

مقایسه اثرات سه رژیم درمانی بروسلوز

دکتر محمد رضا حسنجان‌روشن* دکتر کریم ا. حاجیان*

Comparison of three different regimens in treatment of brucellosis

MR. Hassanjani Roshan K. Hajian

Abstract

Background : Treatment of Human brucellosis is a major medical problem in the world.

Objective : To compare the efficiency of 3 different regimens in treatment of brucellosis.

Methods : In an interventional study, 204 patients with brucellosis in Babol were studied from 1993 to 1995 and one of the following regimens was randomly prescribed for them: I) Doxycycline + Rifampine for 6 weeks II) Co-trimoxazol + Doxycycline for 6 weeks III) Streptomycine for 3 weeks + Doxycycline for 6 weeks. All patients were followed for two years and the risk ratio of relapse of regimens II and III compared with I were examined by Cox regression model.

Findings : Regimens I, II and III were prescribed for 41 patients with the mean age of 27 ± 12.9 , 102 with the mean age of 31.5 ± 15 and 61 with the mean age of 33.4 ± 12.6 . The relapse rate was 34%, 12.7% and 9.8% respectively. Regimen I as compared to regimens II and III had an increased relapse rate of 3.2 folds ($P=0.004$) and 4 folds ($P=0.007$) respectively.

Conclusion : The results indicated regimen III as the treatment choice and regimen II as an alternative in the treatment of brucellosis.

Keywords : Brucellosis, Treatment Regimens, Relapse

چکیده

زمینه : درمان بروسلوز در انسان یکی از مشکلات عمده پزشکی جهان است.

هدف : این مطالعه به منظور مقایسه اثرات سه رژیم متداول در درمان بروسلوز انجام شد.

مواد و روش‌ها : این تحقیق از سال ۱۳۷۲ تا ۷۴ به روش آینده‌نگر و از نوع مداخله‌ای بر روی بیماران مبتلا به بروسلوز در بابل انجام گرفت. به ۲۰۴ بیمار به طور تصادفی ساده یکی از سه رژیم درمانی تجویز گردید: رژیم یک شامل دوکسی سایکلین + ریفامپین به مدت ۶ هفته؛ رژیم دو شامل کوتریموکسازول + دوکسی سایکلین به مدت ۶ هفته و رژیم سه شامل استرپتومایسین به مدت ۳ هفته + دوکسی سایکلین به مدت ۶ هفته. تمام بیماران به مدت ۲ سال بعد از خاتمه درمان پیگیری شدند. نسبت خطر عود رژیم‌های درمانی دو و سه در مقایسه با رژیم یک توسط مدل رگرسیون کاکس برآورد شد.

یافته‌ها : ۴۱ بیمار با میانگین سنی $27 \pm 12/9$ سال و ۱۰۲ بیمار با میانگین سنی $31/5 \pm 15$ سال و ۶۱ بیمار با میانگین سنی $33/4 \pm 12/6$ سال به ترتیب تحت درمان با رژیم‌های درمانی یک و دو و سه قرار گرفتند که به ترتیب ۳۴٪، ۱۲/۷٪ و ۹/۸٪ عود مشاهده شد. رژیم درمانی یک در مقایسه با رژیم درمانی دو خطر عود را ۳/۲ برابر افزایش داد ($P=0/004$). رژیم درمانی یک در مقایسه با رژیم درمانی سه خطر عود را ۴ برابر افزایش داد ($P=0/007$).

نتیجه‌گیری : پیشنهاد می‌شود رژیم درمانی سه به عنوان رژیم بهتر و انتخابی و رژیم درمانی دو به عنوان رژیم درمانی جانشین در درمان بروسلوز به کار رود.

کلید واژه‌ها : بروسلوز - رژیم‌های درمانی - عود

* استادیار دانشگاه علوم پزشکی بابل

(این مقاله در نهمین کنگره سراسری بیماری‌های داخلی ایران در سال ۱۳۷۷ به صورت سخنرانی ارائه گردیده است)

□ مقدمه :

بروسلوز بیماری مشترک بین انسان و دام است. در اکثر موارد انسان بر اثر تماس شغلی با حیوانات آلوده و یا مصرف گوشت و فرآورده‌های لبنی آنها گرفتار می‌شود. (۱۵ و ۲۳) سالانه حدود ۵۰۰/۰۰۰ موارد بروسلوز در دنیا گزارش می‌شود که این میزان تقریباً ۴ درصد موارد حقیقی آن است. (۵) بیماری در انسان علائم متنوعی دارد و هر عضوی از بدن انسان می‌تواند درگیر شود. (۱۱ و ۲۲)

