

## **Risk factors for failure of treatment and relapse of brucellosis**

Farazi AA<sup>1\*</sup>, Zarrinfar N<sup>1</sup>, Didgar F<sup>1</sup>, Jabbariasl M<sup>2</sup>, Mizajani P<sup>3</sup>

1-Department of Infectious disease , Tuberculosis and Pediatric Infectious Research Center, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran

2- Department of Disease Control and Prevention, Health Center of Markazi Province, Arak, Iran.

3- School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran

Received: 10 Feb 2014, Accepted: 5 March 2014

---

### **Abstract**

**Background:** Treatment failure and relapse is a major problem in the treatment and control of brucellosis. The present study directed to determine risk factors for failure of treatment and relapse in patients treated for brucellosis.

**Materials and Methods:** This study was a descriptive - analytic and prospective study and were conducted in 72 patients with acute brucellosis. Patients were followed up during treatment and for six months after completion of therapy, and patients with treatment failure or relapse were analyzed. All data analyzed using SPSS software and P-value of less than 0.05 was considered significant.

**Results:** The mean value of age in patients was  $40.2 \pm 16.5$  years. Treatment failures was 6.9% and the relapse at the end of the ninth month was 12.5% that recurrence of symptoms were associated with increased titers of serological tests and 80.6 percent had successful treatment. In this study gender of male ( $P = 0.026$ ), occupational exposure ( $P = 0.005$ ), delayed treatment in less than two weeks ( $P = 0.016$ ), hepatosplenomegaly ( $P = 0.003$ ), thrombocytopenia ( $P = 0.023$ ),  $CRP \geq +2$  ( $P = 0.017$ ) and  $Wright \geq 1/320$  and  $2-ME \geq 1/160$  at the end of the sixth week of treatment ( $P = 0.004$  and  $P = 0.010$ ) were risk factors of treatment failure and relapse in brucellosis.

**Conclusion:** The diagnosis and treatment of relapse and treatment failure in acute brucellosis is not clear, therefore, the prediction of relapse may be useful in preventing recurrence and treatment of patients.

**Keywords:** Brucellosis, Relapse, Risk factors, Treatment failure

\*Corresponding author:

Address: Department of Infectious diseases, Valiasr hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran

Email: dr.farazi@arakmu.ac.ir

## عوامل خطر شکست درمان و عود در تب مالت

علی اصغر فرازی<sup>1\*</sup>، نادر زرین فر<sup>1</sup>، فرشیده دیدگر<sup>1</sup>، منصوره جباری اصل<sup>2</sup>، پریسا میرزاجانی<sup>3</sup>

1- استادیار، گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری و مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- گروه پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، مرکز بهداشت استان مرکزی، اراک، ایران

3- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 92/11/21 تاریخ پذیرش: 92/12/14

## چکیده

**زمینه و هدف:** شکست درمان و عود یکی از مشکلات عمده در درمان و کنترل تب مالت است. این مطالعه به منظور تعیین عوامل خطر شکست درمان و عود در بیماران تحت درمان بروسلوز انجام شده است.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی آینده‌نگر تعداد 72 بیمار با تشخیص بروسلوز حاد مورد مطالعه قرار گرفت. این بیماران در طی درمان و تا شش ماه از اتمام درمان مورد پی‌گیری قرار گرفته و بیماران مبتلا به شکست درمان و عود مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران  $40/2 \pm 16/5$  سال بود. از نظر شکست درمان 6/9 درصد و از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه نهم از شروع درمان 12/5 درصد عود علائم همراه با افزایش تیترا تست‌های سرولوژیک داشتند و 80/6 درصد درمان موفق داشتند. در این مطالعه جنس مذکر ( $p=0/026$ )، تماس شغلی ( $p=0/005$ )، تاخیر درمان کمتر از دو هفته ( $p=0/016$ )، وجود هپاتواسپلنومگالی ( $p=0/003$ )، ترومبوسیتوپنی ( $p=0/023$ )،  $\text{CRP} \leq 2+$  ( $p=0/017$ ) و  $\text{ME} \leq 2$  ( $p=0/010$  و  $p=0/004$ ) در پایان هفته ششم درمان به عنوان عوامل خطر بروز شکست درمان و عود بیماری بروسلوز مشخص گردید.

