



## مقایسه‌ی اثر بخشی رژیم سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین با

### رژیم ریفامپین و داکسی‌سیکلین در عود تب مالت

حسین سرمیدیان<sup>۱</sup>، فرشیده دیدگر<sup>۱ و ۲\*</sup>، رضا قاسمی خواه<sup>۳ و ۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات سل و عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

<sup>۳</sup> گروه انگل‌شناسی و فارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

(دریافت مقاله: ۹۱/۵/۱۱ - پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۲۲)

#### چکیده

زمینه تب مالت یکی از مهم‌ترین مسایل بهداشتی جهان است که شیوع آن در بسیاری از کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است. این بیماری تظاهرات بسیار متنوعی را ایجاد می‌کند و اثر واضحی بر نیروی کار انسانی دارد. تب مالت از بیماری‌های آندمیک ایران می‌باشد. درمان ترکیبی در تب مالت منجر به بهبود علائم و کوتاه شدن دوره‌ی علامت‌دار بیماری شده، میزان عود و مقاومت دارویی را کاهش می‌دهد. با توجه به استفاده از ریفامپین در درمان سل و ضرورت درمان آلترناتیو در مناطق آندمیک سل و تب مالت در این مطالعه، ریفامپین داکسی‌سیکلین را با رژیم سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین در عود تب مالت مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی است که در آن ۹۰ بیمار تب مالت بالای ۱۷ سال بر اساس معیارهای ورود به مطالعه، در سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۴ در دو درمانگاه بیماری‌های عفونی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک بررسی شدند. بیماران به‌طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. بیماران در گروه DR، رژیم درمانی داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و ریفامپین ۳۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۸ هفته و در گروه CD، داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۸ هفته دریافت کردند. بیماران از نظر بهبود علائم، عوارض دارویی و یافته‌های آزمایشگاهی در طی دوره‌ی درمان و تا ۶ ماه بعد بررسی شدند.

یافته‌ها: در این بررسی به‌طور کلی میزان عود در ۲ گروه درمانی مشابه بود. در گروه DR در ۴/۵ درصد و در گروه CD ۳/۲ درصد بیماران عود داشتند که اختلاف معنی‌داری در نتایج درمانی وجود نداشت (P=۰/۱۶۸). عوارض دارویی در هر دو گروه خفیف و اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت و در هیچ‌کدام از دو گروه منجر به قطع درمان نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان عود یکسان دو رژیم DR و CD در درمان تب مالت و همچنین استفاده از ریفامپین در مناطق با شیوع بالای سل، رژیم سیپروفلوکساسین - داکسی‌سیکلین به‌عنوان یک رژیم مناسب توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: داکسی‌سیکلین، ریفامپین، سیپروفلوکساسین، عود تب مالت

\*اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، بیمارستان ولی عصر (عج)

## مقدمه

تب مالت یک بیماری عفونی سیستمیک با درگیری ارگان‌های مختلف است و یکی از مهم‌ترین مسایل بهداشتی جهان به‌شمار می‌رود (۱).

این عفونت مربوط به حیوانات اهلی و وحشی است که قابل انتقال به انسان‌ها می‌باشد (۲). این بیماری در اغلب نقاط دنیا به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه از لحاظ تأثیر در وضعیت بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی جامعه دارای اهمیت زیادی می‌باشد و خصوصاً در مناطقی از مدیترانه از جمله ایران، ترکیه، شبه جزیره عربستان و قسمت‌هایی از آمریکای مرکزی و جنوبی شایع است (۳).

بنابر گزارش اخیر WHO فراوانی تب مالت انسانی و حیوانی در دو دهه در حوزه دریایی مدیترانه و کشورهای خاورمیانه، غرب آسیا، بخش‌هایی از آمریکای جنوبی و آفریقا گسترش یافته است. به گونه‌ای که سالانه حدود ۵۰۰/۰۰۰ مورد تب مالت انسانی در سطح جهان به سازمان جهانی بهداشت گزارش می‌شود (۴). بیماری در ایران آندمیک بوده، شیوع آن ۲۲۵ درصد هزار ذکر شده است (۵). اکثر موارد بروسلوز انسانی در نتیجه بروسلاملی تنسیس اتفاق می‌افتد که مهاجم‌ترین و بیماری‌زاترین گونه بروسلوز می‌باشد (۶). استان مرکزی نیز از استان‌های با شیوع بالای آلودگی محسوب می‌شود (۷).

