

مقایسه رژیم درمانی چهار هفته‌ای بروسلوز با رژیم شش هفته‌ای داکسی سایکلین همراه با استرپتومایسین

دکتر بهروز نقیلی*^۱، دکتر ژینوس بیات ماکو^۲، دکتر قادر عظیمی^۳، دکتر سپهر تقی‌زاده^۴

تاریخ دریافت: ۲۹ تیر ۱۳۹۰ تاریخ پذیرش: ۳۰ مرداد ۱۳۹۰

چکیده

پیش زمینه و هدف: بروسلوز بیماری مشترک بین انسان و حیوان است که اغلب به واسطه مصرف فرآورده‌های لبنی آلوده به انسان منتقل می‌شود. اگرچه برنامه‌های ریشه‌کنی انجام شده شیوع بروسلوز را در بسیاری از کشورهای توسعه یافته کاهش داده است، در نقاطی از جهان دوباره ظهور کرده و هنوز در بعضی از مناطق کشورهای پیشرفته نیز وجود دارد. به‌طور کلی هدف از این تحقیق مقایسه کارایی رژیم درمانی چهار هفته‌ای بروسلوز با رژیم شش هفته‌ای پیشنهادی سازمان بهداشت جهانی بود که از نظر علائم بالینی، تغییرات سرولوژیک و عود مجدد مورد ارزیابی قرار گرفتند.

مواد و روش کار: در یک مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی و Double-Blind و آینده‌نگر بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و بدون عوارض (آندوکاردیت، اسپوندیلیت، نوروبروسلوز) در طی یک‌سال از تاریخ ۸۶/۱۲/۱۵ لغایت ۸۷/۱۲/۱۵ که تحت درمان چهار و شش هفته‌ای داکسی سایکلین و استرپتومایسین قرار گرفتند، بررسی و مقایسه کردیم.

یافته‌ها: از مجموع ۱۲۶ بیمار مورد مطالعه که تحت درمان چهار و شش هفته‌ای داکسی سایکلین و استرپتومایسین قرار گرفته بودند، ۱۱ مورد دچار عود مجدد شده بودند که از این تعداد هشت بیمار از گروه درمانی چهار هفته‌ای و سه بیمار از گروه درمان شش هفته‌ای بودند ($p=0/004$). اختلاف معنی‌داری بین سن و جنس با میزان عود بیماری یافت نشد و عوارض دارویی در دو گروه با هم اختلاف معنی‌دار نداشتند.

نتیجه‌گیری: این تحقیق مشخص نمود که درمان شش هفته‌ای داکسی سایکلین و استرپتومایسین هم از نظر کمی مقادیر عود و همچنین عدم عوارض بیشتر بر درمان چهار هفته‌ای ارجح می‌باشد.

کلید واژه‌ها: بروسلوز، داکسی سایکلین، استرپتومایسین، سازمان بهداشت جهانی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره چهارم، ص ۳۶۸-۳۶۴، مهر و آبان ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، تلفن: ۰۹۱۴۱۱۳۰۱۵۷

Email: infdis35@yahoo.com

مقدمه

غذاهای با ریسک بالا مانند محصولات لبنی غیرپاستوریزه مهم می‌باشند (۴،۳). در غیاب تائیدات باکتریولوژیک تشخیص می‌تواند براساس بالا بودن یا افزایش تیتراهای آنتی‌بادی اختصاصی در سرم صورت گیرد. درمان مطلوب آنتی‌بیوتیکی برای بروسلوز، حتی در موارد بروسلوز با تظاهرات حاد، بدون عارضه و بدون بیماری فوکال روشن و شناخته‌شده نمی‌باشد (۱). برای درمان بروسلوز از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با روش‌های متفاوت می‌توان استفاده کرد که درمان پیشنهادی سازمان بهداشت جهانی (WHO)

