

Antibiotic Susceptibility of *Brucella Melitensis* in Markazi Province (2014)

Ali Asghar Farazi^{1*}, Seyed Davood Hoseini², Ehsanollah Ghaznavirad³, Shekoofeh Sadekhoo⁴

1- Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Infectious Disease Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Assistant Professor in Microbiology, Razi Vaccine and Serum Research Center, Arak Branch, Arak, Iran.

3- Associate Professor, Department of Microbiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

4-MSc, Department of Microbiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran.

Received: 16 Sep 2015, Accepted: 4 Nov 2015

Abstract

Background: Brucellosis is one of the most important diseases among humans and animals. Clinical management of brucellosis due to an increased rate of treatment failure and recurrence is extremely worrying. The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibility pattern of the brucella isolates.

Materials and Methods: From April to September 2014 a total of 30 brucella isolates that were cultured on brucella agar has been studied. The species identification was carried out and to determine the effect of antibiotics on bacteria antibiogram testing was performed by disk diffusion.

Results: In this study, 30 brucella strains were isolated from cultured specimens and antibiogram testing was performed. All microbial positive specimens were sequenced by PCR. All isolates were *Brucella melitensis*. According to the tests, susceptibility to tetracycline, minocycline, gentamicin, tigecyclin was 100%, to doxycycline 93.3%, co-amoxiclavate 66.7%, rifampin 44.7%, streptomycin 86.7%, ciprofloxacin 80%, cotrimoxazole 76.7% and ceftriaxone 73.3%.

Conclusion: This study shows that the predominant strain in our patients was *Brucella melitensis*. Also, due to high levels of resistance to rifampin to use the other effective drugs like gentamicin, streptomycin, ciprofloxacin or cotrimoxazole in combination with doxycycline or tetracycline.

Keywords: Antibiotic susceptibility, Brucellosis, *Brucella melitensis*

*Corresponding Author:

Address: Department of Infectious Diseases, Valiasr Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: farazialiasghar@yahoo.com

تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی سویه‌های بروسلا ملی تنسیس در استان مرکزی (سال ۱۳۹۳)

علی اصغر فرازی^{۱*}، سید داود حسینی^۲، احسان الله غزنوی راد^۳، شکوفه ساده خو^۴

۱- دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- استادیار میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، شعبه اراک، اراک، ایران.

۳- دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: بروسلوز یکی از مهم‌ترین بیماری‌های مشترک بین انسان و دام است. کنترل بالینی بروسلوز به دلیل افزایش میزان شکست در درمان اولیه و شدت عود آن نگران کننده است. هدف از این مطالعه تعیین میزان مقاومت سویه‌های جدا شده به آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: طی بهار و تابستان ۱۳۹۳، تعداد ۳۰ ایزوله بروسلا به دست آمده از بیماران مبتلا که در بروسلا آگار کشت داده شده بود تحت بررسی و تعیین نوع گونه و همچنین انجام تست آنتی بیوگرام با روش دیسک دیفیوژن قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، جمعاً ۳۰ ایزوله بروسلا از مجموع نمونه‌های کشت داده شده جداسازی گردید و آنتی بیوگرام انجام شد، تمامی نمونه‌های مثبت میکروبی با استفاده از روش مولکولی تعیین گونه شدند و همگی از نوع بروسلا ملی تنسیس بودند. در بررسی انجام شده حساسیت به تتراسیکلین، مینوسیکلین، جنتامایسین، تیگسیکلین، ۱۰۰ درصد و حساسیت نسبت به داکسی سیکلین ۹۳/۳ درصد، کوآموکسی کلاو ۶۶/۷ درصد، ریفامپین ۴۴/۷ درصد، استرپتومایسین ۸۶/۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۸۰ درصد، کوتریموکسازول ۷۶/۷ درصد و سفتریاکسون ۷۳/۳ درصد بود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که سویه غالب در بیماران، بروسلا ملیتنسیس می‌باشد. همچنین با توجه به میزان بالای مقاومت به ریفامپین توصیه می‌شود از سایر داروهای موثر مثل جنتامایسین، استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین یا کوتریموکسازول در ترکیب با داکسی سیکلین یا تتراسیکلین استفاده شود.