با گذشت بیش از چهار دهه از کشف داروهای مؤثر در درمان این بیماری، هنوز داروی انتخابی واحدی وجود ندارد. رژیم‌های درمانی موجود و همچنین رژیم درمانی پیشنهادی سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۶ که ریفامپین و دوکسی سایکلین را به عنوان رژیم انتخابی در درمان این بیماری پیشنهاد نموده است همراه با شکست درمانی و یا عود می‌باشند. (۷ و ۱۸) اکنون که سل مقاوم به چند دارو جان افراد را به خصوص در کشورهای در حال توسعه تهدید می‌کند، مصرف ریفامپین در درمان بروسلوز محدود شده است. (۲ و ۶ و ۱۷) با توجه به میزان شیوع بالای این بیماری در کشور ما بررسی حاضر به منظور مقایسه اثرات سه رژیم درمانی متداول که در درمان بروسلوز به کار می‌روند، انجام گرفت تا داروی مؤثرتر که همراه با عود کمتر باشد انتخاب گردد.

□ مواد و روش‌ها :

این مطالعه به روش آینده‌نگر و از نوع مداخله‌ای در بیماران مبتلا به بروسلوز بالاتر از ده سال، که از فروردین ۱۳۷۲ تا آخر اسفند ۷۴ در بخش عفونی

دانشگاه علوم پزشکی بابل بستری و یا به طور سرپایی مراجعه نموده بودند، انجام گردید. برای تمام بیماران قبل از شروع درمان پرونده تشکیل شد و متغیرهای مربوط به سن، جنس، علائم بالینی، نوع رژیم درمانی و عود ثبت گردید. تمام بیماران بعد از خاتمه درمان نیز تا دو سال پیگیری شدند. بیمارانی که دچار آندوکاردیت، مننژیت و استئومیلیت بروسلائی بودند و همچنین خانم‌های حامله از مطالعه حذف شدند. در بیماران دارای تست سرولوژیکی $\frac{1}{160} \geq$ رایت و $\frac{1}{80} \geq 2$ مرکاپتواتانول (2 ME) همراه با علائم بالینی مثبت، تشخیص به نفع بروسلوز داده شد.

حجم نمونه برای تعیین اختلاف عود در گروه‌های مقایسه، با سطح اطمینان ۹۵ درصد و با توان آزمون ۸۰ درصد حدود ۲۴۰ نفر برآورد گردید. پس از ورود بیماران به مطالعه یکی از رژیم‌های درمانی زیر که از یک تا سه شماره گذاری شده بودند به طور تصادفی ساده انتخاب و به بیماران تجویز گردید. رژیم درمانی یک شامل دوکسی سایکلین و ریفامپین به مدت ۶ هفته؛ رژیم درمانی دو شامل کوتریموکسازول و دوکسی سایکلین به مدت ۶ هفته و رژیم درمانی سه شامل استرپتومایسین به مدت ۳ هفته و دوکسی سایکلین به مدت ۶ هفته بود.

دوکسی سایکلین (شرکت رازک) با دوز ۵ mg/kg در دو دوز منقسم روزانه، ریفامپین (شرکت الحاوی) با دوز ۱۰ mg/kg در دو دوز منقسم روزانه، کوتریموکسازول (شرکت تهران دارو) با دوز ۸ mg/kg براساس تری متوپریم در دو دوز منقسم روزانه و استرپتومایسین (شرکت جابرین حیان) با دوز ۲۰ mg/kg حداکثر تا یک گرم در

□ یافته‌ها :