بروسلوز انسانی یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی در کشورهای در حال پیشرفت می‌باشد. علی‌رغم صدمات و خسارت‌هایی که این بیماری می‌تواند مسبب آن‌ها باشد، هنوز یک روش درمانی موثر و کامل یا روش پیشگیری از عودهای مکرری که اتفاق می‌افتد وجود ندارد (۲،۱). در تشخیص بروسلوز چون علائم غیراختصاصی هستند گرفتن یک شرح حال با جزئیات کامل که شامل شغل فرد، کار جانبی فرد، مسافرت به مناطقی که امراض دامی شیوع دارد و خوردن

^۱ استاد بیماری‌های عفونی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار بیماری‌های عفونی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ متخصص بیماری‌های عفونی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ استادیار بیماری‌های عفونی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

پژوهشگر دوم معرفی می‌کرد که وی نیز علایم بالینی بروسولوز را بررسی می‌کرد. سپس برای بیمار براساس گروه انتخاب شده درمان چهار هفته‌ای یا شش هفته‌ای شروع می‌شد. باید خاطر نشان کرد که از کلیه بیماران در قبل از ورود به مطالعه و چهار هفته و شش هفته بعد از ورود به مطالعه آزمایشات Wright و Coomb's و نیز 2ME با استفاده از کیت انیستیتوپاستور ایران و wright و نیز 2ME با استفاده از کیت انیستیتوپاستور ایران و عیارهای رایت و کومبس رایت بالای ۱/۱۶۰ یا افزایش چهار برابر در تیتراژ این آزمایشات مثبت تلقی شد. لازم به ذکر است که هیچ مورد کشت مثبت خون نداشتند. سپس علایم بالینی بیماران نیز در هفته‌های چهار و شش در هر دو گروه توسط پژوهشگر دوم مورد ارزیابی قرار گرفت و در پرسش‌نامه یادداشت گردید. دو هفته بعد از اتمام دوره درمانی تمام بیماران از نظر علایم بالینی مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند و در صورت وجود علایم بالینی، به‌عنوان بیمار دچار عود مجدد در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه از رژیم درمانی داکسی‌سایکلین (۲۰۰ mg/day) و استرپتومایسین (۱ gr/day) در یک گروه به مدت چهار هفته و در گروه دیگر به مدت شش هفته مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۱۲۶ بیماری که احتمال عود در آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، تنها ۱۱ مورد یعنی ۸/۷۳ درصد عود بیماری گزارش گردید. فراوانی بیماری بروسولوز در جمعیت مورد مطالعه با فراوانی عود بیماری در گروه‌های سنی مختلف، متفاوت بود. در حالی که بیماران زیر ۲۰ سال فراوان‌ترین گروه سنی را تشکیل می‌دادند، فراوانی میزان عود در بیماران بالای ۶۰ سال بیش از سایر گروه‌های مذکور بود. میانگین سنی بیماران شرکت کننده در این بررسی ۴۳/۲۴±۱۲/۵۷ سال بود و میانگین سنی ۱۱ بیماری که دچار عود بیماری شده بودند ۴۸/۵۴±۱۳/۲۴ سال بود که این اختلاف براساس آزمون Independent T-test معنی‌دار بود (p=۰/۰۳۴).

جدول شماره (۱): فراوانی عود موارد بروسولوز

در رده‌های سنی		سن
فراوانی	فراوانی	سن
۲ (۰/۴/۸۸)	۴۱	زیر ۲۰ سال
۳ (۰/۱۱/۱۱)	۲۷	۲۱-۴۰
۲ (۰/۵/۴۱)	۳۷	۴۱-۶۰
۳ (۰/۱۶/۶۶)	۱۸	۶۱-۸۰
۱ (۰/۳۳/۳۳)	۳	بالای ۸۰ سال
۱۱	۱۲۶	مجموع

برای درمان بروسولوز، رژیم داکسی‌سایکلین (۲۰۰ mg/day) همراه با ریفامپین (۶۰۰-۹۰۰ mg/day) برای مدت شش هفته می‌باشد ولی درمان به صورت رژیم داکسی‌سایکلین (۲۰۰ mg/day) خوراکی برای مدت شش هفته همراه با استرپتومایسین (۱ gr/day) عضلانی برای مدت ۲ تا ۳ هفته بسیار موثرتر می‌باشد (۳،۲) که بسط دادن درمان برای کاهش عود تأیید شده است به طوری که میزان عود در صورت استفاده از برنامه درمانی سه هفته‌ای همراه (استرپتومایسین) ۲۰ درصد می‌باشد (۳). هر دو رژیم ذکر شده ارزان، با کم‌ترین عوارض و در دسترس می‌باشد (۳).