واژگان کلیدی: حساسیت آنتی بیوتیکی، بروسلوز، بروسلا ملی تنسیس

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

Email: farazialiasghar@yahoo.com

مقدمه

بروسلوز یک بیماری زئونوز می باشد که از طریق باکتری های گرم منفی و داخل سلولی اختیاری از جنس بروسلا ایجاد می شود (۱). با وجودی که بروسلوز در بسیاری از کشورهای پیشرفته ریشه کن شده یا تحت کنترل قرار گرفته، لیکن شیوع آن در بسیاری از کشورهای در حال توسعه افزایش یافته است (۲، ۳). استان مرکزی یکی از استان های با آلودگی بسیار بالا (میزان بروز ۳۱-۴۱) می باشد. این بیماری در تمامی سنین وجود دارد، ولی وفور آن در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی می باشد. هم چنین بیماری در هر دو جنس دیده می شود ولی با اختلاف کمی در جنس مذکر بیشتر از جنس مؤنث دیده می شود. بیماری را نمی توان انحصاراً یک بیماری شغلی محسوب نمود، ولی شغل به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به بیماری مطرح است. این بیماری در تمام فصول وجود دارد، اما در فصل بهار و تابستان هم زمان با فصل زایش و شیردهی دام ها بیشتر دیده می شود (۴، ۵). چهار نوع بروسلا که به عنوان عامل اکثر عفونت های بروسلوز در انسان تشخیص داده شده عبارت اند از: بروسلا ملی تنسیس (دارای ۳ سروتایپ)، بروسلا آبورتوس (دارای ۷ بیوتایپ)، بروسلا سوئیس (دارای ۵ بیوتایپ) و بروسلا کنیس نوع غالب بروسلا در ایران، بروسلا ملی تنسیس می باشد (۶). علائم بیماری تا حد زیاد وابسته به نوع بروسلا است و بر اساس شدت بیماری به اشکال حاد، تحت حاد، مزمن و فرم با عوارض فوکال بروز می نماید (۷، ۸). حدود ۱۰ درصد موارد بروسلوز، پس از درمان با آنتی بیوتیک ها عود می کند که می تواند از یک سو ناشی از داخل سلولی بودن ارگانیزم ها و قرار نگرفتن در معرض آنتی بیوتیک های تجویزی و مکانیسم های دفاعی میزبان و از سوی دیگر ناشی از بروز مقاومت به آنتی بیوتیک ها باشد (۹). افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی، عودهای مکرر در بیماری بروسلوز، شکست های درمانی با روش های متداول و فقدان اطلاعات در مورد حساسیت بروسلاها نسبت به داروهای رایج در درمان، ایجاب می کند که به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در بروسلاها پرداخته

شود. از این رو، هدف این مطالعه سنجش مقاومت بروسلوز نسبت به آنتی بیوتیک های معمول از یک سو و هم چنین بعضی از آنتی بیوتیک های مورد استفاده در سایر عفونت ها (با توجه به گستردگی مصرف) از سوی دیگر و نیز بعضی از آنتی بیوتیک های جدید می باشد.

مواد و روش

در یک مطالعه توصیفی - مقطعی، تعداد ۳۰ جدایه بروسلا به دست آمده از بیماران مبتلا به بروسلوز مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر و کلینیک امام رضای اراک مورد بررسی قرار گرفت. حجم نمونه با توجه به میزان شیوع مقاومت ۸۳ درصد به ریفامپین در مطالعه رشیدی (۱۰) و بر اساس دقت ۹۵ درصد و قدرت مطالعه ۸۷ درصد برابر ۳۰ ایزوله محاسبه شد. روش نمونه گیری از نوع آسان و بازه زمانی انجام مطالعه یک دوره شش ماهه (اردیبهشت تا مهر ۱۳۹۳) بود. با توجه به بیماری زا بودن این باکتری، در آزمایشگاه ایزوله با پوشیدن گان، دستکش و ماسک، تمام مراحل کشت در زیر هود زیست ایمنی کلاس III در مرکز تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی شعبه اراک انجام شد. ابتدا ویال های حاوی کشت خون گرفته شده از بیماران به مدت ۳ هفته در انکوباتور نگه داری کرده و هر چند روز یک بار آن ها را تکان داده و دوباره در انکوباتور گذاشته، سپس از هر ویال محیط کشت مقدار ۱/۵ میلی لیتر روی محیط کشت بروسلا برات کشت داده و در دمای ۳۷ درجه گرما گذاری نمودیم. سپس از هر کدام از فالکن های حاوی بروسلا برات با رعایت نکات ایمنی، روی محیط بروسلا آگار کشت چهار جهتی داده و دوباره در دمای ۳۷ درجه گرما گذاری نمودیم. میزان حساسیت پاتوژن ها به داروهای ضد میکروبی با روش دیسک دیفیوژن بر روی محیط مولر هیتون آگار صورت گرفت. برای این کار ابتدا مقداری سرم فیزیولوژی و محیط مولر هیتون خون دار ساخته و بعد از اطمینان از استریل بودن آن ها، ۲ تا ۳ عدد کلونی از طریق لوپ از نمونه های مورد نظر تازه برداشته و در لوله حاوی سرم فیزیولوژی حل کردیم. پس از مقایسه کدورت

