

داء البروسيلات في اللاذقية دراسة للاختلاطات والتشخيص والعلاج

الدكتور محمد الخير -

(قبل للنشر في 2004/5/5)

□ الملخص □

تمت دراسة 50 مريضاً مصاباً بداء البروسيلات تراوحت أعمارهم بين السنتين و 64 عاماً. لوحظت قصة تماس مع الحيوانات في ستة مرضى فقط مما يفترض أن العدوى حدثت في بقية المرضى عن طريق الحليب ومشتقاته. ركزت الدراسة على المظاهر التي تدل على توضع الإصابة (الاختلاطات) التي لوحظت في 18 حالة وكانت كما يلي: التهاب شغاف ثلاث حالات ، مظاهر عصبية ثلاث حالات (التهاب سحايا ودماع حالتان وانضغاط نخاع حالة نجمت عن انهدام فقري) ، التهاب خصية وبربخ 3 حالات ، التهاب مفصل وحيد 4 مرضى ، والتهاب فقار 4 حالات ، واضطراب وظائف الكبد في حالتين.

تم التشخيص اعتماداً على إيجابية اختبارات التراص المصلي SAT $\frac{1}{160}$ £ ، أو بمعايرة

الأضداد IgM, IgG. عولج المرضى الكهول بـ Rifampicin مع Doxycycline ، مع إضافة Streptomycin لدى إصابة العظام والمفاصل وعند النكس ، أما الأطفال الثلاثة فعولجوا بـ Cotrimoxazole

احتاج مريض واحد لتبديل الدسام الأبهري ، واستمر الضعف في الطرفين السفليين عند مريض واحد ، كما لوحظ انعدام النطاق عند مريض واحد ، وحدث نكسٌ تطلب إعادة العلاج في 4 مرضى ، وحدثت وفاة واحدة نجمت عن التهاب الشغاف على دسام صناعي ، وشفي بقية المرضى بشكل كامل.

نستنتج أن داء البروسيلات مرض جهازي ذو اختلاطات مهمة وخطيرة ، والسيطرة عليه ممكنة بمراقبة صناعة الألبان والأجبان ، والتأكد من معاملة الحليب وتعقيمه بالشكل المناسب.

Brucellosis in Lattakia A Study of Complications, Diagnosis and Treatment

Dr. Mohamad Alkhayer*

(Accepted 5/5/2004)

□ ABSTRACT □

50 patients with brucellosis were followed up over a period of 6 years. Ages varied from 2-64 years. Contact with domestic animals noticed in 6 patients only which suggests that the main source of infection is raw milk and dairy products.

Complications noticed in 18 patients, endocarditis (3), meningo- encephalitis (2) spinal cord compression (1), epididymoorchitis (3), monoarthritis (4), vertebral infection (4) and hepatic functional disorders (2).

Diagnosis was made by SAT (wright) $3 \frac{1}{160}$ or by Elisa titration of antibodies IgG, IgM. Adult patients were treated with Rifampicin plus Doxycycline. Streptomycin was added in bone or joint involvements and in relapsing cases, children were treated with Cotrimaxazole.

One patient required aortic valve replacement, paraplegia persisted in one patient with spinal cord compression. azospermia was noticed in one patient, 4 patients relapsed after initial treatment, one patient died due to endocarditis on artificial valve and the rest of the patients recovered fully.

Conclusion: Brucellosis is systemic disease with frequent and serious complications. prophylaxis depends on avoiding raw milk and good control of dairy production .

* Associate Professor At The Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia- Syria

مقدمة:

داء البروسيلات **Brucellosis** هو مشكلة صحية كبيرة في أماكن متعددة من العالم ومنها الشرق الأوسط وحوض المتوسط والخليج العربي ، وتقدر منظمة الصحة العالمية عدد الحالات الجديدة بـ **500000** حالة سنوياً (11). وهو يصيب الحيوانات بشكل أساسي ومنها ينتقل إلى الإنسان. وهناك ستة أنواع من جراثيم البروسيلة أهمها المالطية **Melitensis** وتأتي من الماعز والماشية ، والمجهضة **Abortus** من الأبقار (1) ، تطرح الحيوانات المصابة الجراثيم مع الحليب وتصل العدوى إلى الإنسان بتناول الحليب النيء الطازج ومشتقاته ، كذلك ينتقل المرض إلى العمال المتماسين مع مفرزات الحيوان المصاب كالبول والبراز والمفرزات المهبلية والرحمية عبر الجلد المسحج أو بشكل قطيرات ملوثة تدخل عبر الملتحمة أو الطرق التنفسية (11,1). البروسيلة هي عصورات **Coccobacilli** سلبية الغرام داخل خلوية قادرة على الاستمرار لفترات طويلة داخل الجملة الشبكية البطانية وهذا يفسر إزمان المرض وميله للنكس (1) .

داء البروسيلات البشري مرض يصيب العديد من الأجهزة وله نظاهرات مختلفة لا نوعية مثل الحمى والتعرق والكسل والآلام المفصالية والقمة ونقص الوزن (2,1). وأحياناً يكون الإنتان موضعاً ، وتسيطر على اللوحة السريرية المظاهر المتعلقة بالعضو المصاب ، وهذا التوضع يدل على الإزمان وحدوث الاختلاطات وأكثرها شيوعاً الاختلاطات المفصالية والهضمية والدموية والبولية أما الاختلاطات العصبية والقلبية فهي الأكثر خطورة (2). تتضمن الاختلاطات المفصالية التهاب مفاصل محيطية وحيد أو عديد أو التهاب فقار (5,2). والاختلاطات الدموية هي نقص عناصر الدم جميعها أو أحدها وخاصة الكريات البيض (7). أما الإصابة القلبية الوعائية فتتظاهر بالتهاب شغاف أو عضلة قلبية أو تامور ، ويصاب عادة الدسام الأبهري ويليها الدسام التاجي (4). أما الإصابة العصبية فتكون بشكل التهاب سحايا ، أو التهاب سحايا ودماغ ، أو بشكل تناذر غي-لان باريه ، أو اضطرابات نفسية (3).