**نتیجه‌گیری:** تشخیص و درمان عود و شکست درمان بروسلوز حاد به درستی روشن نمی‌باشد لذا پیش بینی عود ممکن است در پیش‌گیری از عود و درمان موثر بیماران مفید باشد.

**واژگان کلیدی:** تب مالت، عود، عوامل خطر، شکست درمان

\*نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان ولیعصر، بخش عفونی

Email: dr.farazi@arakmu.ac.ir

## مقدمه

ممکن است با عود بیماری همراه باشد. عود باکتریولوژیک بعد از 3 تا 6 ماه درمان مداوم اتفاق می‌افتد که معمولاً با مقاومت آنتی بیوتیکی همراه نیست. بروسلوز مزمن معمولاً با مقاومت کانونی عفونت در یک بافت مانند استخوان، طحال، کبد و دیگر ارگان‌ها اتفاق می‌افتد (8). اگر علائم بیماری بیشتر از یک سال طول بکشد به این حالت بروسلوز مزمن می‌گویند. بروسلوز مزمن معمولاً ناشی از استمرار نقاط عفونی در بافت‌های عمقی مانند ضایعات چرکی در استخوان‌ها، مفاصل، کبد، طحال یا کلیه به وقوع می‌پیوندد و با تیتربالای IgG که مدت طولانی در سرم استمرار دارد مشخص می‌گردد. فرم مزمن این بیماری بایستی از شکایت‌های غیر اختصاصی مانند خستگی در بیماران بهبود یافته و با فاز نقاهت طول کشیده افتراق داده شود که در شرایط اخیر، تب یا سطوح بالای IgG وجود ندارد (9). حدود 10 درصد موارد بروسلوز، پس از درمان با آنتی بیوتیک‌ها عود می‌کند و این خود ممکن است ناشی از داخل سلولی بودن ارگانسیم‌ها و قرار نگرفتن در معرض آنتی بیوتیک‌های تجویزی و مکانسیم‌های دفاعی میزبان باشد (10).

## مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت مطالعه توصیفی-تحلیلی و آینده‌نگر انجام شد. بر اساس محاسبه حجم نمونه با لحاظ نمودن خطای نوع اول معادل 5 درصد و خطای نوع دوم معادل 10 درصد (قدرت 90 درصد) در مجموع 72 بیمار با تشخیص بروسلوز حاد از نظر روند بهبود علائم بالینی شامل تب، آرترالژی، ضعف و بی‌حالی، کاهش CRP و کاهش تیتربالای دو-مرکاپتو اتانول (2-ME) و از نظر عود علائم تا شش ماه پس از اتمام درمان بررسی شدند. معیار ورود به مطالعه شامل کلیه بیماران با علائم بالینی تب مالت که با کشت مثبت یا سرولوژی رایت حداقل 1:160 و دو-مرکاپتو اتانول حداقل 1:40 تشخیص تب مالت داده شد و معیارهای خروج شامل سابقه تب مالت مزمن، دارا بودن نقص ایمنی ذاتی یا اکتسابی، ابتلا به فرم‌های لوکال تب

