Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(106): 63-70

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

Ali Asghar Farazi[1]*, Seyed Davood Hoseini[2], Ehsanollah Ghaznavirad[3], Shekoofeh Sadekhoo[4]

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, suceptibility to tetracycline, minocycline, gentamicin, tigecyclin was 100%, to doxycycline 93.3%, co-amoxiclave 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

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره ۱ (شماره پیاپی ۱۰۶)، فروردین ۱۳۹۵، ۷۰-۶۳

# تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های بروسلا ملی تنسیس در استان مرکزی (سال ۱۳۹۳)

**علی اصغر فرازی[1*]، سید داود حسینی[2]، احسان الله غزنوی راد[3]، شکوفه ساده خو[4]**

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، ریفامپین۴۴/۷ درصد، استرپتومایسین ۸۶/۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۸۰ درصد، کوتریموکسازول ۷۶/۷ درصد و سفتریاکسون ۷۳/۳ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** 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 می‌باشد که از طریق باکتری‌های گرم منفی و داخل سلولی اختیاری از جنس بروسلا ایجاد می‌شود(۱). با وجودی که بروسلوز در بسیاری از کشورهای پیشرفته ریشه کن شده یا تحت کنترل قرارگرفته، لیکن شیوع آن در بسیاری از کشورهای در حال توسعه افزایش یافته است(۲ ،۳). استان مرکزی یکی از استان‌های با آلودگی بسیار بالا (میزان بروز ۳۱-۴۱) می‌باشد. این بیماری در تمامی سنین وجود دارد، ولی وفور آن در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی می‌باشد. هم‌چنین بیماری در هر دو جنس دیده می‌شود ولی با اختلاف کمی در جنس مذکر بیشتر از جنس مؤنث دیده می‌شود. بیماری را نمی‌توان 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 هم‌زمان با فصل زایش و شیردهی دام‌ها بیشتر دیده می‌شود(۴، ۵). چهار نوع بروسلا که به عنوان عامل اکثر عفونت‌های بروسلوز در انسان تشخیص داده شده عبارت‌اند 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 می‌باشد(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 می‌نماید(۷ ،۸). حدود ۱۰ درصد موارد بروسلوز، پس از درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها عود می‌کند که می‌تواند از یک سو ناشی از داخل سلولی بودن ارگانیسم‌ها و قرار نگرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌های تجویزی و مکانیسم‌های دفاعی میزبان و از سوی دیگر ناشی از بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها باشد(۹). افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، عودهای مکرر در بیماری بروسلوز، شکست‌های درمانی با روش‌های متداول و فقدان اطلاعات در مورد حساسیت بروسلاها نسبت به داروهای رایج در درمان، ایجاب می‌کند که به بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بروسلاها پرداخته شود. از این رو، هدف این مطالعه سنجش مقاومت بروسلوز نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول از یک‌سو و هم‌چنین بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در سایر عفونت‌ها (با توجه به گستردگی مصرف) از سوی دیگر و نیز بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های جدید می‌باشد.

## 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 نمونه‌گیری از نوع آسان و بازه زمانی انجام مطالعه یک دوره شش ماهه (اردیبهشت تا مهر ۱۳۹۳) بود. با توجه به بیماری‌زا 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 انکوباکتور نگه‌داری کرده و هر چند روز یک بار آن‌ها را تکان داده و دوباره در انکوباکتور گذاشته، سپس از هر ویال محیط کشت مقدار ۱/۵میلی‌لیتر روی محیط کشت بروسلا براث کشت داده و در دمای ۳۷ درجه گرماگذاری نمودیم. سپس از هر کدام از فالکن‌های حاوی بروسلا براث با رعایت نکات ایمنی، روی محیط بروسلا آگار کشت چهار جهتی داده و دوباره در دمای ۳۷ درجه گرماگذاری نمودیم. میزان حساسیت پاتوژن‌ها به داروهای ضد میکروبی با روش دیسک دیفیوژن بر روی محیط مولر هینتون آگار صورت گرفت. برای این کار ابتدا مقداری سرم فیزیولوژی و محیط مولر هینتون خون‌دار ساخته و بعد از اطمینان از استریل بودن آن‌ها، ۲ تا ۳ عدد کلونی از طریق لوپ از نمونه‌های مورد نظر تازه برداشته و در لوله حاوی سرم فیزیولوژی حل کردیم. پس از مقایسه کدورت

سوسپانسیون مورد نظر با کدورت لوله استاندارد یک عدد سوآپ استریل را ابتدا وارد سوسپانسیون کرده و سپس در سطح پلیت حاوی مولر هینتون 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 باکتری 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 مقامت به شرح ذیل می‌باشند:

تتراسیکلین، مینوسیکلین، تیگسیکلین، جنتامایسین، داکسی سیکلین، سفتریاکسون، سفکسیم، سفپیم، آزیترومایسین، کلرامفنیکل، کوآموکسی کلاو، آمیکاسین، سفالکسین، ریفامپین، اریترومایسین، استرپتومایسین، سیپروفلوکساسین، ایمی پنم، کوتریموکسازول و کلوکزاسیلین.