از ۲۰۴ بیمار که در مطالعه شرکت کردند، ۱۳۲ نفر (۶۴/۷ درصد) مرد و ۷۲ نفر (۳۵/۳ درصد) زن بودند. ۸۶/۱ درصد بیماران در رده سنی ۱۰ تا ۴۹ سال قرار داشتند. میانگین و انحراف معیار سنی بیماران تحت درمان با رژیم‌های درمانی یک و دو و سه به ترتیب $12/9 \pm 27$ ، $31/5 \pm 15/2$ و $33/4 \pm 12/6$ سال بود. میانگین سنی بیماران تحت درمان با رژیم درمانی یک کمتر از میانگین سنی بیماران با رژیم درمانی دو و سه بود. آزمون t نشان داد اختلاف میانگین سنی بیماران تحت درمان با رژیم درمانی یک و دو از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). در حالی که میانگین اختلاف سنی بیماران تحت درمان با رژیم درمانی یک با سه معنی‌دار بود ($P < 0/05$). دامنه سنی بیماران از ۱۱ تا ۸۰ سال متغیر بود. توزیع جنسی و اکثر علائم بالینی در سه روش درمانی تقریباً به طور یکساخت توزیع شده بود ($P > 0/05$). فقط در بروز تب بی‌اشتهایی، اسپلنومگالی و آرترالژی با سه روش درمانی تحت مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱).

در مجموع ۳۳ مورد عود مشاهده شد که ۱۹ نفر مرد و بقیه زن بودند. درصد عود در گروه تحت درمان با رژیم یک ۳۴ درصد، با رژیم درمانی دو ۱۲/۷ درصد و با رژیم درمانی سه ۹/۸ درصد بود. آزمون کای دو اختلاف معنی‌داری را در میزان عود در سه رژیم درمانی فوق‌الذکر نشان داد ($P = 0/002$) (جدول شماره ۲). مقایسه نتایج به دست آمده از رژیم‌های درمانی دو و سه با رژیم درمانی یک نشان داد که نسبت خطر عود در رژیم درمانی دو در مقایسه با رژیم درمانی یک برابر

۲۴ ساعت تجویز گردید. ۴۹ نفر با رژیم درمانی یک، ۱۲۰ نفر با رژیم درمانی دو و ۶۷ نفر با رژیم درمانی سه تحت درمان قرار گرفتند. ۸ نفر در رژیم درمانی یک، ۱۸ نفر در رژیم درمانی دو، ۶ نفر در رژیم درمانی سه مراجعه بعدی نداشتند و از مطالعه حذف شدند. قبل از شروع درمان به همه بیماران در ارتباط با عوارض داروها آگاهی‌های لازم داده شد و به آنها توصیه گردید که بعد از بیست روز از شروع درمان و همچنین خاتمه درمان مراجعه داشته باشند و بعد از پایان درمان هر سه ماه یک بار تا ۲ سال پیگیری می‌شوند و از نظر علائم بالینی و تست‌های سرولوژیکی بررسی می‌گردند.

درمان به مواردی اطلاق شد که کلیه علائم بالینی بعد از خاتمه درمان برطرف می‌شد و عیار تست $2ME$ شروع به کاهش می‌کرد. عود به مواردی اطلاق شد که علی‌رغم بهبودی کامل مجدداً علائم بالینی به نفع بروسلوز ظاهر می‌شد و عیار تست $2ME$ بدون تغییر می‌ماند و یا حالت افزایش یابنده داشت.

برای تعیین معنی‌دار بودن اختلاف ایجاد عود بعد از درمان با سه رژیم درمانی تحت مطالعه از تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از جداول توافقی و آزمون کای دو استفاده شد. نسبت خطر عود بعد از درمان با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس تعیین گردید. با استفاده از این روش، اثر رژیم درمانی یک با رژیم‌های درمانی دو و سه مقایسه شد. نسبت خطر عود تطبیق نشده و خطر عود تطبیق شده توسط مدل رگرسیون کاکس چندگانه پس از حذف اثر متغیرهای سن، جنس بیمار و علائم بالینی قبل از درمان تعیین گردید.

عود در رژیم درمانی دو نسبت به رژیم درمانی یک ۰/۳۱ بود ($P=0/004$). این نسبت در مقایسه رژیم درمانی سه نسبت به رژیم درمانی یک ۰/۲۵ بود ($P=0/007$).