این مطالعه توسط معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک (به شماره ۱۰۶۴) و کمیته اخلاق دانشگاه مورد تصویب قرار گرفته است. در این پژوهش، یافته‌ها به صورت بی نام و کلی ارائه می‌شود و هم‌چنین رضایت کلیه بیماران وارد شده به مطالعه اخذ گردیده و در کلیه مراحل تحقیق، مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رعایت گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد و آنالیزهای معمول مطالعات توصیفی اعم از میانگین و انحراف معیار و فراوانی مطلق ونسبی مورد بررسی قرار گرفت و در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تی و کای اسکوئر استفاده گردید. سطح معنی‌داری نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، از مجموع ۸۰ نمونه کشت داده شده، ۳۰ جدایه به دست آمد که میزان مثبت شدن کشت در این مطالعه ۳۷/۵ درصد بود. میانگین سنی بیماران $37/6 \pm 16/3$ (دامنه سنی ۱۵ تا ۷۲ سال) و میانه ۳۹ سال بود. از نظر جنسیت، ۶۶/۷ درصد مذکر و از لحاظ محل زندگی، ۷۱/۴ درصد بیماران ساکن روستا بودند. هم‌چنین از نظر اپیدمیولوژی، ۸۷/۳ درصد بیماران سابقه تماس با دام و مصرف فرآورده‌های دامی غیر پاستوریزه را داشتند. تب در ۹۰ درصد، آرتريت و آرتراژی در ۷۲ درصد، لنفادنوپاتی در ۲۲ درصد و اسپلنومگالی در ۱۷ درصد بیماران مشاهده شد و در ۱۰ درصد مردان ارکیت وجود داشت. از لحاظ علائم پاراکلینیکی، آنمی در ۲۰ درصد و ترومبوسیتوپنی در ۱۲ درصد موارد وجود داشت و CRP در ۸۵ درصد بیماران افزایش یافته بود. از نظر شکست درمان در پایان دوره درمان یک مورد و از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه ۱۲ از شروع درمان چهار مورد عود علائم همراه با افزایش تیتراست‌های سرولوژیک داشتند که یک مورد از آن‌ها مزمن شد، هم‌چنین دو مورد از بیماران دچار عوارض فوکال به صورت آبسه پاراورتبرال و اسپوندیلودیسکیت شدند. تمام موارد شکست درمان و عود بروسلا با سویه‌های مقاوم به

سوسپانسیون مورد نظر با کدورت لوله استاندارد یک عدد سوآپ استریل را ابتدا وارد سوسپانسیون کرده و سپس در سطح پلیت حاوی مولر هیتون و خون گوسفندی دفیبرینه سه بار در حالت زاویه ۶۰ درجه نسبت به هم کشت دادیم. سپس با استفاده از پنس استریل دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی را در سطح محیط کشت قرار دادیم. پلیت‌ها در انکوباتور با حرارت ۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۲ ساعت گرماگذاری شد. در نهایت، قطر هاله‌های تشکیل شده با استفاده از خط کش مخصوص بر حسب میلی‌متر محاسبه گردید و میزان حساسیت با کتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت حساس، حد واسط و مقاوم تعیین شد. نحوه انجام تست و تفسیر نتایج مقاومت با توجه به دستورالعمل CLSIM100-S17 (موسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی) سال ۲۰۱۴ اجرا گردید (۱۱). آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای سنجش مقاومت به شرح ذیل می‌باشند:

تراسایکلین، مینوسایکلین، تیگسیکلین، جنتامایسین، داکسی‌سیکلین، سفتریاکسون، سفکسیم، سفپیم، آزیترومایسین، کلرامفنیکل، کوآموکسی کلاو، آمیکاسین، سفالکسین، ریفامپین، اریترومایسین، استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین، ایمپی پنم، کوتریموکسازول و کلوزاسیلین.