این بیماری عفونت سیستمیک است که ممکن است بسیاری از ارگان‌ها را مبتلا کند. بروسلا عامل بیماری‌زای داخل سلولی اختیاری با قابلیت بقا و تکثیر در درون سلول‌های فاگوسیت میزبان می‌باشد. موضع‌گیری بروسلا در داخل سلول‌های رتیکیلواندوتلیال موجب مشکلات درمانی می‌شود. در صورت درمان مناسب بیشتر بیماران در عرض چند

هفته تا چند ماه بهبود می‌یابند، هرچند در درصدی از بیماران ممکن است علائم بالینی دیرتر برطرف شود. تعدادی از بیماران نیز دچار حملات مکرر بیماری و عود می‌شوند که علت آن غالباً مدت درمان ناکافی و یا انتخاب نادرست رژیم درمانی است (۳).

درمان ترکیبی تب مالت منجر به بهبود علائم، کوتاه شدن دوره‌ی علامت‌دار بیماری و کاهش موربیدیتی می‌شود؛ ولی درمان تک دارویی همراه با عود بیشتر و میزان بالاتری از مقاومت دارویی است. ترکیبات دارویی مختلف در درمان تب مالت بررسی شده‌اند (۳).

بهترین رژیم برای درمان تب مالت مشخص نشده است (۸-۱۱). برای چندین سال درمان استاندارد برای تب مالت درمان ترکیبی با استرپتومایسین به‌علاوه تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین بوده است (۳).

در سال ۱۹۸۶ WHO استفاده از دوره‌ی ۶ هفته‌ای داکسی‌سیکلین و ریفامپین را برای درمان تب مالت انسانی توصیه کرد. چند مطالعه میزان عود را بین ۱۴ تا ۱۷ درصد برای این رژیم گزارش کردند. آندمیک بودن ایران از نظر بیماری تب مالت و لزوم استفاده از رژیم‌های آلترناتیو در مواردی چون آلرژی، هپاتیت دارویی در اثر مصرف ریفامپین و عدم دسترسی یا کمبود دارو، ضرورت استفاده از داروهای دیگر را می‌طلبد. همچنین در بسیاری از مناطق دنیا مثل کشورهای مدیترانه‌ای بروسلوز و سل شیوع بالایی دارند و به‌عنوان یک مشکل بهداشتی مطرح می‌باشند.

با توجه به اینکه ریفامپین از پایه‌های اصلی درمان سل که یکی دیگر از بیماری‌های عفونی آندمیک است، محسوب می‌گردد، مصرف نادرست و نامحدود ریفامپین می‌تواند باعث ایجاد مقاومت نسبت به این داروی اساسی در بیماران مبتلا به سل گردد. در نتیجه

غیرپاستوریزه) و آزمایشگاهی (رایت  $\leq 1/160$  و  $2ME \leq 1/80$ ) تشخیص داده شده، وارد بررسی شدند. وجود کشت خون یا نمونه‌ی بافتی مثبت برای بروسلا و افزایش چهار برابر تیترا رایت به فاصله‌ی ۲ هفته همراه با علائم بالینی تب مالت معیارهای دیگر ورود به مطالعه بودند.

#### معیارهای عدم ورود به مطالعه (Negative Inclusion Criteria)

بارداری، سن کمتر از ۱۷ سال، اندوکاردیت، مننژیت، اسپوندیلیت، ازوفازیت، مصرف کنتراستپتو خوراکی (OCP)<sup>۱</sup>، مصرف فنی توئین، سابقه‌ی قبلی تب مالت (عود)، مصرف آنتی‌بیوتیک بیش از ۷ روز قبل از مراجعه، حال عمومی بد به‌طوری‌که بیمار قادر به مصرف خوراکی داروها نباشد.