تب مالت به عنوان یک مشکل عمده سلامتی و اقتصادی در بسیاری از نقاط جهان، از جمله کشورهای مدیترانه و خاور میانه مطرح می‌باشد. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که تعداد موارد جدید بروسلوز در جهان بیش از 500 هزار نفر در سال می‌باشد (1). اگر چه تب مالت در بسیاری از کشورهای توسعه یافته کنترل شده، اما به عنوان یک مشکل مهم نظام سلامت در کشورهای در حال توسعه باقی مانده است. عامل بیماری به نام بروسلا، یک کوکو باسیل کوچک، غیر متحرک، گرم منفی و بدون اسپور می‌باشد که در محیط هوازی رشد می‌نماید (2). بیماری بروسلوز در انسان به دنبال مصرف شیر خام و فرآورده‌های آن و گوشت نیم پز ایجاد می‌شود. سایر راه‌های انتقال بیماری شامل ورود باکتری از راه پوست، تنفس، ذرات آلوده در هوا می‌باشد. به علاوه افرادی که در تماس با حیوانات می‌باشند، مانند دام پزشکان، کارکنان آزمایشگاه‌های پزشکی و کارگران کشتارگاه‌ها می‌توانند از طریق تماس مستقیم و هم‌چنین قطرات آلوده معلق در هوا آلوده شوند (3). بیماری در تمام جهان، به خصوص در کشورهای اطراف مدیترانه (اروپای جنوبی، شمال و شرق آفریقا)، خاورمیانه، هندوستان و آسیای مرکزی مشاهده می‌شود. این بیماری در ایران، از سالیان پیش، به صورت بومی وجود داشته و بروز آن در استان مرکزی حدود 98 تا 130 در یک صد هزار نفر جمعیت (آلودگی شدید) می‌باشد (4). بروسلوز در انسان به صورت حاد، تحت حاد، مزمن و فرم لوکالیزه ظاهر می‌شود و دوره کمون این بیماری از 1 تا 6 هفته یا چند ماه (14-1 ماه) متغیر است (5). علائم بیماری حاد به صورت تب، لرز، سردرد، درد عضلانی و مفاصل، ضعف، خستگی، تهوع، تعریق شبانه و از دست دادن اشتها می‌باشد. بروسلوز یک بیماری چند سیستمی بوده و درگیری دستگاه گوارش، قلب و عروق، خون ساز، عصبی، اسکلتی، ریوی، پوستی و چشمی در آن گزارش شده است (6). فراوانی بروسلوز انسانی و حیوانی در بیست سال اخیر در کشورهای مدیترانه، خاورمیانه، غرب آسیا و آفریقا گسترش یافته است (7). برگشت علائم بعد از درمان

## یافته‌ها

از نظر ویژگی‌های دموگرافیک میانگین سنی بیماران  $40/2+16/5$  (محدوده سنی 80-16) و میانه 41 سال بود. از نظر جنسیت 47 بیمار (65/2 درصد) مذکر و 25 بیمار (34/8 درصد) مونث بودند. از لحاظ محل زندگی 75 درصد بیماران ساکن روستا بودند. هم‌چنین از نظر اپیدمیولوژی 42 (58/3 درصد) بیمار سابقه تماس با دام و مصرف فرآورده‌های دامی غیر پاستوریزه را داشتند. از نظر شغلی به ترتیب 43/1 درصد بیماران دام‌پرور، 16/7 درصد خانه‌دار و 15/3 درصد کشاورز بودند. از نظر شکست درمان در پایان دوره درمان پنج مورد (6/9 درصد) و از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه نهم از شروع درمان نه مورد (12/5 درصد) عود علائم همراه با افزایش تیتراست‌های سرولوژیک داشتند و 80/6 درصد درمان موفق داشتند. در این مطالعه جنس مذکر، تماس شغلی (دامپروری)، طول مدت بیماری قبل از شروع درمان کمتر از دو هفته، وجود هپاتواسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی،  $2 \leq CRP$  و  $1/320 \leq ME$  و  $1/160 \leq 2$  در پایان هفته ششم درمان به عنوان عوامل خطر بروز شکست درمان و عود بیماری بر سولوز مشخص گردید. سایر اطلاعات و نتایج در جداول 1 و 2 نشان داده شده است.