برای تهیه شرایط کم‌هوازی از گاز پک C شرکت مرک استفاده شد. دیسک‌های آنتی‌بیوگرام و محیط کشت ساخت شرکت مرک آلمان بود. از آن‌جا که استاندارد مشخصی در خصوص گزارش آنتی‌بیوگرام برای بروسلا موجود نیست، از این رو از دستورالعمل‌های مربوط به باکتری‌های با رشد آهسته (گونه‌های هموفیلوس آنفلواتزا) به عنوان استاندارد استفاده شد. برای کنترل کیفی خارجی، آزمایشگاه با تجهیزات استاندارد و پرسنل ثابت و مجرب به کار گرفته شد و برای کنترل داخلی از سویه استاندارد زیر استفاده گردید:

Haemophilus influenzae (ATCC 49247),
Streptococcus pneumoniae
(ATCC 49619), *Escherichia coli* (ATCC
25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)

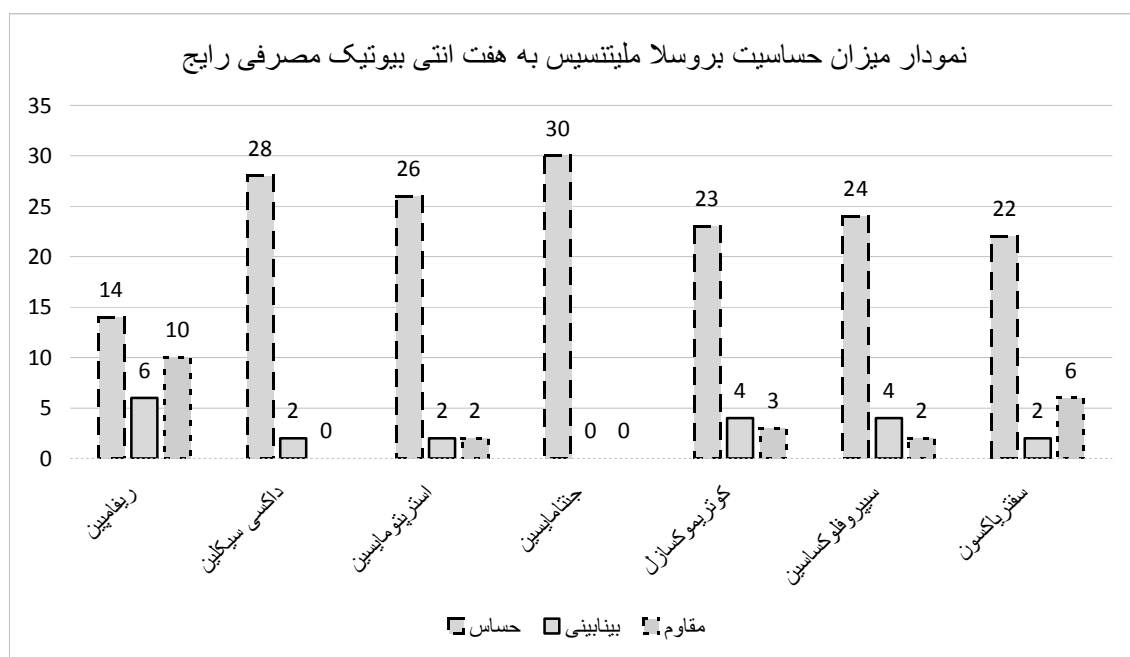
هاله‌های تشکیل شده در اطراف دیسک‌های آنتی‌بیوتیک نمونه‌های حساس، نمونه‌های مقاوم و نمونه‌های حد واسط مشخص شد. تعیین میزان حساسیت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف توسط میزان قطر هاله تشکیل شده در سه وضعیت مقاوم، بینابینی و حساس در جدول ۱ مشخص شده است. هم‌چنین وضعیت مقاومت در مورد هفت داروی رایج مورد استفاده در نمودار ۱ نشان داده شده است.