#### معیارهای خروج از مطالعه (Exclusive Criteria)

بیمارانی که به‌دلیل ایجاد عوارض نمی‌توانستند درمان را ادامه دهند یا تمایل به ادامه‌ی شرکت در طرح نداشتند، از مطالعه خارج شدند. به تمام بیماران در مورد بیماری و عوارض آن، دوره‌ی درمان و عوارض داروها توضیح داده شد. پرسشنامه برای کلیه‌ی بیماران شرکت کننده در طرح توسط متخصصین عفونی تکمیل شد. بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و در شروع برای تعیین اولیه گروه A یا B قرعه‌کشی صورت گرفت. این مطالعه به صورت سه سوکور بوده به‌طوری‌که بیماران در دو گروه A و B قرار گرفتند فرد تجویز کننده (پزشک معالج)، بیمار و فرد ارزیابی کننده مطالعه اطلاعی از افراد حاضر در هیچ یک از دو گروه نداشتند. در یک گروه ترکیب سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم

وجود درمان آلترناتیو در مناطق آندمیک سل و تب مالت ضروری به‌نظر می‌رسد (۱، ۴ و ۶).

سیپروفلوکساسین می‌تواند به‌عنوان درمان آلترناتیو تب مالت در نظر گرفته شود، در مطالعه‌ی مالونی (Maloney) و همکاران فلوروکینولون‌ها در درمان بروسلاز به‌صورت تک دارویی عود بالایی داشته و افزودن فلوروکینولون‌ها به داکسی‌سیکلین نتایج بهتر از رژیم استاندارد داکسی‌سیکلین - ریفامپین ندارد ولی در مناطقی که مقاومت به ریفامپین بالاست ترجیح داده می‌شود (۱۲). در چند بررسی دیگر سیپروفلوکساسین از نظر بالینی مؤثر و به‌عنوان درمان آلترناتیو تب مالت توصیه شده است (۱۹-۱۷).

در این مطالعه کارآزمایی بالینی [Randomized Clinical Trial (RCT)] رژیم ریفامپین و داکسی‌سیکلین با رژیم سیپروفلوکساسین و داکسی‌سیکلین در عود تب مالت مقایسه گردید.

#### مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی سه سوکور بود که با شماره‌ی کد IRCT2012080310482N1 ثبت گردید.

جامعه‌ی پژوهش ۹۰ نفر از بیماران مبتلا به تب مالت با سن بیشتر از ۱۷ سال مراجعه کننده به کلینیک‌های عفونی شهرستان اراک از سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۷ بودند.

همه مراجعه‌کنندگان توسط متخصصین عفونی ویزیت شدند و بیمارانی که مایل به شرکت در مطالعه و دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، انتخاب گردیدند. بیماران بر اساس علائم بالینی (۲ مورد از ۵ مورد زیر: تب، تعریق، میالژی، آرترالژی، ضعف و بی‌حالی که واضحاً با بیماری دیگری مطابقت نکند) و اپیدمیولوژی (تماس با دام یا فراورده‌های دامی

<sup>1</sup> Oral contraceptive pill

شدند. شکست درمان (Therapeutic Failure) با تداوم علائم و نشانه‌های بیماری در انتهای درمان تعریف شد. در تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار SPSS (USA, Chicago, SPSS Inc, ۲۰۱۰) ویرایش ۱۶ که در آمار توصیفی از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین، انحراف معیار، درصد فراوانی و غیره) و در آمار تحلیلی شامل آزمون‌های Mann Whitney T- test، Chi-Square استفاده شد و جهت تعیین شدت ارتباط خطر نسبی از (Relative Risk) استفاده گردید.

### یافته‌ها

از ۹۰ بیماری که در این مطالعه شرکت کردند، ۱۰ نفر به علت عدم پیگیری بیماری از مطالعه حذف شدند (۶ نفر از گروه A و ۴ نفر از گروه B) از ۸۰ بیمار باقی‌مانده ۲۰ نفر زن (۲۵ درصد) بودند. در ۲ گروه از نظر جنس تفاوت آماری معناداری وجود نداشت ( $P=0.362$ ) (جدول ۱).

متوسط سن بیماران ۳۶/۹ بود (حداقل سن ۱۷ سال و حداکثر سن ۷۲ سال). میانگین سنی بیماران در گروه A ۳۸/۶۲ سال و در گروه B ۳۵/۶۴ سال بود ( $P=0.700$ ) (جدول ۱).

