

مقایسه اثر سه رژیم دارویی سیپروفلوکساسین - ریفامپین، سیپروفلوکساسین - داکسی سیکلین و

رژیم استاندارد داکسی سیکلین - ریفامپین بر تب مالت حاد

دکتر فریبا کرامت^{۱*}، دکتر میترا رنجبر^۱، دکتر مژگان ممانی^۱، دکتر مهدی رضا زاده^۱، دکتر حسین محبوب^۲، دکتر سرور اکبری^۳

۱. متخصص بیماریهای عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

۲. متخصص آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

۳. پزشک عمومی

چکیده

سابقه و هدف: تب مالت بیماری مشترک بین انسان و دام و مسئله مهم بهداشتی و اقتصادی است که از طریق تماس مستقیم با حیوانات یا مصرف فرآورده های آلوده دامی به انسان منتقل می شود. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات درمانی رژیم های دارویی سیپروفلوکساسین - ریفامپین، سیپروفلوکساسین - داکسی سیکلین با داکسی سیکلین - ریفامپین در بیماران مبتلا به تب مالت حاد بوده است.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی روی بیماران با تشخیص نهایی تب مالت حاد مراجعه کننده به بیمارستان سینا و مطب متخصصین عفونی شهرستان همدان طی سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۱ انجام شد. در این مطالعه بیماران با علائم بالینی تب مالت به همراه سرولوژی رایت ۱/۸۰ یا بیشتر یا کومبس رایت ۱/۸۰ یا بیشتر و 2ME ۱/۴۰ یا بیشتر به عنوان بیمار مبتلا به تب مالت حاد تعریف گردید. بیماران مبتلا به اندوکاردیت بروسلائی، نورو بروسلوز، خانم حامله، بیماران با نارسایی کلیه یا کبدی و افراد زیر ۱۷ سال از مطالعه حذف شدند. بیماران به صورت تصادفی به سه گروه درمانی تقسیم شدند گروه اول (۶۱ نفر) رژیم داکسی سیکلین - ریفامپین (DR)، گروه دوم (۶۲ نفر) رژیم سیپروفلوکساسین - ریفامپین (CR)، گروه سوم (۵۵ نفر) رژیم سیپروفلوکساسین - داکسی سیکلین (CD) دریافت کردند. در هر سه گروه طول مدت درمان حداقل ۸ هفته بود. میزان بهبودی، شکست و عود در سه گروه با استفاده از آزمون دقیق فیشر و قبول مرز معنی داری روی $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: میزان پاسخ مناسب در رژیم DR ۹۶/۷٪، در رژیم CR ۹۵/۲٪ و در رژیم CD ۸۷/۳٪ بود که از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. میزان عود در رژیم DR ۷/۷٪، در رژیم CR ۸/۳٪، و در رژیم CD ۱۷/۵٪ بود. اختلاف میزان عود در سه گروه مورد مطالعه از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. رژیم CR سریع تر از دو رژیم دیگر تیترا 2ME را کاهش داد و DR در درجه دوم از آن قرار گرفت ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد. ۲۳ بیمار (۱۲/۹٪) دچار عوارض دارویی شدند که میزان عارضه دارویی در رژیم DR ۱۶/۳٪، در رژیم CR ۶/۵٪ و در رژیم CD ۱۶/۴٪ بود (NS).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این تحقیق رژیم داکسی سیکلین - ریفامپین به عنوان اولین رژیم دارویی توصیه می شود.

واژگان کلیدی: تب مالت، درمان، داکسی سیکلین، ریفامپین، سیپروفلوکساسین

دریافت مقاله: خرداد هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: شهریور هشتاد و چهار

* آدرس برای مکاتبه: همدان - خیابان میرزاده عشقی - بیمارستان سینا - بخش عفونی - شماره: ۲۵۲۰۷۷۳ - ۰۸۱۱

مقدمه

تلفات دامی فراوان و کاهش قابل توجه شیر می شود که خود بار سنگینی بر دوش اقتصاد کشورهای در حال توسعه تحمیل می کند. بیماری در انسان با ایجاد عوارض جسمی و روحی طولانی مدت می گردد می تواند باعث از دست رفتن ساعات کار

تب مالت بیماری مشترک بین انسان و دام است که از طریق مصرف فرآورده های لبنی آلوده به انسان منتقل می شود. این بیماری از جمله شایع ترین بیماریهای عفونی در ایران، خاورمیانه و نواحی وسیعی از جهان بوده و همه ساله باعث

فراوان و صرف هزینه‌های چشمگیر جهت تشخیص، درمان و بازتوانی گردد (۱،۲).