ریفامپین همراهی داشته و در مورد یک بیمار مبتلا به وضعیت مزمن، علاوه بر مقاومت به ریفامپین نسبت به داکسی‌سیکلین، حساسیت حد واسط نیز مشاهده شد.

در این مطالعه با استخراج DNA از ایزوله‌های بروسلاز کشت شده و تکثیر ژن اختصاصی IS711 با استفاده از روش PCR و بررسی نتایج حاصل مشخص شد که تمام سویه‌های به دست آمده از نوع بروسلا ملی تنسیس می‌باشد. بعد از انجام تست آنتی‌بیوگرام، بر اساس قطر

جدول ۱. فراوانی الگوی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها به تفکیک نوع آنتی‌بیوتیک

نوع آنتی بیوتیک	نام دیسک	غلظت (میکروگرم)	مقاوم (درصد)	بینابینی (درصد)	حساس (درصد)
آمیکاسین	AN	۳۰	۴(۱۳/۳)	۳(۱۰)	۲۳(۷۶/۷)
آزیترومایسین	AZI	۱۵	۵(۱۶/۷)	۴(۱۳/۳)	۲۱(۷۰)
کوآموکسی کلاو	AMC	۲۰/۱۰	۸(۲۶/۷)	۲(۶/۷)	۲۰(۶۶/۷)
سفالکسین	CN	۳۰	۶(۲۰)	۱۰(۳۳/۳)	۱۴(۴۶/۷)
سفکسیم	CFM	۵	۸(۲۶/۷)	۲(۶/۷)	۲۰(۶۶/۷)
کلوگزاسیلین	CX	۱	۳۰(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)
سیپروفلوکساسین	CP	۵	۲(۶/۷)	۴(۱۳/۳)	۲۴(۸۰)
سفتریاکسون	CRO	۳۰	۶(۲۰)	۲(۶/۷)	۲۲(۷۳/۳)
سفیپم	FEP	۳۰	۸(۲۳/۳)	۱(۳/۳)	۲۱(۷۰)
کلرامفنیکل	C	۳۰	۸(۲۶/۷)	۲(۶/۷)	۲۰(۶۶/۷)
داکسی‌سیکلین	D	۳۰	۰(۰)	۲(۶/۷)	۲۸(۹۳/۳)
اریترومایسین	E	۱۵	۱۰(۳۳/۳)	۱۰(۳۳/۳)	۰(۰)
جنتامایسین	GM	۱۰	۰(۰)	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
ایمی پنم	IPM	۱۰	۲(۶/۷)	۳(۱۰)	۲۵(۸۳/۳)
مینوسیکلین	MIN	۳۰	۰(۰)	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
ریفامپین	RA	۵	۱۰(۳۳/۳)	۶(۲۰)	۱۴(۴۶/۷)
استرپتومایسین	S	۱۰	۲(۶/۷)	۲(۶/۷)	۲۶(۸۶/۶)
تتراسیکلین	TE	۳۰	۰(۰)	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
کوتریموکسازول	SXT	۲۵	۳(۱۰)	۴(۱۳/۳)	۲۳(۷۶/۷)
تیگسیکلین	TIG	۱۵	۰(۰)	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)



نمودار ۱. میزان حساسیت بروسلا ملی تنسیس به هفت آنتی بیوتیک مصرفی رایج

بحث

در سال ۲۰۱۳، ایلهان و همکاران در ترکیه به منظور بررسی میزان حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های بروسلا ملی تنسیس به دست آمده از ۴۱ نمونه گوسفندی که توسط پرایمر IS711 شناسایی شده اند، از ۱۶ آنتی بیوتیک در محیط مولر هیتون آگار که با ۵ درصد خون تازه گوسفندی غنی شده استفاده کردند که در نهایت مقاومت به استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین ۷/۳ درصد و مقاومت به ریفامپین ۹/۳ درصد بود و بالاترین مقاومت نسبت به تری متوپریم / سولفامتوکسازول ۴۶/۳ درصد شناسایی شد و همه ی سویه ها نسبت به تتراساکلین حساس بودند (۱۲). در تحقیق ترکمانی و همکاران در سال ۲۰۰۶ تعداد ۷۴ ایزوله بروسلا ملی تنسیس مشتق شده از نمونه های کلینیکی (۵۷ مورد) و محصولات حیوانی (۱۷ مورد) که از جزیره کرت، قبرس و سوریه جمع آوری شده بود را در معرض ۱۱ آنتی بیوتیک قرار دادند و نتایج آن ها را با توجه به معیارهای NCCLS برای باکتری های کند رشد بررسی کردند. نتایج به این قرار بود که همه ایزوله ها نسبت به تتراسیکلین، استرپتومایسین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و لوفلوکساسین حساس بودند و دو مورد از ایزوله ها نسبت به ریفامپین و ۸ مورد به