از آنجایی که هدف اصلی درمان بروسولوز علاوه بر طرف نمودن علایم و کاهش عوارض، جلوگیری از عود مجدد آن می‌باشد، تشخیص صحیح باعث موفقیت درمان و حذف ارگانیزم می‌گردد (۵). بر همین اساس در درمان آنتی‌بیوتیکی بروسولوز توصیه می‌گردد حتماً از رژیم‌های دو دارویی استفاده شود. در این تحقیق کوشش شد علاوه بر مشخص نمودن میزان عود بیماری در جمعیت مورد مطالعه، کارایی رژیم درمانی به کار گرفته شده براساس علائم بالینی و تست‌های سرولوژیک نیز بررسی شود.

مواد و روش‌ها

بیماران مبتلا به بیماری بروسولا که سن بالای هشت سال داشته و برای اولین بار بدون دریافت درمان مراجعه کرده بودند و تشخیص با توجه به علایم بالینی و آزمایشات سرولوژیکی در آن‌ها مسجل شده بود، در مطالعه وارد شدند. بدیهی است که در صورت حامله بودن نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند. گزارش کشت میکروبی مبنی بر جدا شدن میکروارگانیزم، یا وجود تیتراژ ۱/۸۰ رایت، تیتراژ ۱/۴۰ 2ME و یا ۱/۱۶۰ کومبس رایت به عنوان نتیجه مثبت آزمایش استفاده گردید.

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی و به صورت Double blind و آینده‌نگر در طی یکسال از تاریخ ۸۹/۱۲/۱۵ لغایت ۸۷/۱۲/۱۵ انجام گرفت. نمونه مورد مطالعه متشکل از بیماران مبتلا به بروسولوز بود که برای اولین بار بدون دریافت درمان برای این بیماری به مرکز درمانگاهی بیمارستان سینا و یا درمانگاه شیخ‌الرئیس شهر تبریز مراجعه کرده بودند. حجم جامعه مورد مطالعه براساس فرمول $2 [Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}]^2 / \Delta^2$ و با دقت ۹۵ درصد، برای هر گروه ۶۳ نفر و برای کل مطالعه ۱۲۶ نفر مشخص گردید. روش کار به این صورت بود که محقق اول بیماران مبتلا به بروسولوز ساده که بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب می‌گردیدند را به‌طور تصادفی در یک گروه وارد و برای وی کدی در نظر می‌گرفت و بیمار را از جهت ارزیابی علایم بالینی به

بود. از مجموع ۸۵ روستایی مبتلا به بروسولوز میزان عود هفت مورد بود که در حدود ۸/۲۳ درصد می‌گردد. از طرفی میزان عود بیماری در ۴۱ بیمار مراجعه کننده از شهر تبریز چهار مورد بود که در حدود ۹/۷۶ درصد می‌گردد ($p=0/236$).

مدت زمان وجود علائم قبل از درمان در بیمارانی که تحت درمان چهار هفته‌ای بودند، 27 ± 34 روز و در بیمارانی که تحت درمان شش هفته‌ای قرار گرفته بودند، 25 ± 31 روز بود که این تفاوت معنی‌دار نبود که این عدم وجود اختلاف مقایسه ما را در خصوص این دو گروه موجه می‌ساخت ($p=0/437$).