جنس بروسلا حاوی ۶ گونه *abortus, suis, melitensis, ovis, neotomea, canis* است که از میان آنها چهار گونه اول باعث آلودگی انسان می‌شوند (۳).

سالانه بیش از نیم میلیون مورد جدید بروسلوز از ۱۰۰ کشور جهان به سازمان بهداشت جهانی گزارش می‌شود (۴). بیماری گسترش جهانی دارد به خصوص در کشورهای مدیترانه‌ای (به ویژه اسپانیا و یونان)، کشورهای عربی، توابع هند و قسمت‌هایی از مکزیک و آمریکای مرکزی و جنوبی شایع است (۲).

میزان آلودگی به تب مالت در استانهای چهارمحال و بختیاری، مرکزی، لرستان و یزد ۳/۵ تا ۱۰/۵ در هزار و در فارس، باختران، همدان، مازندران، خراسان و آذربایجان شرقی ۱ تا ۳/۵ در هزار گزارش شده است (۳). آمار سالیانه بروسلوز انسانی در ایران با تغییراتی جزئی تا سال ۱۳۶۸ سیر صعودی و پس از آن سیر نزولی طی نموده است. با وجود این، نظر به این که سالیانه حدود ۵۰۰۰۰۰ مورد بروسلوز انسانی در سطح جهان به سازمان بهداشت جهانی گزارش می‌شود، آمار مربوط به ایران بیش از حد انتظار است. در سال ۱۳۷۴ تعداد مبتلایان به بروسلوز انسانی در ایران ۴۷۷۲۴ مورد گزارش شده است (۳).

با درمان ضد میکروبی بروسلوز علائم بیماری بهبود یافته، طول دوره بیماری کم شده و میزان شیوع عوارض که گاهی اوقات تهدیدگر حیات است نیز کاهش می‌یابد (۲). استفاده از یک دارو جهت درمان بروسلوز به علت شکست درمان، عود بیماری و مساله مقاومت دارویی معمول نمی‌باشد. میزان عود بیماری در رژیم تک دارویی بین ۵۰ - ۴۰٪ می‌باشد.

با توجه به اینکه سیپروفلوکساسین داروی باکتریسیدال و با نفوذ داخل سلولی خوب بوده و عوارض آن در افراد دارای سن بیش از ۱۷ سال محدود و فرم خوراکی آن نیز به خوبی تحمل می‌شود و با توجه به بروز بالای بروسلوز در همدان (۱۲۰-۱۰۰ نفر در هر صد هزار نفر)، بر آن شدیم که تحقیقی برای مقایسه اثر رژیم‌های سیپروفلوکساسین - ریفامپین (CR) و سیپروفلوکساسین - داکسی سیکلین (CD) با رژیم استاندارد داکسی سیکلین - ریفامپین (DR) به انجام رسانیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی و روی بیماران با تشخیص نهائی تب مالت حاد که به صورت بستری و سرپائی در خلال سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۷۹ در بیمارستان سینا و مطب متخصصین عفونی شهرستان همدان تحت درمان بودند، انجام شد. در این مطالعه بیماران با علائم بالینی تب مالت حاد مانند تب، تعریق، درد عضلانی و درد مفاصل (از شروع علائم تا ۳ ماه) به همراه تیتراژ سرمی رایب برابر یا بیش از ۱/۸۰ یا کومبس رایب برابر یا بیش از ۱/۸۰ و 2ME برابر یا بیش از ۱/۴۰ (براساس راهنمای کشوری مبارزه با تب مالت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مرکز مدیریت بیماریها در سال ۱۳۷۵) به عنوان بیمار مبتلا به بروسلوز حاد تعریف گردید. مبتلایان به مننژیت یا نوروبروسلوز، اندوکاردیت بروسلائی و نارسایی کلیوی یا کبدی و همچنین خانم‌های باردار، افراد زیر ۱۷ سال از مطالعه حذف شدند.