۰/۳۷ بود ($P=0/004$). این میزان در مقایسه رژیم درمانی سه با رژیم درمانی یک ۰/۲۹ بود ($P=0/005$). با حذف اثر سن و جنس و علائم بالینی، نتایج سه رژیم درمانی فوق نشان داد که نسبت خطر تطبیق شده

جدول ۱:

توزیع فراوانی علائم کلینیکی و جنس بیماران قبل از معالجه با سه رژیم درمانی مورد مطالعه

سطح معنی داری	رژیم درمانی سه		رژیم درمانی دو		رژیم درمانی یک		روش‌های درمانی متغیرها
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
NS	۵۹/۰	۳۶	۶۷/۶	۶۹	۶۵/۸	۲۷	جنس مرد زن
	۴۱/۰	۲۵	۳۳/۴	۳۳	۳۴/۲	۱۴	
۰/۰۴	۴۲/۶	۲۶	۵۹/۸	۶۱	۶۵/۸۷	۲۷	تب
NS	۴۹/۲	۳۰	۴۴/۱	۴۵	۳۴/۱	۱۴	عرق ریزی
NS	۳۱/۱	۱۹	۱۹/۶	۲۰	۱۲/۲	۵	ضعف
۰/۰۱	۱۹/۷	۱۲	۴/۹	۵	۱۲/۲	۵	بی‌اشتهایی
NS	۱۳/۱	۸	۷/۸	۸	۱۷/۱	۷	سردرد و درد منتشر بدن
۰/۰۲	۶/۶	۴	۱۸/۶	۱۹	۲۶/۸	۱۱	اسپنومگالی
NS	۱۴/۷	۹	۱۵/۷	۱۶	۱۲/۲	۵	آرتريت
۰/۰۴	۷۵/۴	۴۶	۵۶/۹	۵۸	۵۶/۱	۲۳	آرتراالژی
NS	۴/۹	۳	۸/۸	۹	۱۷/۱	۷	ساکروایلئیت
NS	۳/۳	۲	۶/۹	۷	۰/۰	۵	اورکیت

معنی دار نیست: NS

جدول ۲:

توزیع فراوانی عود بیماری بعد از درمان با رژیم‌های درمانی مورد مطالعه

جمع	رژیم درمانی سه		رژیم درمانی دو		رژیم درمانی یک		رژیم‌های درمانی عود	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۶/۲	۳۳	۹/۸	۶	۱۲/۷	۱۳	۳۴/۲	۱۴	دارد
۸۳/۸	۱۷۱	۹۰/۲	۵۵	۸۷/۳	۸۹	۶۵/۸	۲۷	ندارد
۱۰۰	۲۰۴	۱۰۰	۶۱	۱۰۰	۱۰۲	۱۰۰	۴۱	جمع

$$X^2=12/45 \text{ و } df=2 \text{ و } P=0/002$$

□ بحث و نتیجه‌گیری :

در این بررسی اثرات سه رژیم درمانی متداول که در درمان بروسلوز به کار می‌روند و همچنین میزان عود در طی دو سال پیگیری از خاتمه درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه می‌تواند در تمام بیماران بروسلوزی بالاتر از ۱۰ سال که دچار آندوکاردیت، گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی و استنومیلیت نباشند و همچنین خانم‌های غیر باردار به کار رود. توزیع علائم بالینی بیماران در سه گروه تحت درمان با رژیم‌های مختلف تقریباً به طور یکسان انجام شد، اگرچه تب، بی‌اشتهایی، اسپلنومگالی و آرتراالژی در سه گروه درمانی توزیع یکسانی نداشت ولی بررسی‌های دیگر نشان داده است که متغیرهای فوق‌الذکر تأثیری در نتایج درمان و ایجاد عود ندارند. (۳)

در این مطالعه بین توزیع جنسی و میزان عود که ۱۹ مورد مرد و ۱۳ مورد زن بودند، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. البته در مطالعه‌ای که در اسپانیا انجام گرفته، جنسیت مرد به عنوان یک فاکتور مؤثر در ایجاد عود شناخته شده است. در همان مطالعه عوامل دیگر از جمله کشت خون مثبت، پلاکت کمتر از $150/000$ و ضعف سیستم ایمنی رانیز به عنوان عوامل ایجادکننده خطر عود شناسایی نموده‌اند. (۳) مهم‌ترین عامل در ایجاد عود انتخاب نوع رژیم درمانی و مدت تجویز آن است. (۱۸ و ۱۳) به دلیل این که بروسلا ارگانسیم داخل سلولی است و در اعضاء مختلف بدن گرانولوم ایجاد می‌نماید داروهایی باید تجویز شود که نفوذ داخل سلولی و انتشار بافتی وسیع داشته باشند که معمولاً دو دارویی است. (۲۳)