برای تهیه شرایط کم هوازی از گاز پک C شرکت مرک استفاده شد. دیسک‌های آنتی بیوگرام و محیط کشت ساخت شرکت مرک آلمان بود. از آن‌جا که استاندارد مشخصی در خصوص گزارش آنتی بیوگرام برای بروسلا موجود نیست، از این رو از دستورالعمل‌های مربوط به باکتری‌های با رشد آهسته (گونه‌های هموفیلوس آنفلوانزا) 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* (ATTC 49619), *Esherichia coli (*ATCC 25922), *Staphylococcus aureus (*ATCC 29213)

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 وآنالیزهای 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

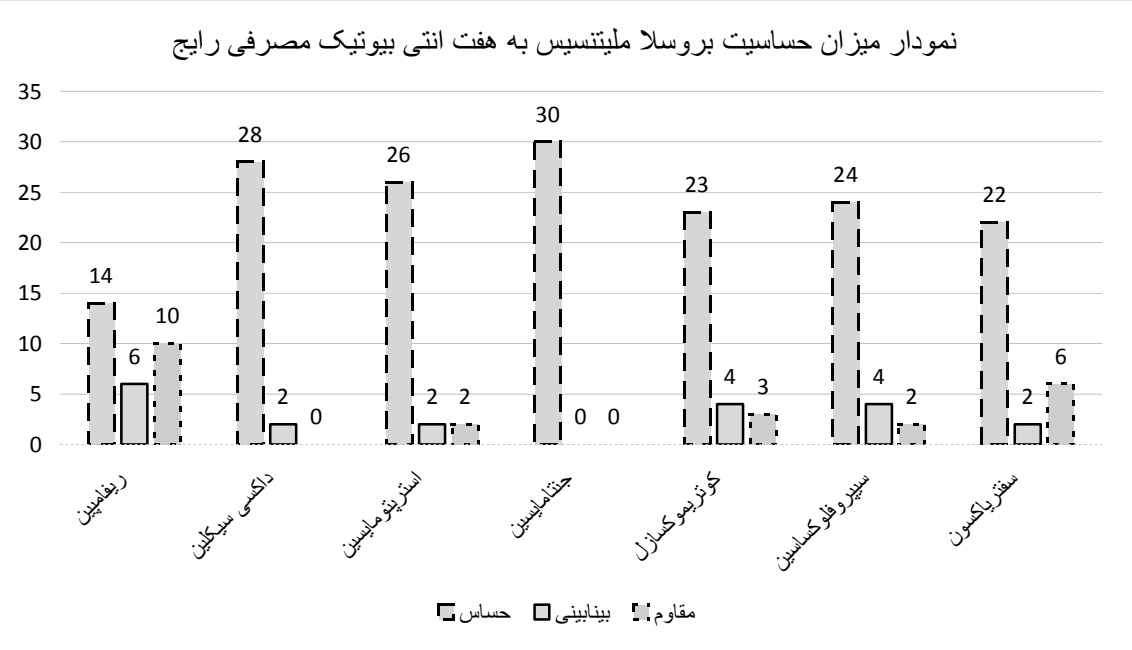
در این مطالعه، از مجموع ۸۰ نمونه کشت داده شده، ۳۰ جدایه به دست آمد که میزان مثبت شدن کشت در این مطالعه ۳۷/۵ درصد بود. میانگین سنی بیماران ۱۶/۳±۳۷/۶(دامنه سنی ۱۵ تا ۷۲ سال) و میانه ۳۹ سال بود. از نظر جنسیت، ۶۶/۷ درصد مذکر و از لحاظ محل زندگی، ۷۱/۴ درصد بیماران ساکن روستا بودند. هم‌چنین از نظر اپیدمیولوژی، ۸۷/۳ درصد بیماران سابقه تماس با دام و مصرف فرآورده‌های دامی غیر پاستوریزه را داشتند. تب در ۹۰ درصد، آرتریت و آرترالژی 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 نظرموارد عود بیماری تا پایان ماه ۱۲ از شروع درمان چهار مورد عود علائم همراه با افزایش تیتر تست‌های 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 بروسلوز با سویه‌های مقاوم به

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

در این مطالعه با استخراج DNA از ایزوله های بروسلوز 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 می باشد. بعد از انجام تست آنتی‌بیوگرام، بر اساس قطر 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.