حجم نمونه با لحاظ نمودن خطای نوع اول معادل ۵٪ و خطای نوع دوم معادل ۲۰٪ و بر اساس نتایج مطالعات مشابه که میزان عود بیماری در دو روش داکسی سیکلین - ریفامپین تقریباً ۱۰٪ و سیپروفلوکساسین به تنهایی تقریباً ۳۰٪ بوده است، در هر گروه ۶۰ نفر برآورد گردید که در پایان مطالعه ۶۱ نفر در گروه DR، ۶۲ نفر در گروه CR و ۵۵ نفر در گروه CD (جمعاً ۱۷۸ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از اخذ شرح حال و انجام معاینه فیزیکی و ثبت نتایج آزمایشات بیماران به صورت تصادفی تحت درمان با یکی از سه رژیم درمانی الف - ب - ج، به شرح زیر، قرار گرفتند.

گروه الف (DR): داکسی سیکلین ۲۰۰ mg/day + ریفامپین ۱۵ mg/kg/day هر دو به صورت خوراکی

گروه ب (CR): سیپروفلوکساسین ۱۵ mg/kg/day منقسم ۲ بار در روز + ریفامپین ۱۵ mg/kg/day هر دو به صورت خوراکی

گروه ج (CD): سیپروفلوکساسین ۱۵ mg/kg/day منقسم ۲ بار در روز + داکسی سیکلین ۲۰۰ mg/day هر دو به صورت خوراکی در هر سه گروه طول مدت درمان حداقل ۸ هفته بود (براساس راهنمای کشوری مبارزه با تب مالت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مرکز مدیریت بیماریها در سال ۱۳۷۵). بیماران، ۲ هفته بعد از شروع درمان، پایان ماه اول، دوم و ششم درمان مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند تا شواهد شکست درمان، عوارض و عود بیماری بررسی شود. ضمناً در پایان

ماه‌های دوم و ششم درمان، تست 2ME نیز به عمل آمد. اطلاعات بدست آمده در هر جلسه با پرکردن پرسشنامه به صورت حضوری و معاینه کامل بیمار ثبت شد. در این مطالعه عدم بهبود علائم و نشانه‌های بیماری به رغم ۴ هفته تمديد درمان (در مجموع ۱۲ هفته) به عنوان شکست محسوب شد. عود بیماری به بازگشت علائم و نشانه‌های بالینی تب مالت به همراه افزایش تیتراژ 2ME با اختلاف حداقل دو برابر نسبت به 2ME پایان ماه دوم درمان و یا 2ME برابر یا بیش از ۱/۸۰ در پایان ماه ششم درمان تلقی شد. در صورتی که با دریافت رژیم دارویی مورد نظر حداکثر به صورت ۸ تا ۱۲ هفته علائم و نشانه‌های اولیه بیماری بر طرف شده بود پاسخ مناسب به درمان محسوب شد. داده‌ها با استفاده از آزمون فیشر مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۷۸ نفر بیمار تحت بررسی، ۱۰۵ بیمار مرد (۵۸/۹٪) و ۷۳ بیمار زن (۴۱/۱٪) بودند. میانگین سن بیماران گروه DR ۳۹/۶۷ سال، CR ۴۳/۶۶ سال و CD ۳۸/۴۱ سال بود (NS).

در گروه D.R ۵۹ نفر (۹۶/۷٪) پاسخ مناسب به درمان نشان دادند. در ۲ مورد (۳/۳٪) به رغم درمان ۱۲ هفته‌ای شکست درمان دیده شد. از بین ۵۹ نفر بالا ۵۴ نفر (۹۱/۶٪) طی ۸ هفته بهبودی کامل پیدا کردند ولی در ۵ مورد (۸/۴٪) درمان به مدت ۴ هفته دیگر تکرار شد. در گروه CR در ۵۹ نفر (۹۵/۲٪) پاسخ مناسب و ۲ نفر (۴/۸٪) شکست درمانی دیده شد. از بین ۵۹ نفر نیز، ۵۴ نفر (۹۱/۵٪) طی ۸ هفته بهبودی کامل داشتند ولی در ۵ مورد (۸/۵٪) نیاز به تکرار درمان به مدت ۴ هفته دیگر بود. در گروه CD در ۴۸ نفر (۸۷/۳٪) پاسخ مناسب و ۷ نفر (۱۲/۷٪) شکست درمانی دیده شد. از بین ۴۸ نفر نیز ۴۵ نفر (۹۳/۷٪) طی ۸ هفته کاملاً بهبود یافتند ولی در ۳ مورد (۶/۳٪) نیاز به تکرار درمان به مدت ۴ هفته دیگر بود. بر اساس آزمون فیشر، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تحت مطالعه از نظر پاسخ به درمان و میزان شکست و نیز زمان پاسخ دهی مشاهده نشد میزان عود در رژیم DR ۷/۷٪، در رژیم CR ۸/۳٪، و در رژیم CD ۱۷/۵٪ بود (NS).