جدول 1. فراوانی یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به بروسلوز قبل از شروع درمان

یافته‌های بالینی	تعداد	درصد
تب	63	87/5
تعریق	48	66/6
علائم constitutional	45	62/5
لنفادنوپاتی	18	25
ارتريت و ارتراژی	44	61/1
هپاتومگالی	11	15/3
آسپلنومگالی	15	20/8
ارکیت	9	19/2
انمی (هموگلوبین کمتر از 13 در مردان و کمتر از 12 در زنان)	19	26/4
لکوپنی و لکوسیتوز (سلولهای سفید کمتر از 4000 و بیشتر از 11000)	24	33/3
ترومبوسیتوپنی و ترومبوسیتوز (پلاکت کمتر از 150000 و بیشتر از 400000)	29	40/3
افزایش ESR (بالتر از 20 میلیمتر در ساعت)	30	41/7
CRP مثبت	53	73/6

مالت مثل اندوکاردیت، اسپوندیلیت، خانم‌های باردار و سن کمتر از 15 سال بود.

عدم بهبود علائم و نشانه‌های بیماری به رغم 6 تا 12 هفته درمان به عنوان شکست درمان تلقی گردید. بازگشت علائم و نشانه‌های بالینی یا ایجاد ضایعه کانونی جدید پس از اتمام دوره درمان به همراه افزایش تیتراست و 2-ME در مقایسه با پایان دوره درمان نشان دهنده عود بیماری و برطرف شدن علائم و نشانه‌های بیماری پس از دریافت رژیم دارویی مناسب به مدت 6 تا 12 هفته همراه با منفی شدن CRP بیمار به منزله پاسخ به درمان می‌باشد. برای اندازه‌گیری تعداد گلبول‌های سفید از دستگاه سل کانتر سیستمکس (kx21N kx21 k1000 sysmex) و برای اندازه‌گیری سدیمان خون (ESR) از روش وسترگرین و برای اندازه‌گیری CRP از روش لاتکس و به صورت کیفی استفاده شد.

پس از تشخیص بروسلوز، بیماران با رژیم دارویی مناسب به مدت 6 تا 12 هفته تحت درمان قرار گرفتند. این بیماران در پایان درمان و ماهیانه تا شش ماه از اتمام درمان مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات بیمار شامل: جنس، سن، محل سکونت (روستا، شهر)، طول مدت علائم در زمان مراجعه، شغل، علائم بالینی، نتایج آزمایشگاهی، آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده و طول مدت درمان و نتیجه درمان (بهبودی کامل، شکست درمان و عود) توسط چک لیست جمع‌آوری و به تدریج وارد Data Sheet گردیده و در پایان داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی، خلاصه و طبقه‌بندی گردید. سپس داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آنالیزهای معمول مطالعات توصیفی اعم از میانگین و انحراف معیار و فراوانی مطلق و نسبی مورد بررسی قرار گرفت و در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تی و کای اسکوئر استفاده گردید و سطح معنی‌داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

در طی انجام پژوهش از کلیه بیماران جهت انجام پژوهش رضایت آگاهانه اخذ گردیده و در کلیه مراحل تحقیق مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رعایت گردید.