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

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




**نمودار۱. میزان حساسیت بروسلا ملی تنسیس به فت آنتی بیوتیک مصرفی رایج**

## بحث

در این طرح جمعا از ۸۰ نمونه کشت داده شده، ۳۰ سویه بروسلا ملیتنسیس جداسازی گردید و براساس آنتی‌بیوگرام، حساسیت نمونه‌ها 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 کوآموکسی کلاو ۶۶/۷ درصد، امیکاسین ۷۶/۷ درصد، سفالکسین ۴۶/۷ درصد، ریفامپین۴۴/۷ درصد، اریترومایسین ۳۳/۳ درصد، استرپتومایسین ۸۶/۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۸۰ درصد، ایمی پنم ۸۳/۳ درصد، کوتریموکسازول ۷۶/۷ درصد و نسبت به کلوکزاسیلین ۱۰۰ درصد بود. تمامی نمونه‌های 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 سویه‌های 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.

در سال ۲۰۱۳، ایلهان و همکاران در ترکیه به منظور بررسی میزان حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های بروسلا ملی تنسیس به دست آمده از ۴۱ نمونه گوسفندی که توسط پرایمر IS711 شناسایی شده‌اند، از ۱۶ آنتی‌بیوتیک در محیط مولر هینتون 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 همه‌ی سویه‌ها نسبت به تتراساکلین حساس بودند(۱۲). در تحقیق ترکمانی و همکاران در سال ۲۰۰۶ تعداد ۷۴ ایزوله بروسلا ملی تنسیس مشتق شده از نمونه‌های کلینیکی (۵۷ مورد) و محصولات حیوانی (۱۷ مورد) که از جزیره کرت، قبرس و سوریه جمع‌آوری شده بود را در معرض ۱۱ آنتی‌بیوتیک قرار دادند و نتایج آن‌ها را با توجه به معیارهای NCCLS برای باکتری‌های کند رشد بررسی کردند. نتایج به این قرار بود که همه ایزوله‌ها نسبت به تتراسیکلین، استرپتومایسین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و لوفلوکساسین حساس بودند و دو مورد از ایزوله‌ها نسبت به ریفامپین و ۸ مورد به

تری متوپریم/ سولفامتوکسازول مقاومت نشان دادند(۱۳). در حالی که از کشور عربستان سعودی مقاومت ۰/۶ درصد نسبت به تتراسیکلین توسط ممیش و همکاران در سال ۲۰۰۰ گزارش شد(۱۴). در مطالعه بایکام و همکاران در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که سویه‌های بروسلا بیشترین حساسیت را به داکسی سیکلین و کمترین حساسیت را به ریفامپین داشتند(۱۵). هم‌چنین 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 سویه‌های بروسلا ملی تنسیس داشتند. نور فلوکساسین بیشترین مقدار MIC را نشان داد (۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر). در مطالعه وی حساسیت بیش از نیمی از سویه‌های بروسلا نسبت به ریفامپین (مقدار حداقل غلظت مهاری ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) کاهش یافته بود(۱۷). در تحقیق کیومرث رشیدی و همکاران در سال ۱۳۹۰ در استان کرمان، ۸۳/۳ درصد بروسلاهای جداشده به آنتی‌بیوتیک ریفامپین و ۱۱/۱ درصد به استرپتومایسین مقاوم بودند و برای آنتی‌بیوتیک‌های تتراسیکلین و داکسی سیکلین مقاومتی مشاهده نشد(۱۰). اگر چه در درمان تب مالت کمتر مقاومت آنتی‌بیوتیکی مطرح می‌شود و در مطالعه ما هم اکثر بیماران درمان موفقی داشتند، با این حال افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی می‌تواند یکی از دلایل شکست درمانی باشد. بروز عودهای مکرر در بیماری بروسلوز، شکست‌های درمانی با روش‌های متداول و فقدان اطلاعات در مورد حساسیت بروسلاها نسبت به داروهای رایج در درمان، ایجاب می‌کند که به بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بروسلاها پرداخته شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم بودن حجم نمونه، عدم تعیین MIC و عدم تنوع نمونه‌های بالینی به کار گرفته شده در مطالعه اشاره کرد. بنابر این انجام مطالعات با حجم بیشتر و در سطح وسیع‌تر (مولتی سنتریک) ضروری می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

انجام آزمایش تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی(آنتی‌بیوگرام) برای تمام سویه‌های بروسلا جدا شده از بیماران توصیه نمی‌شود، ولی در زمان مشاهده عود بیماری پیشنهاد می‌گردد که آنتی‌بیوگرام انجام شود. نتایج مطالعه ما بیان‌گر وقوع مقاومت نسبتا بالا به ریفامپین در بروسلوز می‌باشد. از این رو، با توجه به میزان بالای مقاومت به ریفامپین توصیه می‌شود 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 واکسن و سرم سازی رازی شعبه استان مرکزی اجرا شده است که بدین وسیله از موسسه فوق و هم‌چنین از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

## منابع

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Ducrotoy 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

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, Çeli□kbas AK, Dokuzo□uz B. In vitro antimicrobial susceptibility of Brucella species. International journal of antimicrobial agents. 2004;23(4):405-7.
16. Ayaşlioğlu 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]