تیتراژ تست 2ME در رژیم CR سریع‌تر از دو رژیم دیگر کاهش یافت ولی چنین سرعتی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان عارضه دارویی در رژیم DR ۱۶/۳٪، در رژیم CR ۶/۵٪ و در رژیم CD ۱۶/۴٪ بود (NS). چنین عوارضی در هیچ مورد منجر به قطع دارو نشد. در گروه D.R در ابتدا ۳۶ بیمار (۵۷/۱٪) تب دار بودند که تب تمامی بیماران در هفته دوم درمان قطع شد. در گروه C.R ۲۲ نفر (۳۵/۵٪) تب‌دار بودند که تب ۲۱ نفر (۹۵/۴٪) در هفته دوم قطع شد ولی تب ۱ نفر (۴/۶٪) همچنان تا پایان ماه دوم درمان ادامه یافت و منجر به تمديد دوره درمان از ۸ هفته به ۱۲ هفته شد و پس از آن تب بیمار قطع گردید. در گروه CD نیز ۲۰ نفر (۳۵/۷٪) تب‌دار بودند که در ۲ مورد (۱۰٪) تب در هفته اول درمان قطع شد و در ۱۸ مورد باقیمانده (۹۰٪) نیز تب در هفته دوم درمان برطرف گردید.

بحث

از مجموع ۱۷۸ نفر بیمار تحت بررسی، ۱۰۵ بیمار مرد (۵۸/۹٪) و ۷۳ بیمار زن (۴۱/۱٪) بودند. در کشورهای پیشرفته نسبت ابتلا مردان به زنان در حدود ۵/۱ تا ۶/۱ ذکر شده است (۲) اما در مطالعه ما این نسبت برابر ۱/۴۳ بوده است. در مطالعه‌ای که توسط خلیلیان و رستمی کیا در بیمارستان سینا همدان در سال ۸۰ - ۱۳۷۸ به عمل آمده نیز نسبت مرد به زن تقریباً برابر بوده است (۵). همین طور در مطالعه حدادی در تهران در سال ۷۵ - ۱۳۷۳ (۶) و فرشادی در همدان در ۱۳۷۴ (۷) شیوع ابتلا زنان به بروسوز در کشور ما بیش از میزان اعلام شده در کتب مرجع گزارش شده است. شاید این عدم تطابق در کشور ما به جهت میزان بالای مصرف لبنیات غیر پاستوریزه و نیز کار کردن زنان روستائی همراه مردان در امور دامپروری و کشاورزی باشد.

میزان پاسخ مناسب در رژیم DR ۹۶/۷٪، در رژیم CR ۹۵/۲٪ و در رژیم CD ۸۷/۳٪ بوده است که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نبود. در مطالعه انجام شده توسط خلیلیان و رستمی کیا در همدان میزان بهبودی در رژیم D.R ۸۸/۲٪ بوده که ۶۱/۹٪ طی ۸ هفته اول و ۳۸/۱٪ در مدت ۱۲ هفته رخ داده است و ۱۱/۸٪ نیز شکست درمان گزارش شده است (۵). همین

طور در مطالعه انجام شده در اسپانیا در سال ۱۹۹۵ (۸) میزان شکست درمان با رژیم D.R ۸٪ بوده است.

در مطالعه انجام شده در آنکارای ترکیه در سال ۱۹۹۳ از مجموع ۳۱ بیمار تحت درمان با اوفلوکساسین - ریفامپین، در یک مورد منجر به شکست درمان شده است و از مجموع ۳۰ بیمار تحت درمان با DR نیز هیچ مورد شکستی مشاهده نشده و چنین نتیجه‌گیری شده است که ترکیب اوفلوکساسین - ریفامپین برای مدت ۶ هفته به همان اندازه تجویز D.R برای مدت ۶ هفته مؤثر می‌باشد (۹).

