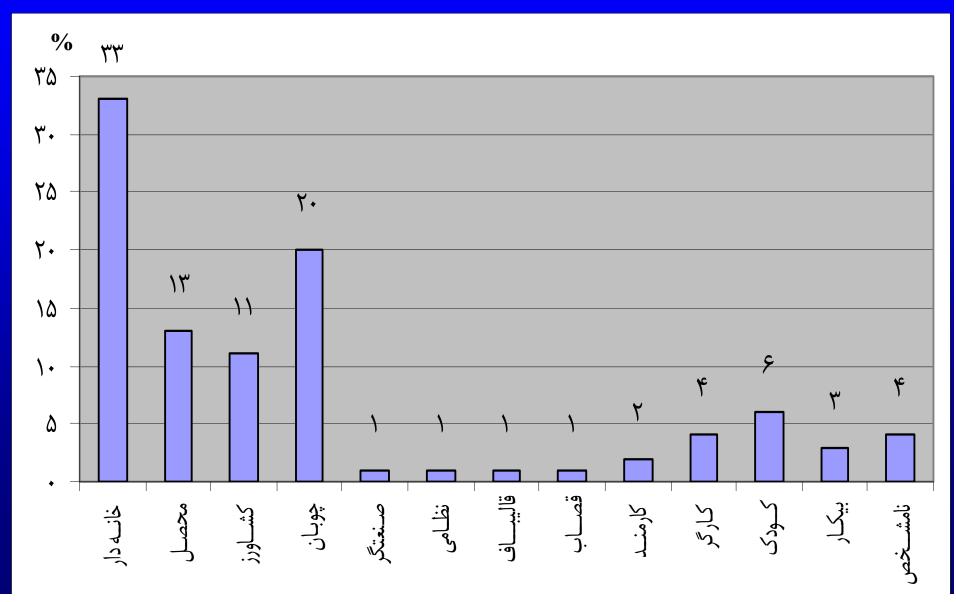
Occupational hazards

- Farmers
- Shepherds, goatherds
- Veterinarians
- Abattoir workers
- Laboratory workers
- Butchers

انتقال بروسلاها از طريق تماسهاي مرتبط با شغل



موقعیت اجتماعی و شغلی **۱۳۷۰ مورد بروسلوز** گزارش شده در ایران در سال ۱۳۷۰



6 ـ تاثير عوامل مساعد كننده

- عوامل فرهنگی و عقیدتی
- زمینه هائی نظیر ضعف ایمنی ، ابتالاء به بیماریهای سرکوبگر ایمنی ، مصرف داروهای مضعف سیستم ایمنی
 - استرس های مختلف
 - فقر و بی خانمانی

۷ ـ حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

- مقاومت طبيعي
- مصونیت اکتسابی بعد از ابتلاء
- مصونیت اکتسابی بعد از واکسیناسیون
 - ا در انسان ؟
 - در حیوانات ؟

Susceptibility and resistance

- •Children are more resistant than adults
- •Immunity to reinfection follows initial infection in the majority of the individuals

٨ ـ ميزان حملات ثانويه

این بیماری نوعی زئونوز است و طی تماسهای معمولی، از انسان به انسان منتقل نمیشود.

۹ ـ منابع و مخازن ، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت بروسلوز

- تعریف منبع ؟ (Source)
- تعریف مخزن ؟(Reservoir)
 - راه های انتقال
 - مستقیم
 - -غير مستقيم

(P. of communicability) ? دوره قابلیت سرایت

Brucellosis in animals

- Transmitted by contact with infected tissue or milk (oral, aerosol or abrasion)
- Predilection for erythritol rich organs (breast, uterus, epididymis, ect.)
- Abortions, mastitis and sterility

Transmission of brucellosis

- Farmers / Ranchers
- Veterinarians (food animal practice)
- Brucellosis control personnel
- Meat inspection personnel
- Abattoir workers
- Laboratory personnel

Transmission of brucellosis

Brucellosis as a *Food Borne* Disease

- Is or is not occupation related
- Often no history of animal contact
- May occur outside brucellosis enzootic areas
- Often occurs in outbreaks
- May involve women & children
- May involve travelers to brucellosis enzootic areas