جدول 2. عوامل خطر شکست درمان و عود بیماری مبتلایان به بروسلوز

p	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	بیماران با شکست درمان و یا عود بیماری		بیماران با درمان موفق و بهبودی کامل	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
		(19/4)14	(80/6)58		
0/026	9/18(1/12-74/93)	(92/9)13	(56/6)34	مذکر	جنس
		(7/1)1	(43/4)24	مونث	
0/295	0/47(0/13-1/66)	(64/3)9	(79/3)46	15-45 سال	سن
		(35/7)5	(20/7)12	<45 سال	
0/739	0/79(0/22-2/93)	(28/6)4	(24/1)14	شهر	محل سکونت
		(71/4)10	(75/9)44	روستا	
0/005	6/97(1/74-27/88)	(78/6)11	(34/5)20	دارد	تماس شغلی
		(21/4)3	(65/5)38	ندارد	
0/014	4/73(1/37-16/26)	(64/3)9	(27/6)16	>2 هفته	تاخیر در درمان
		(35/7)5	(72/4)42	<2 هفته	
0/786	0/85(0/25-2/84)	(21/4)9	(51/7)35	دارد	ارتريت و آرتراژی
		(78/6)5	(48/3)23	ندارد	
0/003	7/26(2/03-25/98)	(57/1)8	(15/5)9	دارد	هیپاتواسپلنومگالی
		(42/9)6	(84/5)49	ندارد	لی
0/363	0/42(0/09-1/96)	(78/6)11	(89/7)52	<4000	تعداد گلبول های سفید
		(21/4)3	(10/3)6	>4000	
0/023	7/33(1/42-37/87)	(71/4)10	(94/8)55	≤150000	تعداد پلاکت
		(28/6)4	(5/2)3	>150000	
0/836	0/87(0/24-3/20)	(28/6)4	(25/9)15	دارد	ایمنی
		(71/4)10	(74/1)43	ندارد	
0/191	0/46(0/14-1/49)	(71/4)8	(34/5)22	بالا	ESR
		(28/6)6	(65/5)36	طبیعی	
0/017	5/19(1/38-20/63)	(75/6)11	(41/4)24	1+≥	CRP
		(24/4)3	(58/6)34	1+<	
0/122	0/38(0/92-1/26)	(50)7	(72/4)42	>1/640	رایت (شروع درمان)
		(50)7	(27/6)16	≤1/640	
0/318	0/52(0/15-1/82)	(64/3)9	(70/8)45	>1/320	2-ME (شروع درمان)
		(35/7)5	(29/2)13	≤1/320	
0/004	6/40(1/82-22/53)	(42/9)6	(82/8)48	>1/320	رایت (پایان هفته ششم درمان)
		(57/1)8	(17/2)10	≤1/320	
0/010	4/80(1/38-16/75)	(64/3)9	(13/8)8	>1/160	2-ME (پایان هفته ششم درمان)
		(35/7)5	(86/2)50	≤1/160	

## بحث

مقاومت در برابر عفونت می‌باشد ولی مکانیسم اصلی در ایجاد بهبودی ایمنی سلولار است. حذف بروسلوز مرتبط با فعال سازی ماکروفاژها است که ناشی از عملکرد سلول‌های T کمک کننده (Th1) می‌باشد. سایتوکاین‌های مترشحه در

مطالعات قبلی به روشنی علت دقیق شکست درمان یا عود در بروسلوز را مشخص نکرده‌اند (11). بروسلا باعث تحریک هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولار می‌شود. گرچه ایمنی هومورال تا حدی مسئول ایجاد

درمان ممکن است در جلوگیری از عود و شکست درمان موثر باشد. از محدودیت‌های این مطالعه کم بودن حجم نمونه و هم‌چنین طول مدت پی‌گیری بیماران می‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگر در این زمینه با حجم نمونه بیشتر و طول مدت پی‌گیری طولانی‌تر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از بخشی از پایان‌نامه دانشجوی دوره دکتری پزشکی عمومی در دانشکده پزشکی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد که بدین وسیله از معاونت تحقیقات دانشگاه برای تامین منابع مالی انجام طرح قدردانی به عمل می‌آید. هم‌چنین از همکاری خوب سایر پزشکانی که بیماران بروسلوز حاد را برای شرکت در این طرح ارجاع نمودند و بیماران شرکت‌کننده در طرح کمال تشکر و تقدیر به عمل می‌آید.