در مطالعه دیگر در ترکیه در سال ۱۹۹۹، ۲۰ نفر تحت درمان ۴۵ روزه با DR و ۲۰ نفر تحت درمان ۳۰ روزه با C.R قرار گرفتند در این مطالعه رژیم C.R اثر بخشی معادل با رژیم استاندارد D.R داشته است مضاف بر اینکه مزیت دوره درمان کوتاه‌تر را نیز داشته است (۱۰).

مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ در آمریکا شواهد قوی مبنی بر تداخل دارویی که نیاز به تعدیل دوز را در مصرف همزمان سیپروفلوکساسین و ریفامپین مطرح کند، وجود نداشت (۱۱).

در یک بررسی نیز تک درمانی با اوفلوکساسین با ۶٪ عدم موفقیت همراه بوده است (۳). لذا چنین بر می‌آید که درمان ترکیبی فلوروکینولونها با نتایج بهتری همراه باشد.

یکی از علایم مهم در بیماران مبتلا به بروسلوز که بر اساس وجود و یا برطرف شدن آن پس از شروع درمان، میتوان میزان اثر بخشی رژیم دارویی را بررسی نمود، تب بیمار می‌باشد. در مطالعه به عمل آمده در کشور ترکیه در سال ۱۹۹۹، میانگین روزهای قطع تب و علایم در گروه C.R کمتر از D.R بوده است به طوریکه در گروه CR $2/78 \pm 1/03$ و در گروه DR $3/85 \pm 1/98$ با $p=0/044$ بوده است که با نتیجه بدست آمده از مطالعه ما متفاوت می‌باشد (۱۰). در مطالعه انجام شده توسط رستمی کیا و خلیلان در ۶۸٪ موارد تا پایان هفته دوم و در ۹۵٪ موارد تا پایان هفته سوم درمان با DR تب بیماران قطع شده بود و در ۵٪ موارد همچنان تب طی هفته چهارم پا برجا بوده است. در مطالعه انجام شده توسط فرشادی نیز تب $6/45$ بیماران در پایان هفته اول $67/74$ ٪ موارد تا پایان هفته دوم و $96/77$ ٪ موارد تا پایان هفته سوم برطرف شده است. وجه تشابه نتایج ما با این مطالعات این است که تب در بیشتر بیماران طی هفته دوم درمان قطع شده است.

در این مطالعه مجموعاً ۱۲ مورد عود داشتیم که در گروه DR ۲ مورد ($7/7$ ٪)، در گروه CR ۳ مورد ($8/3$ ٪) و در گروه CD ۷ مورد ($17/5$ ٪) بود. در مطالعه‌ای که در کشور ترکیه در سال ۱۹۹۹ به عمل آمد، در مدت یکسال پیگیری بیماران، ۳ مورد عود در گروه C.R (15 ٪) و ۲ مورد عود در گروه D.R (10 ٪) مشاهده شد که اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای را بین دو گروه نشان نداد. نتایج حاصل از مطالعه ما نیز با این یافته تطابق دارد (۱۰). میزان عود بیماری با رژیم D.R در مطالعه فرشادی $7/8$ ٪ و در مطالعه رستمی کیا و خلیلان $9/3$ ٪ بوده است که به نتیجه بدست آمده در مطالعه ما نیز نزدیک می‌باشد. در مطالعه انجام شده در سال ۱۹۹۰ سیپروفلوکساسین به تنهایی با رژیم استاندارد D.R در طی یک دوره ۴۲ روزه در درمان عفونت حاد با بروسلا می تنسیس مقایسه شد. در این مطالعه از بین ۶ بیمار تحت درمان با سیپروفلوکساسین، ۵ مورد پس از توقف درمان دچار عود شدند در حالی که هیچ عودی با رژیم DR مشاهده نشد و می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تک درمانی با سیپروفلوکساسین با میزان عود بالایی همراه می‌باشد (۱۲). در مطالعه انجام شده در ترکیه در سال ۱۹۹۳ از مجموع ۳۱ بیمار تحت درمان با اوفلوکساسین - ریفامپین یک مورد و در ۳۰ بیمار تحت درمان با DR نیز یک مورد عود مشاهده شد ($3/3$ ٪ در DR و $3/2$ ٪ در اوفلوکساسین - ریفامپین) که تفاوت معنی‌داری نداشته است (۹). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۲ در ایالت متحده به عمل آمده است از ۱۵ بیماری که پاسخ مناسب به درمان داشتند، ۴ مورد در طی ۱۰۴ هفته پیگیری دچار عود شدند یا در عرض ۳۲-۸ هفته بعد از تکمیل دوره درمان دچار عفونت مجدد (Reinfection) شدند و چنین نتیجه‌گیری شده است که درمان با سیپروفلوکساسین به تنهایی هر چند برای رفع علایم حاد مؤثر است اما با میزان بالای عود همراه می‌باشد و باید همراه داروهای دیگر داده شود (۱۳). در مطالعه دیگری تک درمانی با سیپروفلوکساسین با یک مورد عود (7 ٪) در بین ۱۴ بیمار همراه بوده است، و در بررسی بیشتر، ۵ مورد عود بیماری از ۶ بیمار درمان شده با این دارو در خلال یک ماه بعد از قطع درمان مشاهده شده است (۳). در بررسی دیگری اثر تک درمانی با اوفلوکساسین جهت درمان بروسلوز حاد مورد بررسی قرار گرفته در ۱۲ بیمار پاسخ اولیه بسیار مطلوب بوده و به طور