با توجه به معیارهای مطالعه میزان عود در دو گروه مقایسه شد، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. ( $P=0.168$ ) (جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه‌ی دموگرافیک و اثربخشی دو رژیم درمانی

P.value	گروه B (DR)	گروه A (CD)	
۰/۳۶	۷۱/۱٪	۸۰٪	جنسیت (مرد)
۰/۷۰۰	۳۵/۶±۱۶/۴	۳۸/۶±۱۶/۷	میانگین سنی (سال)
۰/۱۶۸	۴/۵٪	۳/۲٪	عود
۰/۷۰۷	۱۱/۱٪	۸/۶٪	عوارض دارویی

DR: Doxycycline- Rifampin, CD: Ciprofloxacin, Doxycycline

۲ بار در روز و در گروه دیگر ترکیب ریفامپین ۳۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز قرار گرفت و با قرار دادن داروهای سیپروفلوکساسین و ریفامپین در پوکه‌های کپسول‌های همسان و با افزودن رنگ بی‌اثر قرمز (یکی از سه رنگ بی‌ضرر مورد استفاده در داروسازی که ایجاد رنگ قرمز در ادرار می‌کند) در کپسول محتوی سیپروفلوکساسین هم‌سانی دو گروه را به حداکثر رساندیم داروها کدگذاری شدند و در داروخانه‌ای که هر دو کلینیک عفونی به آن دسترسی داشتند به صورت رایگان در اختیار بیماران قرار گرفتند.

برای جلوگیری از خروج بیماران از مطالعه، محل سکونت و شماره‌ی تلفن آن‌ها ثبت شد و بیماران پیگیری شدند. سپس هر دو گروه به مدت ۸ هفته درمان شدند. بیماران در طی درمان از نظر ایجاد عوارض دارویی، عدم تحمل یا مصرف دارو و بروز علائم جدید پیگیری شدند و در پایان ماه دوم تمام بیماران از نظر وجود علائم و نشانه‌ها و نتایج آزمایشگاهی بررسی شدند. اگر بهبودی در این مرحله به وجود آمده بود، درمان قطع شد ولی اگر علائم و نشانه‌ها باقی مانده بود همان رژیم درمانی به مدت چهار هفته دیگر ادامه یافت.

در ماه سوم اگر بیمار بهبودی کامل کسب کرده بود، درمان قطع شد و پیگیری ۹ ماهه و یکساله انجام شد و اگر علائم و نشانه‌ها در هفته‌ی دوازدهم ادامه داشتند، بیمار به عنوان یک مورد شکست درمان در نظر گرفته شد. تست رایت و ۲ME برای همه‌ی بیماران در شروع مطالعه و در انتهای ماه‌های دوم، ششم و نهم و دوازدهم انجام شد. عود (Relapse) به مواردی اطلاق شد که علائم بالینی پس از بهبود مجدداً بروز کرد یا تیترا کاهش یافته رایت و ۲ME مجدداً افزایش یافت. موارد عود، درمان مجدد شدند و فقط از نظر آماری در طرح ثبت

استاندارد داکسی‌سیکلین - ریفامپین نداشته ولی در مناطقی که مقاومت به ریفامپین بالاست ترجیح داده شده است (۱۲).

در مطالعه‌ی روت لانگا (Ruth langa) تأثیر سیپروفلوکساسین با رژیم استاندارد ریفامپین داکسی‌سیکلین در درمان عفونت حاد بروسلا ملی تنسیس مقایسه شد. عود پس از قطع درمان در تعدادی از بیماران دریافت کننده سیپروفلوکساسین ایجاد شد ولی هیچ عودی در رژیم استاندارد مشاهده نشد (۱۳). این نتایج برخلاف مطالعه‌ی پیش رو می‌باشد. در یک مطالعه‌ی متآنالیز که در سال ۲۰۰۸ انجام شد، ۳۰۰ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در درمان بروسلاز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۱۴).