Reservoirs

	Natural	Human
<u>Species</u>	<u>Host</u>	<u>Pathogen</u>
Brucella abortus	Cattle	*
• Brucella suis Swi	ne	*
• Brucella melitensis	Goats/Sheep	*
• Brucella ovis She	ep	
• Brucella canis	Dogs	*
• Brucella neotomae	Desert wood ra	t7
• Brucella pinnipediae	Marine anima	ls +_
Brucella cetaceae		49

Occurrence in Wildlife





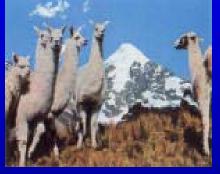


















Reservoir

- Mammalian parasite
- Host specificity is not exclusive
- Horse is occasionally infected
- Serum from camels have proved positive
- Have been isolated from foxes, buffaloes, elk, moose, deer, polecats
- Rabbits have been infected
- Infection of hares have proved

Reservoir

- Flies, mosquitoes, ticks and other insects can be infected with all species
- Ticks have transmitted to guinea pigs by biting
- Dogs and cats are fairly resistant
- Has not been found in monkeys

Infection of Cattle

- In many parts of the world, cattle are heavily infected
- Br. Abortus is most commonly involved
- They may readily infect with Br. Melitensis and Br. suis



Infection of Cattle

- Br. Melitensis do not cause serious symptoms in cattle
- Br. Abortus may lead to death of the fetus and abortion

• The aborted fetus, the placenta and the discharge from vagina are all heavily contaminated

Infection of Cattle

- Brucella tend to lodge in mammary gland and supramammary lymph nodes
- They may shed in the milk for years
- The organisms tend to settle in the testicles, epididymis and seminal vesicles
- Organisms may be present in the semen and may transmit sexually
- Transmission by artificial insemination
- In cattle is a serious economic and public health problem

Infection of Goats

- Is always due to Br.
 Melitensis
- Abortion is not a prominent symptoms
- Reduced fertility in the herd
- Br. Melitensis is passed in enormous numbers in the milk for 6-7 month



Infection of Sheep

- Is always due to Br.
 Melitensis
- Is occasionally due to Br. Abortus or Br. Suis
- Affecting fertility and meat and wool production



Infection of Swine

- Br. Suis is the most common brucella in swine
- Swine may infect with brucella abortus and melitensis
- The semen may be teeming with brucella and the boar may disseminate infection throughout the herd

Transmission between animals

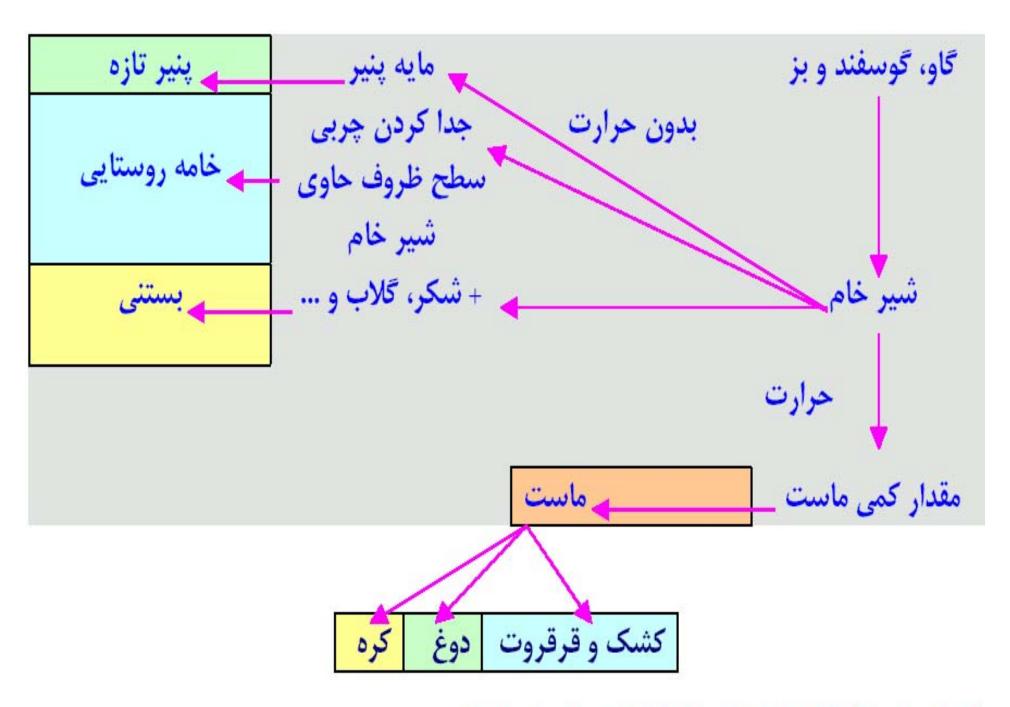
- Milk
- Meat
- Trans placentally
- Sexually (& artificial insemination)
- Respiratory
- Urine