متوسط تا ۹ ماه بعد از درمان هیچ گونه عودی مشاهده نشد در بررسی‌های بعدی با درمان ۲۱ بیمار و طی دوره متوسط ۹ ماه بعد از درمان، میزان عود ۱۵٪ تعیین شد اکثر این بیماران به مدت ۴ هفته اوفلوکساسین به میزان ۴۰۰ mg روزانه دریافت نمودند. در بررسی دیگری با همان دارو ۳۹٪ عود گزارش شد(۳).

اطلاعات در دسترس حاکی از آن است که در بیماران مبتلا به بروسلوز حتی پس از درمان با آنتی بیوتیک مناسب به طور متوسط تا ۱۰٪ موارد عود بیماری مشاهده می‌شود که احتمالاً به دلیل وضعیت داخل سلولی ارگانیزم می‌باشد که آن را از برخی آنتی بیوتیکها و مکانیسم‌های ایمنی میزبان مصون می‌کند(۴) ولی به هر حال برای توجیه میزان بالای عود در رژیم C.D بررسی‌های بیشتری ضروری به نظر می‌رسد.

تست 2ME در رژیم CR سریع‌تر از دو رژیم دیگر منفی شد. در مطالعه رستمی کیا و خلیلیان در گروه D.R ۳۹/۱٪ بیماران در پایان ماه دوم درمان و ۴۰/۹٪ در پایان ماه ششم درمان تست 2ME منفی پیدا کردند که به نتایج حاصل از مطالعه ما نزدیک می‌باشد(۵). در مطالعه فرشادی نیز در رژیم D.R تست ۸۵/۱۱٪ بیماران در پایان ماه ششم درمان منفی بوده است که این میزان نیز به ۷۷٪ بدست آمده در مطالعه ما نزدیک می‌باشد(۷).

عارضه دارویی (تهوع و استفراغ، درد شکم و...) از دیگر مسایل مهمی است که در مقایسه رژیم‌های درمانی باید مورد توجه قرار گیرد. میزان عارضه دارویی مشاهده شده در این مطالعه در مجموع ۲۳ مورد (۱۲/۹٪) بوده است که ۱۰ مورد (۱۶/۳٪) مربوط به D.R و ۴ مورد (۶/۵٪) مربوط به C.R و ۹ مورد (۱۶/۴٪) مربوط به CD بوده است. در مطالعه رستمی کیا و

خلیلیان ۴ مورد عارضه دارویی (۳/۶٪) با رژیم D.R مشاهده شد(۵). در بررسی فرشادی نیز میزان عارضه دارویی گزارش شده با DR ۲/۱۲٪ بوده است(۷). در مطالعه به عمل آمده در سال ۱۹۹۳ در کشور ترکیه از ۳۱ بیمار تحت درمان با اوفلوکساسین - ریفامپین و ۳۰ بیمار تحت درمان با D.R ۹ نفر در هر گروه دچار عارضه دارویی شدند. ناراحتی معده شایع‌ترین عارضه مشاهده شده بود که در ۱۳ مورد (۴۳/۳٪) از بیمارانی که CD دریافت می‌کردند مشاهده شد در حالی که تنها ۲ بیمار (۶/۵٪) تحت درمان با اوفلوکساسین - ریفامپین از تحرک معده رنج می‌بردند(۹).