میانگین ESR، دو هفته بعد از اتمام دوره درمانی، در بیماران گروه یک (درمان چهار هفته‌ای) $31/5 \pm 28/04$ و میانگین ESR در بیماران گروه دو (درمان شش هفته‌ای) $29/8 \pm 27/23$ بود که اختلاف موجود معنی‌دار نبود ($p=0/534$).

در این بررسی برخی از عوارض ایجاد شده به دنبال مصرف داکسی‌سایکلین نیز بین دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج در جدول شماره ۳ درج شده است. همان‌طور مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر بروز عوارض دارویی وجود نداشت.

از نظر جنسی در این بررسی ۷۴ نفر مرد یعنی ۵۸/۷ درصد و ۵۲ نفر زن یعنی ۴۱/۳ درصد حضور داشتند. در این بررسی توزیع جنسی بین دو گروه مورد بررسی طوری تعیین گردید که تعداد برابری از زنان و مردان در دو گروه قرار گیرند. در بررسی عود بیماری از نظر جنسی که در جدول شماره ۲ آمده است، اختلاف معنی‌دار وجود نداشت.

جدول شماره (۲): فراوانی مطلق و فراوانی عود موارد

بروسولوز برحسب جنسیت			
	P Value	فراوانی مطلق	فراوانی عود
مرد		۷۴	۶
زن	۰/۳۶۴	۵۲	۵

فراوانی عود بیماری در جمعیت روستایی و شهری جمعیت روستایی و شهری بستری شده با فراوانی عود این دو جمعیت مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصله مؤید آن است که با وجود جمعیت بالای روستایی بستری شده در طی سال‌های مورد مطالعه، میزان عود بیماری در افراد روستایی و شهری تقریباً یکی

جدول شماره (۳): جدول فراوانی عوارض دارویی داکسی‌سایکلین

P Value	درمان ۶ هفته‌ای	درمان ۴ هفته‌ای	
$p > 0/05$	۱۲	۱۵	حساسیت به نور
$p > 0/05$	۶	۴	درد اپی‌گاستر
$p > 0/05$	۹	۷	سوزش سردل
$p > 0/05$	۳	۲	تهوع و استفراغ
$p > 0/05$	۱	-	اسهال
$p > 0/05$	۱	۲	Dizziness

اهداف رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی که در درمان بیماران بروسولوزی استفاده می‌شود، میزان موفقیت این روش‌ها در جلوگیری از عود بیماری است. با توجه به گزارشات منتشرشده (۴،۳)، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که میزان عود بیماری در مجموع قابل قبول می‌باشد. با وجود این‌که بیشترین فراوانی بروز این بیماری در افراد زیر ۲۰ سال بود ولی بیشترین عود بیماری در گروه سنی بالای ۶۰ سال بود. در این بررسی با وجود بالا بودن فراوانی بیماران مرد، اختلاف معنی‌داری بین عود بیماری و جنسیت وجود نداشت. همچنین وجود اختلاف در مقادیر عود بیماری در افراد روستایی و شهری در این بررسی معنی‌دار نبود در حالی که فراوانی روستائیان

از ۶۳ بیمار مورد مطالعه در گروه یک که به مدت چهار هفته رژیم دارویی داکسی‌سایکلین و استرپتومایسین استفاده کرده بودند، هشت مورد عود گزارش گردید و در گروه دوم که همان رژیم دارویی را به مدت شش هفته مورد استفاده قرار داده بودند، تعداد موارد عود سه بیمار گزارش گردید که این اختلاف میزان عود معنی‌دار بود ($p=0/04$).

بحث

در بررسی حاضر مشخص گردید که در ۱۲۶ بیمار مورد مطالعه، میزان کلی عود ۸/۷۳ درصد بوده است. از آنجا که یکی از

در تحقیقی که توسط Grillo و همکارانش که بر روی موش انجام دادند، میزان تأثیر درمانی داکسی سایکلین به صورت درمان تک دارویی و درمان همزمان داکسی سایکلین و استرپتومایسین به عنوان درمان دو دارویی با هم مقایسه شدند. و همچنین ارجحیت درمانی اسرپتومایسین و جنتامایسین نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. این تحقیق مشخص ساخت درمان دو دارویی داکسی سایکلین و استرپتومایسین یا داکسی سایکلین و جنتامایسین عود بیماری به مراتب کمتری نسبت به درمان تک دارویی توسط داکسی سایکلین را دارا می‌باشد. همچنین این تحقیق نشان داد استرپتومایسین دوره بیماری را نسبت به جنتامایسین به‌طور معنی داری کاهش می‌دهد (۹).