۵ مطالعه به مقایسه ریفامپین - کینولون با داکسی‌سیکلین - ریفامپین پرداخته بود. در این مطالعات اثربخشی کینولون به‌همراه ریفامپین در درمان بروسلاز به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از رژیم داکسی‌سیکلین و ریفامپین یا استرپتومایسین بود (۱۴). در مطالعه‌ی کارابای (Karabay) نتایج نشان داد که دوره‌ی درمان و مدت زمان تب در گروه تحت درمان با افلوکساسین - ریفامپین به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروه داکسی‌سیکلین - ریفامپین بود ولی به جهت قیمت بالای افلوکساسین و همچنین اثرات مشابه درمانی، عوارض جانبی و میزان عود همچنان توصیه به استفاده از رژیم درمانی داکسی‌سیکلین - ریفامپین می‌شود (۱۵).

در مطالعه‌ی آلپ (Alp) و همکاران در سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۴ رژیم داکسی‌سیکلین و استرپتومایسین با سیپروفلوکساسین - ریفامپین در بروسلاز نخاعی از نظر میزان اثر دارویی و عوارض جانبی مقایسه شد و توصیه شد که رژیم

مقایسه‌ی مدت درمان در دو گروه به تفکیک در جدول ۲ مشاهده می‌شود ( $P=0/994$ ). عوارض دارویی در گروه CD در ۸/۶ درصد بیماران شامل عوارض گوارشی خفیف و استفراغ و در گروه DR در ۱۱/۱ درصد بیماران و شامل عوارض گوارشی و ۱ مورد عارضه‌ی پوستی بود ( $P=0/707$ ). در هیچ‌کدام از موارد عوارض دارویی شدید که منجر به قطع درمان شود، وجود نداشت.

جدول ۲) درصد فراوانی مدت زمان درمان در ۲ گروه

گروه	۲ ماه	۳ ماه	بیشتر از ۳ ماه	جمع کل
CD	۶۴/۷٪	۲۰/۶٪	۱۴/۷٪	۱۰۰٪
DR	۶۴/۴٪	۲۰٪	۱۵/۶٪	۱۰۰٪
جمع	۱۵/۲٪	۲۰/۳٪	۶۴/۶٪	۱۰۰٪

## بحث

در این مطالعه عود رژیم درمانی جدید سیپروفلوکساسین - داکسی‌سیکلین را با رژیم توصیه شده توسط WHO، ریفامپین - داکسی‌سیکلین مقایسه شد. این گروه از نظر سنی و جنسی همسان بودند. در این مطالعه میزان عود در گروه DR قابل مقایسه با گروه CD بود. ۴/۵ درصد گروه DR و ۳/۲ درصد در گروه CD ( $P=0/168$ ).

در مطالعه‌ی کنونی میزان عود در گروه DR کمتر از مطالعات دیگر بوده و رژیم CD نیز میزان عود کم و قابل مقایسه با رژیم DR داشته است. بررسی‌های مختلف بر روی میزان عود بروسلاز پس دوره‌ی درمان کامل رژیم‌های مختلف انجام شده و نتایج متفاوت گزارش شده است.

در مطالعه‌ی مالونی، کینولون‌ها در درمان تب مالت به‌صورت تک دارویی عود بالایی داشته و افزودن فلوروکینولون‌ها به داکسی‌سیکلین نتایج بهتر از رژیم

در مطالعه‌ی بایندیر (Bayindir) و همکاران بر روی بیماران مبتلا به اسپوندیلیت مقایسه ۵ رژیم درمانی استرپتومایسین-تتراسیکلین (ST)<sup>۲</sup>، استرپتومایسین-داکسی‌سیکلین (SD)<sup>۳</sup>، داکسی‌سیکلین-ریفامپین (DR)<sup>۴</sup>، افلوکساسین-ریفامپین (OR)<sup>۵</sup> و استرپتومایسین-داکسی‌سیکلین-ریفامپین (SDR)<sup>۶</sup> نشان داد که بیشترین پاسخ به درمان در گروه SDR می‌باشد و توصیه به درمان با داکسی‌سیکلین، استرپتومایسین و ریفامپین جهت درمان و جلوگیری از عود اسپوندیلیت بروسلائی شد (۲۲). محدودیت این درمان در خانم‌های باردار و سنین بالاست، که عوارض داروها بیشتر نمایان می‌گردد.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه تفاوت معنی‌داری در عود و عوارض دارویی در رژیم درمانی داکسی‌سیکلین-ریفامپین در مقایسه با داکسی‌سیکلین-سیپروفلوکساسین مشاهده نمی‌شود و با توجه به ضرورت استفاده از ریفامپین در مناطق با شیوع بالای سل، توصیه به مصرف رژیم سیپروفلوکساسین-داکسی‌سیکلین به‌عنوان یک رژیم مناسب در درمان تب‌مالت می‌شود.