در مطالعه دیگر در ترکیه در بین سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ انجام شد. دو گروه بیمار مبتلا به بروسلوز مورد مقایسه قرار گرفتند، گروه اول(۱۴ نفر) تحت درمان با داکسی سیکلین همراه با ریفامپین و گروه دوم (۱۵ نفر) تحت درمان با اوفلوکساسین به همراه ریفامپین بودند. در هر دو گروه طی بررسی دو مورد عود مشاهده شد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نبود(۱۴).

نتیجه گیری

بنابر یافته‌های این بررسی سه گروه درمانی مورد مطالعه از نظر ایجاد پاسخ درمانی، شکست و سیر کلی علائم تفاوت چندانی با یکدیگر نداشتند. ولی با توجه به این که رژیم CR تیترا 2ME را سریع‌تر کاهش می‌دهد و میزان عوارض آن نیز نسبت به دو رژیم دیگر کمتر است رژیم مناسبی به نظر می‌رسد و رژیم C.D با توجه به احتمال بالاتر عود و شیوع بیشتر عوارض بهتر است با احتیاط بیشتری مورد استفاده قرار گیرد.

REFERENCES

1. Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005; Vlo 1 : 914-917.
2. Mandell G; Beenet J; Dolin R. Principles & Practice of Infectious Diseases 5th ed. Vol 2. New York: churchill Livingstone, 2000: 2186-2191.

(۳) ثمر گیتی، نعمتی پور ابراهیم، ذوقی اسماعیل. بروسلوز انسان و ویژگیهای آن در ایران. تهران: اداره چاپ و انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۵.

4. Goldman L; Bennett-J; Drazen J. Cecil Textbook of medicine 21st ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2000 ; Vol 3: 1717-1719.

۵) رستمی کیا، علیرضا، خلیلیان- فاطمه السادات. رنجبر - میترا: بررسی مقایسه رژیم های داروئی داکسی سیکلین - ریفامپین - آمیکاسین ۷ روزه با داکسی سیکلین - ریفامپین در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز، پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۱۳۸۱.

۶) حدادی - آذر، بررسی پاسخ رژیم های درمانی مختلف بروسلوز در بیماران مبتلا به بروسلوز در مجتمع بیمارستان امام خمینی تهران ۷۵-۱۳۷۳. پایان نامه جهت اخذ درجه تخصصی در رشته عفونی. دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۷۶.

۷) فرشادی - مزده. هاشمی - سید حمید: مقایسه رژیم های داروئی داکسی سیکلین - استرپتومایسین با داکسی سیکلین - ریفامپین در درمان بروسلوز. پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۱۳۷۴.

8) Pechere-jc. Quinolones in intracellular infections. *Drugs*. 1993; 45 supp I 3.29-36.

9) Akova-m; uzun-o; Akalin-HE; Heyran-M; Unal-s; Gur-D.

Quinolones in the Treatment of human brucellosis: Comparative Trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrobial agents chemotherapy*. 1993 sep; 37(9): 1813-4.

10) Agalar C; Usubutun S; Turkyilmaz R. Ciprofloxacin- rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the Treatment of Brucellosis. *Eur j clin Microbiol Infect Dis*. 1999 Aug; 18 (8): 535-38.

11) Temple ME, Nahata MC. Interaction between ciprofloxacin and rifampin. *Ann pharm cother* 1999 juL-Aug; 33(7-8):868-70

12) Lang R.; Raz R. ; Sacks T.; Shapiro M : Failure of prolonged Treatment with ciprofloxacin in acute infections due to Brucella Melitensis. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 1990 Dec; 26 (6): 841-46.

13) Al-sibia-MB; Halim-MA; el-shaker-MM; khan-BA ,et al: Efficacy of ciprofloxacin for Treatment of Brucella melitensis infections. *Antimicrob Agents chemother*. 1992. Jan; 36(1): 150-52.

14. Karabay O., Sencan I., Kayas D. , Sahin I: ofloxacin plus Rifampicin versus Doxycycline plus Rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *BMC infectious Diseases* 2004.4:18.