Mode of transmission

- Ingestion
- Inhalation
- Abrasion skin
- Mucous membranes
- Conjunctive
- Sexual
- Blood transfusion
- Organ transplant

انتقال از طریق پوست آسیب دیده (در رابطه با شغل و یا خانه داری و ...)





شیمای ۱ - طرز تهیه بعضی از لبنیات سنتی در ایران

Mode of transmission

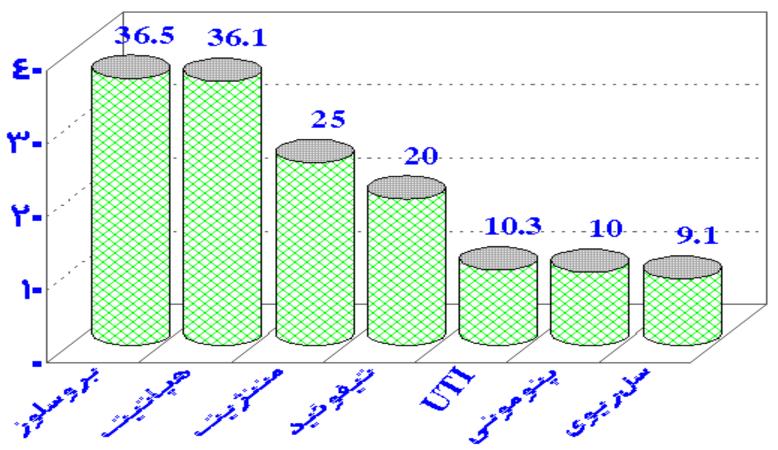
در شبیرخواران و کودکان روستائی

- ۱) تغذیه با شیر خام در دوران شیرخوارگی و بعد از آن.
 - ٢) مصرف لبنيات خام، نظير پنير و خامه روستايي.
 - ٣) خوردن دنبلان آلوده ای که خوب پخته نشده باشد.
- ٤) تماس مستقیم با نوزادان تازه متولد شده حیوانات (گوساله، بزغاله، بره) ٠
 - ٥) تماس مستقيم با نسوج حيواني آلوده، نظير مثانه حيوانات ذبح شده.
 - ٦) از طریق افشانههای (آئروسل) موجود در هوای آغل و اصطبل.
 - ۷) به هنگام بازی با وسایل کشاورزی، از طریق پوست آسیب دیده.
 - ۸) از طریق پاها و دستهای ترک خورده کودکان روستایی.
- ۹) تغذیه با شیر آلوده مادر و انتقال داخل رحمی را نیز در بروسلوز مادری (Congenital)، دخیل دانسته اند.