در این طرح جمعا از ۸۰ نمونه کشت داده شده، ۳۰ سویه بروسلا ملیتنسیس جداسازی گردید و براساس آنتی بیوگرام، حساسیت نمونه ها به تتراسیکلین، مینوسیکلین، جنتامایسین و تیگسیکلین ۱۰۰ درصد، نسبت به داکسی ساکلین ۹۳/۳ درصد، سفپیم و آزیترومایسین ۷۰ درصد، سفتریاکسون ۷۳/۳ درصد، کلرامفنیکل، سفکسیم و کواموکسی کلاو ۶۶/۷ درصد، امیکاسین ۷۶/۷ درصد، سفالکسین ۴۶/۷ درصد، ریفامپین ۴۴/۷ درصد، اریترومایسین ۳۳/۳ درصد، استرپتومایسین ۸۶/۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۸۰ درصد، ایمی پنم ۸۳/۳ درصد، کوآتریموکسازول ۷۶/۷ درصد و نسبت به کلوکزاسیلین ۱۰۰ درصد بود. تمامی نمونه های مثبت میکروبی با استفاده از روش مولکولی تعیین گونه شدند که همگی از نوع ملی تنسیس بودند. در این بررسی مشخص گردید تمام موارد شکست درمان و عود بروسلوز با سویه های مقاوم به ریفامپین همراهی داشته و در مورد یک بیمار دچار فرم مزمن علاوه بر مقاومت به ریفامپین نسبت به داکسی سیکلین هم حساسیت حد واسط داشت.

مطالعات با حجم بیشتر و در سطح وسیع تر (مولتی سنتریک) ضروری می باشد.

نتیجه گیری

انجام آزمایش تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی (آنتی بیوگرام) برای تمام سویه های بروسلا جدا شده از بیماران توصیه نمی شود، ولی در زمان مشاهده عود بیماری پیشنهاد می گردد که آنتی بیوگرام انجام شود. نتایج مطالعه ما بیانگر وقوع مقاومت نسبتا بالا به ریفامپین در بروسلاز می باشد. از این رو، با توجه به میزان بالای مقاومت به ریفامپین توصیه می شود که این دارو در ترکیب با سایر داروها استفاده نگردد و از سایر داروهای موثر مثل جنتامایسین، استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین و یا کوتریموکسازول در ترکیب با داکسی سیکلین یا تتراسیکلین استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این طرح در دانشگاه علوم پزشکی اراک و با همکاری موسسه تحقیقات واکنش و سرم سازی رازی شعبه استان مرکزی اجرا شده است که بدین وسیله از موسسه فوق و هم چنین از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی به عمل می آید.

منابع

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Ducrottoy MJ, Bertu WJ, Ocholi RA, Gusi AM, Bryssinckx W, Welburn S, et al. Brucellosis as an emerging threat in developing economies: lessons from Nigeria. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(7):e3008-9.
3. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(10):e1865-6.
4. Farazi A, Zarrinfar N, Didgar F, Jabbariasl M, Mirzajani P. Risk factors for failure of

تری متوپریم / سولفامتوکسازول مقاومت نشان دادند (۱۳). در حالی که از کشور عربستان سعودی مقاومت ۰/۶ درصد نسبت به تتراسیکلین توسط همیشه و همکاران در سال ۲۰۰۰ گزارش شد (۱۴). در مطالعه بایکام و همکاران در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که سویه های بروسلا بیشترین حساسیت را به داکسی سیکلین و کمترین حساسیت را به ریفامپین داشتند (۱۵). هم چنین در مطالعه آیاس لیوگلو و همکاران در سال ۲۰۰۸ مشخص شد که ۴۶ ایزوله بروسلا ملی تنسیس جدا شده به تتراسیکلین، استرپتومایسین، آزیترومایسین و سیپروفلوکساسین حساس بودند، ولی فقط دو ایزوله به ریفامپین حساس بودند (۱۶).