#### سپاس و قدردانی

از پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان ولی عصر (عج) سپاسگزاریم.

داکسی‌سیکلین-استرپتومایسین به‌مدت حداقل ۱۲ هفته به‌عنوان خط اول درمانی باشد و درمان‌های آلترناتیو باید در صورت وجود عوارض جانبی جایگزین گردد (۱۶).

در مطالعه‌ی ارسوی (Ersoy Y) مقایسه سه گروه درمانی افلوکساسین-ریفامپین و داکسی‌سیکلین-ریفامپین و استرپتومایسین-داکسی‌سیکلین و پیگیری ۶ ماهه نتایج آماری نشان داد که اختلاف آماری معناداری در بهبود علائم بالینی و عود در سه گروه وجود ندارد (۱۷).

در مطالعه‌ی آگالار (Agalar) در ترکیه رژیم سیپروفلوکساسین و ریفامپین به اندازه‌ی رژیم داکسی‌سیکلین و ریفامپین مؤثر و مدت دوره‌ی درمان کوتاه‌تر بود. در این مطالعه عود در گروه DR ۱۵ درصد و در گروه دیگر ۱۰ درصد بود (۱۸).

در مطالعه‌ی آکوا (Akova) و همکاران رژیم افلوکساسین و ریفامپین به‌مدت ۶ هفته به اندازه‌ی رژیم داکسی‌سیکلین و ریفامپین در درمان بیماران مبتلا به بروسلوز مؤثر دانسته شد (۱۹).

در مطالعه‌ی دویس دوا (Duisenova) بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به تب مالت، سیپروفلوکساسین اثرات درمانی کوتاه مدت و طولانی مدت مناسبی داشته و از نظر کلینیکی و ایمونولوژیک مؤثرتر از دو داروی داکسی‌سیکلین و ریفامپین بوده، به‌عنوان درمان آلترناتیو تب مالت توصیه شده است (۲۰).

مطالعه‌ی سالتوگلو (Saltoglu) و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به تب مالت با پیگیری ۶ ماهه نشان داد که درمان ترکیبی افلوکساسین و ریفامپین به‌مدت ۴۵ روز به اندازه‌ی درمان ریفامپین و داکسی‌سیکلین در درمان تب مالت مؤثر است (۲۱).