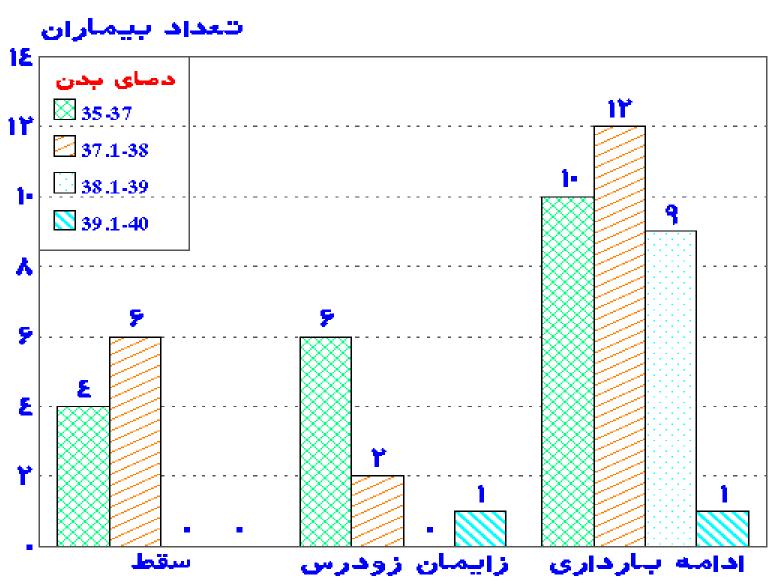
ارتباط بروسلوز و بارداری در انسان

میزان موارد سقط، زایمان زودرس و مرده زائی در زنان بار دار مبتلا به بیماریهای عفونی مختلف بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه

🛪 سقط، زایمان زودرس و مردوزائی



نحوه توزیع موارد سقط و زایمان زودرس، برحسب دمای بدن خانمهای باردار (کرمانشاه)



ج ـ چیشگیری و کنترل بروسلوز

- Primordial Prevention:
 - "...minimize hazards to health"
- Primary Prevention:
 - Prevention of disease in "well" individuals
- Secondary Prevention:
 - Identification and intervention in early stages of disease
- Tertiary Prevention:
 - Prevention of further deterioration, reduction in complications
- Quaternary prevention

۱ ـ پیشگیری سطح اول

ا ـ ارتقاء آگاهیهای بهداشتی مردم ٢ ـ قطع زنجيره انتقال (مخزن، منبع، وسايل انتقال ... ٣ ـ پروفيلاكسى با ايمنسازى (فعال، انفعالی) و کموپروفیلاکسی

Post exposure prophylaxis

- Persons inoculated with strain 19 or Rev-1 vaccines should be given Doxycycline and Rifampin for 21 days (chemoprophylaxis)
- •For conjunctival inoculations for 6
 weeks
 پاشیدن واکسن در چشم؟
- •Bioterrorism events, for 6 weeks
- If there is a contraindication to doxycycline use, TMP-SMX
 جایگزین مناسب برای داکسی سیکلین؛
 prophylaxis is suggested. (Mandell 2020)

Preventive measures

Immunization of young goats and sheep with live attenuated Rev-1 strain of Br. Melitensis

Immunization of calves and sometimes adult animals with strain 19 Br. Abortus واكسيناسيون توساله ها وگاوها؟

Preventive measures

نظارت بر تولید و توزیع لبنیات آلوده

- Recall incriminated products
- Stop production & distribution
- Pasteurization

- جمع آوری فراورده های آلوده
- توقف تولید و توزیع مواد آلوده
- نظارت بر تولید لبنیات از شیر پاستوریزه

۲ ـ پیشگیری سطح دوم

ا ـ تشخیص زودرس ۲ ـ درمان به موقع ۳ ـ توجه به درمان به عنوان پیشگیری سطح اوّل و دوّم

> مثال هایی از بیماریهایی که درمان آنها سطح اول پیشگیری نیز به حساب می آید؟

Diagnosis

- Symptoms and signs are non-specific
- Brucellosis is prone to misdiagnosis
- Careful history is very important
- Serologic tests
- Bacteriological examinations
- PCR test.