در مطالعه پیری دوگاهه و همکاران در سال ۱۳۸۵، تتراسیکلین و استرپتومایسین حداقل غلظت مهاری را در آزمایشگاه بر علیه سویه های بروسلا ملی تنسیس داشتند. نور فلوکساسین بیشترین مقدار MIC را نشان داد (۸ میکروگرم بر میلی لیتر). در مطالعه وی حساسیت بیش از نیمی از سویه های بروسلا نسبت به ریفامپین (مقدار حداقل غلظت مهاری ۲ میکروگرم بر میلی لیتر) کاهش یافته بود (۱۷). در تحقیق کیومرث رشیدی و همکاران در سال ۱۳۹۰ در استان کرمان، ۸۳/۳ درصد بروسلاهای جدا شده به آنتی بیوتیک ریفامپین و ۱۱/۱ درصد به استرپتومایسین مقاوم بودند و برای آنتی بیوتیک های تتراسیکلین و داکسی سیکلین مقاومتی مشاهده نشد (۱۰). اگر چه در درمان تب مالت کمتر مقاومت آنتی بیوتیکی مطرح می شود و در مطالعه ما هم اکثر بیماران درمان موفق داشتند، با این حال افزایش مقاومت های آنتی بیوتیکی می تواند یکی از دلایل شکست درمانی باشد. بروز عودهای مکرر در بیماری بروسلاز، شکست های درمانی با روش های متداول و فقدان اطلاعات در مورد حساسیت بروسلاها نسبت به داروهای رایج در درمان، ایجاب می کند که به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در بروسلاها پرداخته شود.

از محدودیت های این مطالعه می توان به کم بودن حجم نمونه، عدم تعیین MIC و عدم تنوع نمونه های بالینی به کار گرفته شده در مطالعه اشاره کرد. بنابر این انجام

- treatment and relapse of brucellosis. Arak Medical University Journal. 2014; 17(4):47-53.
5. Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Crump JA. Brucellosis in low-income and middle-income countries. Current opinion in infectious diseases. 2013; 26(5):404-12.
 6. Moreno E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. Frontiers in microbiology. 2014; 5:213-8.
 7. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10:1-3.
 8. Del Pozo JSG, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS ONE. 2012; 7(2):e32090-1.
 9. Farazi A, Zarrinfar N, Mirzajani P. Effectiveness of Garlic Tablet Compared with Rifampin in the Treatment of Brucellosis. Middle-East Journal of Scientific Research. 2014; 21(11):1958-63.
 10. Rashidi K, Motaharinia Y, Rezai M, Asadzadeh N, haghir M, Mohsenpour B, et al. Antibiotic resistance of Brucella isolated from brucellosis patients in Kurdistan, Journal of Large Animal Clinical Studies (Veterinary). 1389; 4(4): 41 - 8.
 11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 23th informational supplement. CLSI document. 2014; 34(1):146-98.
 12. Ilhan Z, Solmaz H, Ekin IH. In vitro antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis isolates from sheep in an area endemic for human brucellosis in Turkey. Journal of Veterinary Medical Science. 2013; 75(8): 1035-40.
 13. Turkmani A, Ioannidis A, Christidou A, Psaroulaki A, Loukaides F, Tselentis Y. In vitro susceptibilities of Brucella melitensis isolates to eleven antibiotics. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2006;5(1):1-24.
 14. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. Journal of Infection. 2000; 40(1):59-63.
 15. Baykam N, Esener H, Ergönül Ö, Eren Ş, Çelikbas AK, Dokuzoğuz B. In vitro antimicrobial susceptibility of Brucella species. International journal of antimicrobial agents. 2004;23(4):405-7.
 16. Ayaşlıoğlu E, Kilic S, Aydin K, Kiliç D, Kaygusuz S, Ağalar C. Antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis isolates from blood samples. Turkish Journal of Medical Sciences. 2008; 38(3):257-62.
 17. Piridugahe H, Aligholi M, Dehghan MH, Maliknejad P. Antibiotic susceptibility of Brucella Melitensis isolates from blood of patients by MIC method, Ardabil Medical University Journal. 2008; 8(1): 20-8.[Persian]