تحقیق ما نیز با تأیید پروتکل داکسی سایکلین و استرپتومایسین نشان داد که درمان شش هفته‌ای بدون عوارض بیشتر بسیار مفیدتر از درمان چهار هفته‌ای می‌باشد و میزان عود در درمان شش هفته‌ای به مراتب کمتر از درمان چهار هفته‌ای می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Cisneros و همکاران در اسپانیا انجام گرفت، میزان تأثیر درمان روی بروسولوز انسانی گونه بروسلا ملی تنسیس به‌صورت درمان شش هفته‌ای داکسی سایکلین همراه با درمان دو هفته‌ای استرپتومایسین بررسی شد. نتایج حاصله موید موثر بودن این روش درمانی در بروسولوزیس بود (۱۰).

نیز در مطالعه‌ای که توسط Ersoy و همکاران در ترکیه انجام گرفت، تأثیر و مقبولیت سه رژیم درمانی ترکیبی در بروسولوز انسانی را مورد مقایسه قرار دادند. که نتایج دال بر ارجحیت درمان شش هفته‌ای بود (۱۱).

در مطالعه‌ای دیگر که توسط خدیوی و همکاران در دانشگاه شهرکرد انجام دادند، میزان عود بیماری بروسولوز به دنبال درمان آنتی بیوتیکی با پروتکل‌های مختلف در مدت یک‌سال مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی مشخص گردید که میزان عود مجدد بروسولوز هنگام استفاده از رژیم کوتریموکسازول یا ریفامپین بالاتر از موارد استفاده از داکسی سایکلین است (۱۲).

در تحقیق ما عود مجدد بیماری ۸/۷۳ درصد بود که نسبت به مطالعه فوق کم‌تر بوده که با توجه به آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده، معقول به نظر می‌رسد.

در تحقیقی که توسط Emine و همکاران انجام دادند، تأثیر درمانی پروتکل ریفامپین و سیپروفلوکسازین در مقایسه با پروتکل داکسی سایکلین و استرپتومایسین مورد مقایسه قرار گرفت که از نظر عود مجدد تفاوتی در بین ۲ گروه وجود نداشت ولی از نظر عوارض جانبی، در گروه مصرف کننده داکسی سایکلین و استرپتومایسین عوارض کم‌تر بود (۱۳).

در مطالعه ما نیز عود مجدد و عوارض نسبتاً کم‌تر بود.

بالتر بود که شاید علت آن شیوع کم‌تر مقاومت آنتی‌بیوتیک در این قشر از بیماران باشد و همچنین نشان دهنده مؤثر بودن خدمات درمانی در نزد روستائیان می‌تواند باشد.

میانگین ESR دو هفته بعد از اتمام دوره درمانی در دو گروه که تحت درمان چهار و شش هفته‌ای با داکسی سایکلین و استرپتومایسین قرار گرفته بودند، تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین پنج عارضه شایع داکسی سایکلین در دو گروه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت که تفاوت معنی‌داری بین فراوانی هر یک از عوارض در دو گروه وجود نداشت که این یافته استفاده بلند مدت در دوره شش هفته را بی‌خطر و قابل دفاع می‌سازد.

در تحقیقی که توسط Solera و همکاران صورت پذیرفت، میزان عود بروسولوز در رژیم‌های چهار و شش هفته‌ای مورد مقایسه قرار گرفت که میزان عود در درمان درمان شش هفته‌ای به مراتب کم‌تر گزارش گردید. همچنین در این بررسی نیز اختلاف معنی‌داری بین عوارض ایجاد شده در دو گروه یافت نشد (۶).