Treatment

- Doxycycline + Rifampin
- Tetracycline + Rifampin
- Tetracycline + Streptomycin
- Co-trimoxazole + Rifampin
- 3.G. Cephalosporines + Rifampin
- Quinolones + Rifampin
- Rifampin + Doxycycline is the treatment of choice (WHO)

۳ ـ پیشگیری سطح سوم

درمان عوارض بیماری

(تخليه آبسه پاراورتبرال)

(مداخله جراحی)



کنترل بروسلوز

۱ مبارزه با منابع و مخازن
 ۲ قطع زنجیره انتقال
 ۳ حفظ افراد سالم

كنترل بروسلوز

۱ _ مبارزه با مخازن

- شناسائی حیوانات بیمار (سیاست تست _ کشتار)
 - ایزوله کردن بیماران ؟؟
 - منابع محیطی ؟؟

كنترل بروسلوز

٢ _ قطع زنجيره انتقال

- تماسهای مستقیم و غیرمستقیم
 - آب، غذا و ...
 - پوست، مخاط، هوا، جفت ...

كنترل بروسلوز

- ٣ _ حفظ افراد سالم
 - مصونسازی اکتیو؟
- مصونسازی پاسیو؟
 - كموپروفيلاكسى؟

فرم مراقبت و گزارش دهی بروسلوز و ثبت داده ها در سامانه

نام خانوادگی بیمار	نام بیمار	یهداشتی یابگاه		منطقه	تان	شهرس	دانشگاه	استان	ماه زارش	ىال رش گ		داده	عنوان	
														1
سابقه تماس با دام	پستی	کد .	سكونت	رس محل س	ل آد	έŵ	ملیت	اری ه	بارد	جنس	سن	ملی	کد ،	نام پدر 2
نتیجه آزمایش تشخیصی کومبس رایت	جه یش یصی	آزما تشخ	ماه خیص لین <i>ی</i>	سال سخیص تشا بالینی با	لائم تن	ماه ع ا	سال بروز علائم بیماری	ابتلا ساير افراد خانواده	رزيزه	فراورد غ پاستو	، استفاده فرآورده فی لبنی غیر توریزه	از ف های	اس	نوع تما با داه
														3

فرم مراقبت و گزارش دهی بروسلوز و ثبت داده ها در سامانه

	√			•	4 44						*	,	
ت مصرف تريمو كسازو ل	(مدت مصرف جنتامایس ن	ایسی	مدت مع سترپتوم <i>ن</i>	مصرف داکسی	مدت مصرف تتراسیکلی ن	مدت درمان قبل <i>ی</i>	II	ش د د د		ىھاى صى ب	آزمایش تخص	نتیجه آزمایش تشخی <i>صی</i> 2ME
													4
مد ری در بس بیمار ستان ستان		علائم ب	نوع عار ضه	عوار ت ض بیمار ی	ه در جه ویسید:	ن انجام شد یماری را بن	اقدامان کنترل ب	ء نا ساير	سابقه اکسی سیور: دام	کل	هماه ی در اداره در دامپز ید	ویزی ۱	رف تج
مسير	نوع مورد	دانشگاه	تاييد د	ِ تاييد	. 1 -	کد مرکز مدیریت	، کننده	نام ثبت	ىدىر	کد ہ	Dis	Un	i Pro
													6

کتاب اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماریهای مرتبط با بیوتروریسم

ا_نسخه الكترونيكي

در پیام رسان سروش https://sapp.ir/bioterrorism در پیام رسان ایتا در پیام رسان تلگرام https://t.me/bioterrorism

در سایت گوگل:

https://sites.google.com/site/drhatamilibrary3/bioterrorism/bioindex-htm

: ujiso dimi_T

چاپ اوّل و دوّم: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و مرکز مدیریت بیماری ها چاپ سوّم: در دست ویرایش نهایی (۱۳۹۹)

کتاب اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماریهای مرتبط با بیوتروریسم

فیلمهای آموزشی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز در Youtube

بخش اول ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز

https://youtu.be/1qORdF2-340

بخش دوم ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز

https://youtu.be/khhOQniXVdc

بخش سوم ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز

https://youtu.be/ME9vIINs9xk

بخش چهارم ویدئوی درس اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بروسلوز

https://youtu.be/3MblP79zWGQ

در صورت عدم نمایش فیلمها در Youtube لطفا از VPN استفاده نمایید