<sup>2</sup> Streptomycin-Tetracycline

<sup>3</sup> Streptomycin - Doxycyclin

<sup>4</sup> Doxycyclin - Rifampin

<sup>5</sup> Ofloxacin - Rifampin

<sup>6</sup> Streptomycin - Doxycyclin - Rifampin

## References:

1. Edward JY. Brucella species. In: Mandel GL, editor. Mandel, Gerald and Bennett principles and practice of infectious disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010; p.2921-5.
2. Corbrl MJ, Beeching NJ, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: MC Graw- Hill; 2008; p.973-6.
3. Young EJ, Corbel MJ, editors. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects: Translated by Zoghi E. Tehran, Iran. Ministry of Health and Medical Education; 2004.
4. Incidence of brucellosis in the world. (Accessed at <http://www.Vet.Uga.Edu/Vpp/NSEP/Brazil2002/brucella/Eng/incidence.Htm>.)
5. Zamani A, Daneshjou Kh. Brucella antibody titer (wright's test) in healthy primary school children in Tehran. Iranian J Pediatrics 2005; 15:249-54.
6. Pappas G, Akritidis N, Bosikovaski M, et al. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352: 2325-6.
7. Zeynali M, Shirzadi M, editors. National guideline for Brucellosis control. 2nd ed. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, Center for Diseases control; 2007.
8. Acocella G, Bertrand A, Beytout J, et al. Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis a multicenter multinational study. J Antimicrob Chemother 1989; 23:433-9.
9. Malic GM. Early clinical response to different therapeutic regimens for human brucellosis. Am J Trop Med Hyg 1998; 58:190-1.
10. Haddadi A, Mohraz M, Marefat M. Study of brucellosis treatment regimens in brucellosis patient in Imam Khomeini Hospital of Tehran. Iranian J Infect Dis Tropical Med 2003; 20: 29-32.
11. Solera J, Medrano F, Rodriguez M, et al. A Comparative therapeutic and multicenter trial of rifampicin and doxycycline versus streptomycin and doxycycline in human brucellosis. Med Clin (Barc) 1991; 96: 649-53.
12. Maloney GE. Brucellosis, eMed J. (Accessed at [www.emedicine.com/2003/152001,V2,N10.emerg/topic883.Htm](http://www.emedicine.com/2003/152001/V2/N10.emerg/topic883.Htm).)
13. Lang R, Raoul Z, Sacks T, et al. Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to brucella melitensis. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 841-6.
14. Skalaky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2008; 336: 701-4.
15. Karabay O, Sencan I, Kayas D, et al. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. BMC Infect Dis 2004; 4:18.
16. Alp E, Koc RK, Durak AC, et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis. BMC Infect Dis 2006; 6:72.
17. Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, et al. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. Trop Doct 2005; 35:210-2.
18. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Microbiol Infect Dis 1999; 18:535-8.
19. Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1831-4.
20. Duisenova AK, Kurmanova KB, Kurmanova GM. Ciprofloxacin in the treatment of patients with brucellosis. Antibiot Khimioter 2002; 47: 3-7.
21. Saltoglu N, Tasova Y, Inal AS, et al. Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. Saudi Med J 2002; 23:921-4.
22. Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective randomized study. J Chemother 2003; 15: 466-71.

*Original Article*

## Comparison between Efficacy of Ciprofloxacin - Doxycycline with Rifampin – Doxycycline Regimens in relapse of Brucellosis

H. Sarmadian<sup>1,2</sup>, F. Didgar<sup>1,2\*</sup>, R. Ghasemikah<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Disease, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, IRAN

<sup>2</sup> Tuberculosis and pediatric infectious research center, Arak University of Medical Sciences, Arak, IRAN

<sup>3</sup> Department of Parasitology & Mycology, School of Medicine, Arak University of medical sciences, Arak, IRAN.

(Received 1 Aug, 2012 Accepted 13 Oct, 2012)

### *Abstract*

**Background:** Brucellosis is one of the endemic diseases in Iran that has a worldwide spread and is associated with chronic disabilities in humans. Combination therapy of Brucellosis leads to recovery of symptoms, shortening of the symptomatic intervals, and decrease in the rate of relapse and drug resistance. Considering the use of rifampin in the treatment of tuberculosis, and the necessity for an alternative treatment in regions endemic for both tuberculosis and brucellosis, the aim of this study was to compare the efficiency of the regimen of rifampin-Doxycycline with ciprofloxacin-Doxycycline in relapse of brucellosis.

**Materials and methods:** This randomized controlled trial was performed on 90 patients, older than 17 years old, affected with brucellosis, which were referred to the Infectious Disease Clinics at Arak University of medical sciences between the years 1384-1387. The patients were randomly divided into two groups: the DR groups, receiving 100 mg of Doxycycline twice a day and 300 mg of rifampin Bid daily for eight weeks; and the CD group, receiving 100 mg of Doxycycline plus 500 mg of ciprofloxacin twice a day for eight weeks. The patients were analyzed for the relief of symptoms, drug side effects, and laboratory findings during the treatment.

**Results:** In this study, the rate of relapse in both groups were similar. The relapse was seen in 4.5% and 3.2% of the patients for the DR and CD groups, respectively (P=0.168). The drug side effects were slight in both of groups, with no significant difference, and did not lead to discontinuation of the therapy.

**Conclusion:** According to the same rate of relapse in both CD and DR regimens in the treatment of brucellosis and considering the usage of rifampin in regions with high prevalence of tuberculosis, the CD regimen is recommended as an appropriate one.

**Key words:** Doxycycline, Rifampin, Ciprofloxacin, Relapse of brucellosis

\*Address for correspondence: Didgar F, Dept. of Infectious Disease, Arak University of Medical Sciences, Arak, IRAN.  
E-mail: fdidgar@yahoo.com