در مطالعه ما نیز میزان عود بیماری در دو گروه با هم بررسی شد. در گروه یک (درمان چهار هفته‌ای) از ۶۳ بیمار مورد بررسی هشت مورد یعنی ۱۲/۷ درصد عود بیماری گزارش شد در حالی که در گروه دو (درمان ۶ هفته‌ای) از همان تعداد بیمار تنها سه مورد یعنی ۴/۸ درصد عود بیماری گزارش گردید که این اختلاف معنی‌دار بود و نشان دهنده برتری آشکار درمان شش هفته‌ای داکسی سایکلین و استرپتومایسین بود و با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌دار در عوارض مصرف بلند مدت این داروها، استفاده از این پروتکل ترجیح داده می‌شود.

در تحقیقی که توسط Skalsky و همکاران در سال ۲۰۰۸ صورت پذیرفت، انواع پروتکل‌های درمانی مطرح در بروسولوز با هم مورد بررسی قرار گرفتند و میزان عود مجدد بیماری در هر پروتکل مشخص گردید. در این بررسی میزان عود بیماری در پروتکل داکسی سایکلین و استرپتومایسین در حدود ۷/۵۳ درصد بود (۷). در مطالعه ما، میزان عود پروتکل داکسی سایکلین و استرپتومایسین به طور کلی ۸/۷۲ درصد بود که این مقدار با تحقیق فوق تقریباً برابر بود.

در تحقیقی که توسط حاجیا و همکاران در همدان صورت گرفت، میزان عود در هر یک از روش‌های درمانی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. در این بررسی عود بیماری در پروتکل داکسی سایکلین و استرپتومایسین ۸/۳۳ درصد بود که این مقدار بسیار نزدیک به نتایج بدست آمده در تحقیق ما بود. همچنین در تحقیق فوق همانند مطالعه ما ارتباطی بین شهری یا روستایی بودن بیمار و میزان عود یافت نشد (۸).

References:

1. Beheshti S, Rezaian GR, Aghasadeghi K. Brucellosis in Iran: Fars Province experience. *Med J IR Iran* 2001; 13(2):67-71.
2. Mansoori F, Afsharian M, Hatami H. The epidemiological, clinical and diagnostic study of elder patients affected by brucellosis confined to bed in Kermanshah Sina hospital (1991-95). *Behbood* 2001; 4(3):44-51.
3. Young EJ. Brucell species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Editors. *Principles and practice infectious of disease*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. P. 2921-5.
4. Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Fauci A, Brounwald E, Kasper O, Hauser S, Longo D, Gamesin L, Editor. *Harrison's principle of internal medicine*. 17th Ed. Philadelphia: MC Graw Hill; 2008. P. 973-6.
5. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J Med Microbiol* 1997; 46(3):101-3.
6. Solera J, Geijo P, Largo J. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Inform Med* 2004; 39:1776-82.
7. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2008; 6(11): 91-9.
8. Hajia M, Keramat F. Investigating brucellosis rate and effects of different diets on hospitalized patients in Hamedan. *J Mil Med* 2002; 5(3): 195-9. (Persian)
9. Grillo MJ, De Miguel MJ, Munoz P. Efficacy of several antibiotic combinations against *Brucella melitensis* Rev 1 experimental infection in BALB/c mice. *Antimicrob Chemother* 2008; 31(4): 275-81.
10. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon J. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Infect Med Biol* 1990; 34(5): 881-3.
11. Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, But AD. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Trop Doct* 2005; 35: 210-12.
12. Khadivi R, Imani R, Saleh Sh, Dehghan M. The incidence rate of chronic brucellosis following one-year antibiotic therapy in Koohrang district of Chaharmahal & Bakhtyari province. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2006; 8(3): 54-61. (Persian)
13. Emine A, Rahmi K, Durak A, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis. *BMC Infect Dis* 2006; 7(6):1-10.