بررسی‌های زیادی در ارتباط با رژیم تک دارویی و دو دارویی در درمان این بیماری انجام گرفته است. در

رژیم درمانی دوکسی سایکلین به مدت شش هفته، ۴۰ تا ۵۰ درصد عود دیده شده است. (۱۲) میزان عود با ریفامپین ۲۰ درصد و با کوتریموکسازول ۳۰ درصد گزارش شده است. (۱۴ و ۲) میزان عود با رژیم‌های دو دارویی در بررسی‌های مختلف متفاوت است، با دوکسی سایکلین و ریفامپین به مدت شش هفته میزان عود بین ۵ تا ۱۷ درصد بوده است. (۴ و ۱۹ و ۲۰)

در مطالعه ما ۳۴ درصد عود وجود داشت. علت افزایش عود با این رژیم درمانی می‌تواند به علت شیوع سوش بروسلا ملی تنسیس در مملکت ما (۱) و مصرف هم زمان دوکسی سایکلین و ریفامپین باشد. زیرا اثر تداخلی این داروها منجر به کاهش سطح پلاسمايي دوکسی سایکلین می‌شود و از اثر ضد بروسلايي آن می‌کاهد. (۸ و ۲۲) در رژیم درمانی دو که شامل کوتریموکسازول و دوکسی سایکلین بود $12/7$ درصد عود مشاهده شد. این رژیم درمانی با توجه به انتشار وسیع بافتی، رژیم قابل قبولی است. محققان دیگر در بررسی این رژیم درمانی میزان عود را ۸ درصد گزارش نموده‌اند که با نتایج درمانی ما تقریباً برابر است. (۱۰) رژیم درمانی سه که یک رژیم قدیمی است با میزان عود کمتری ($9/8$ درصد) همراه بود. نتایج بررسی ما با نتایج بررسی سایر محققان که میزان عود را بین ۵ تا ۸ درصد گزارش نموده‌اند تقریباً برابر است. (۹ و ۱۶ و ۲۱) لذا این رژیم می‌تواند رژیم ارجح‌تر باشد. البته تزریقی بودن و عوارض گوشی ناشی از آن که نادر است مصرف آن را محدود نموده است. اخیراً به جای استرپتومايسين، تیلمايسين که عوارض کمتری دارد تحت بررسی است. (۵)

مقایسه نتایج رژیم درمانی یک با رژیم‌های درمانی دو و سه نشان داد که با تجویز رژیم دو نسبت خطر عود

عفونی و گرمسیری ایران بهار ۷۵، سال اول، شماره ۱:
۴۱-۳۷

۲- ولایتی علی اکبر، مسجدی محمدرضا. سل مقاوم. خلاصه مقالات ارائه شده در چهارمین کنگره سراسری بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲۰-۲۲ مهر ۷۲ ص ۲۱-۲۳

3. Ariza J , Corredoira J , Pallares R et al. Characteristics and risk factors for relapse of brucellosis in Human. Clin Infect Dis 1995 ; 25: 1241-9

4. Ariza J , Gudiol F , Pallares R et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus Rifampin or Doxycycline plus streptomycin. Ann Intern Med 1992 Juli ; 117 (1) : 25-30

5. Baldi PC , Miguel SE , Fossati CA et al. Serological follow-up to human brucellosis by measuring IgG Antibodies to Lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of Brucella species. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 446-55

6. Bates JH. Tuberculosis chemotherapy. The need for new antituberculosis drugs is urgent. Am J Respir Crit Care Med 1995 Apr ; 151 (4): 924-3

7. Bertrand A. Antibiotic treatment of brucellosis. Presse Med 1994 Jun 25 ; 23 (24) : 1128-31

8. Colmenero JD , Fernandez-Gallardo-LC , Agundez JA et al. Possible implications of Agundez JA et al. Possible implications of Doxycycline-Rifampin interaction for treatment

۰/۳۷ بود، یعنی خطر ایجاد عود با تجویز رژیم درمانی یک در مقایسه با رژیم درمانی دو به اندازه $\frac{1}{0.37}$ یا حدود ۲/۷ برابر افزایش پیدا کرد. همچنین با تجویز رژیم درمانی یک در مقایسه با رژیم درمانی سه خطر ایجاد عود $\frac{1}{0.29}$ یا ۳/۴ برابر افزایش یافت. وقتی که اثر سن و جنس و علائم بالینی در نتیجه درمان و ایجاد عود حذف شدند، تجویز رژیم درمانی یک در مقایسه با رژیم درمانی دو خطر عود را $\frac{1}{0.31}$ یعنی ۳/۲ برابر و در مقایسه با رژیم درمانی سه $\frac{1}{0.25}$ یعنی ۴ برابر افزایش داد.