### منابع

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(2):91-9.
2. World Health Organization. Brucellosis. Geneva: World Health Organization. 2012 [cited 2012 Sep 18]. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/brucellosis/en>.
3. Young EJ. Brucella Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Co. 2010.p. 2669-72.
4. Farazi AA, Hosseini SD. Diagnostic validity of the conventional brucellosis serological tests in. *Arak Medical University Journal*. 2012;14(7):71-7.[Persian]
5. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta clin croat*. 2009; 48(1):41-7.
6. Farazi A. Brucellaspondylodiscitis and Paravertebral Abscess with Negative Serology: A Case Report. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2012;6(1): 99-103.[Persian]

طی این تحریک نقش مهمی در پاتوژنز بیماری بروسلوز ایفاء می‌کند(12).

در مطالعه ما مشخص گردید تا پایان درمان 6/9 درصد دچار شکست درمان شدند. از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه نهم از شروع درمان 12/5 درصد عود علائم همراه با افزایش تیتراژ تست‌های سرولوژیک داشتند و 80/6 درصد درمان موفق داشتند. در این مطالعه جنس مذکر، تماس شغلی (دامپروری)، طول مدت بیماری قبل از شروع درمان کمتر از 2 هفته، وجود هیپاتواسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی،  $2+ \leq CRP$  و  $1/320 \leq$  رایت و  $1/160 \leq ME$  در پایان هفته ششم درمان به عنوان عوامل خطر بروز شکست درمان و عود بیماری بروسلوز مشخص گردید. در مطالعه علوی و همکاران روی 115 بیمار مبتلا به بروسلوز ارتباط بین عود و لنفوپنی، ESR، CRP، مدت زمان بین شروع علائم و شروع درمان، جنس مرد و سن بالای 50 سال، نشان داده شد(13). مطالعه سولرا و همکاران نشان داد که درجه حرارت بدن بیش از 38/3 درجه سانتی‌گراد، کشت خون مثبت و طول مدت علائم تا شروع درمان کمتر از 10 روز با عود همراه است(14). مطالعه آریزا و همکاران نشان داد درمان ناکارآمد آنتی‌بیوتیکی، مثبت ماندن کشت خون طولانی مدت، طول مدت بیماری قبل درمان کوتاه‌تر از 10 روز و پلاکت کمتر از 150/000 عوامل پیش‌بینی‌کننده عود می‌باشند(15). در مطالعه دمیر و همکاران نیز تفاوت معنی‌داری بین بیماران مبتلا به عود و بیماران با بهبود کامل از نظر سن، جنس، سطح گلبول سفید خون یا CRP گزارش نشد و نشان داده شد اینترلوکین-8 می‌تواند به عنوان فاکتور پیش‌بینی‌کننده عود استفاده شود(16).

### نتیجه‌گیری

تشخیص و درمان موارد عود و شکست درمان در بروسلوز حاد به روشنی مشخص نشده است. پیش‌بینی عود توسط ارزیابی‌های آزمایشگاهی خاص پر هزینه و غیر عملی است. لذا شناسایی عوامل خطر در ایجاد عود یا شکست

7. Ozden M, Demirdag K, Kalkan A, Ozdemir H, Yuce P. A case of brucella spondylodiscitis with extended, multiple-level involvement. *Southern medical journal*. 2005;98(2):229-31.
8. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Akalin S, Buyukbese MA, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor*. 2006;36(1):49-51.
9. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2008; 336(7646):701-4.
10. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLOS medicine*. 2007; 4(12):e317.
11. Pappas G, Akritidis N, Basilkovski M, Tisianos E. Review article brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2325-36.
12. Skendros P, Pappas G, Boura P. Cell-mediated immunity in human brucellosis. *Microbes and infection*. 2011;13(2):134-42.
13. Alavi SM, Alavi SMR, Alavi L. Relapsed human brucellosis and related risk factors. *Pak J Med Sci*. 2009;25(1):46-50.
14. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos M, Geijo P, Rodriguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *Journal of Infection*. 1998;36(1):85-92.
15. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases*. 1995; 20(5): 1241-9.
16. Demir NA, Ural O. Serum interleukin-8 levels may predict relapse in brucellosis. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012; 42(5):796-801.