با توجه به نتایج پیشنهاد می‌شود که رژیم درمانی استریتومایسین و دوکسی سایکلین به عنوان رژیم انتخابی و رژیم درمانی کوتریموکسازول و دوکسی سایکلین به عنوان رژیم درمانی جانشین در درمان بیماران بروسلازی به کار رود. ولی با توجه به این که در هر سه رژیم درمانی فوق‌الذکر به مدت ۶ هفته عود دیده شده است پیشنهاد می‌شود که تحقیقات در ارتباط با این رژیم‌های درمانی به مدت طولانی‌تر جهت بررسی عود انجام گردد. همچنین اگر بیماران به تعداد تقریباً مساوی و به روش اتفاقی نمودن تقسیم می‌شدند، شاید یافته‌ها از اعتبار بیشتری برخوردار می‌شد. لذا توصیه می‌شود که طراحی مطالعات بعدی بدین گونه باشد.

□ سپاسگزاریم :

بدین وسیله از آقای دکتر سلیمانی، خانم محمدی و از واحد خدمات ماشینی کمال تشکر را می‌نمایم.

□ مراجع :

۱- ذوقی اسماعیل، عبادی عبدالله، ثمرگیتی. شناسایی سویه‌های بروسلا در ایران. بیماری‌های

- of brucellosis. *Antimicrob Agents-Chemother* 1994 Dec ; 38 (12) : 2798-802
9. Colmenero JD , Hernandez-S , Reguera JM *etal.* Comparative trial of Doxycycline plus Rifampin for therapy of human brucellosis. *Chemotherapy* 1989 ; 35 (2) : 146-52
10. Lubani MM , Dudin KL , Isharda DC *etal.* A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 1989 Feb ; 8 (2) : 75-8
11. Madkour MM. Brucellosis in : *Harrison's principles of internal medicine Fausi , Braunwald , Lsselbacher *etal* , 14th ed , Newjersy , Mc Graw-hill , 1998 , PP 969-71*
12. Montejo JM , Alberola I , Zarate PG *etal.* Open Randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 : 671-6
13. Olszok L , Kucharz EJ. Clirical and therapeutic aspects of brucellosis. *Przegl Lek* 1994 : 51 (4) : 189-92
14. Rajapakse CN. Osteoarticular brucellosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995 Feb ; 9 (1) : 161-77
15. Salata RA. Brucellosis in : *Cecil test book of medicine , Bennett and plum. eds , 20th ed , Philadelphia , WB Saunders company , 1996 , PP 1678-80*
16. Shehabi A , Shakir K , el-Khateeb M *etal.* Diagnosis and treatment of 106 cases of Human brucellosis. *J Infect* 1990 Jan ; 20 (1) : 5-10
17. Snider DE , Lumontagne Jr. the neglected global tuberculosis. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 1189-95
18. Solera J , Espinosa A , Geigo P *et al.* Treatment of Human brucellosis with Netilmicin and Doxycycline. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 441-5
19. Solera J , Medrano F , Rodriguez M *etal.* A comparative therapeutic and multicenter trial of Rifampicin and Doxycycline versus Streptomycin and Doxycycline in Human brucellosis. *Med Clin (Barc)* 1991 ; (17) : 649-53
20. Solera J , Rodriguez Zapata M , Martinez E *etal.* Doxycycline-Rifampin versus Doxycycline-Streptomycin in the treatment of Human brucellosis due to *brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Sep ; 39 (9) : 2061-7
21. Solera J , Martinez E , Suez L. Meta Analysis of the efficacy of Rifampicin and Doxycycline in the treatment of Human brucellosis. *Med Cli (Barc)* 1994 May ; 21 : 102 (109) : 731-8
22. Young EJ. An overview of Human Brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995 ; 283-90
23. Young EJ. *Brucella species in : Principles and practice of infectious diseases , Mandell JL , Bennett JE , Dolin R.eds , 4th ed , New York , Churchill livingstone , 1995 ; 2053-7*