يتم تأكيد تشخيص داء البروسيلات بزرع الدم أو النقي ولا تتجاوز نسبة إيجابية الزرع %70-80 من الحالات في أفضل الدراسات العالمية (11) ، ولذلك فالاختبار المتبع عادة هو اختبار التراص المصلي (رايت) لتحري الأضداد ويعتبر إيجابياً إذا كان $\frac{1}{160}$ £ (9,8,1) ، ويتأخر حدوث التفاعل الإيجابي أحياناً لعدة أسابيع من بدء المرض مما يزيد من صعوبة التشخيص (11,5,1). أما عيار الأضداد **IgM, IgG** معاً بشكل كمي بطريقة **Elisa** فإن الحساسية والنوعية تماثل التفاعلات المصلية بينما تقل حساسية كل منهما على حدة عن التفاعلات المصلية (10,9,8) ، وتفيد خاصة في تشخيص النكس حيث يرتفع مستوى **IgM** بسرعة بعد الإنتان ويستمر مرتفعاً لفترة طويلة أما **IgG** فيشير لوجود إنتان فعال وسرعان ما ينخفض مستواه بعد المعالجة (1). وحديثاً تم استعمال طريقة **PCR** لتشخيص داء البروسيلات وتبين أنها طريقة حساسة ودقيقة وسريعة في التشخيص (11).

تتم المعالجة بـ **Doxycycline** بجرعة 100 ملغ لمدة 6 أسابيع مع **Streptomycin 1** غ / يوم إذا كان عمر المريض > 45 سنة و0.75 غ إذا كان العمر < 45 عاماً لمدة 15 يوماً (1). وكذلك فإن المعالجة بـ **Doxycycline** مع **Rifampicin** بجرعة 600-900 ملغ /يوم تعتبر علاجاً بديلاً فعالاً ، ويفضل مشاركة **streptomycin** في علاج الإصابة العظمية المفصالية (12). يعالج الأطفال أقل من 10 سنوات بـ

Cotrimoxazole. ونظراً لحدوث النكس في نسبة تقارب 10% من الحالات فينصح بعلاج الاختلاطات بعدة أدوية ولمدة تصل حتى 6 أشهر (1).

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية هذه الدراسة نتيجة للانتشار الواسع لداء البروسيلات في سورية والعالم. وهي تهدف إلى التركيز على هذا المرض وعلى تظاهراته السريرية المتعددة ، والاختلاطات والمضاعفات الخطيرة التي يؤدي إليها ، وعلى طرق التشخيص ، والمعالجات المتبعة ، والصعوبات التي نواجهها لدى التعامل مع هذا المرض ، ومقارنة نتائج خبراتنا المحلية مع الدراسات العالمية.

المرضى وطريقة الدراسة:

تمت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية والوحدة المهنية خلال فترة 6 سنوات من 1/1/1997 وحتى نهاية 2002. تم تقسيم المرضى حسب العمر والجنس ، والتظاهرات السريرية إلى مظاهر عامة لا نوعية وإلى مظاهر تدل على التوضع والإزمان (الاختلاطات). مثل إصابة الفقار والمفاصل ، وإصابة القلب ، والجملة العصبية ، والجهاز البولي التناسلي ، ونسبة حدوث كل منها. تم وضع التشخيص اعتماداً على اختبارات التراص المصلي SAT (تفاعل رايت)، أو على المعايرة الكمية للأضداد النوعية IgM و IgG ، ولم يتم الاعتماد على طريقة PCR أو زرع الدم لعدم توفرها. كذلك درست المشاركات الدوائية المتبعة في العلاج وتم تحديد إنذار المرض من حيث المراضة والوفاة

النتائج :

بلغ عدد المرضى 50 مريضاً منهم 32 ذكراً
قسم المرضى إلى مجموعات عمرية كل منها 10 سنوات يوضحها الجدول 1

الجدول 1: يبين توزيع المرضى حسب فئات الأعمار

الفئة العمرية	عدد الحالات	النسبة المئوية
10 ³	3	6%
20-11	6	12%
30-21	12	24%
40- 31	9	18%
50-41	8	16%
60-51	9	18%
60<	3	6%

تم تقسيم الأعراض التي أباها المرضى إلى مظاهر عامة لا نوعية يلخصها الجدول (2) ومظاهر تدل على توضع المرض (الاختلاطات) يلخصها الجدول (3)

الجدول 2: يبين المظاهر السريرية العامة للملتهوعفة

النسبة المئوية	عدد الحالات	المظهر السريري
96%	48	الحمى
84%	42	التعرق
76%	38	الصداع
80%	40	آلام مفصلية وعضلية
30%	15	نقص وزن وشهفة
24%	12	ألم أسفل الظهر
10%	5	إسهال أو إمساك
12%	6	سعال جاف

الجدول 3: يبين المظاهر السريرية التي تدل على توضع المرض (الاختلاطات)

(النسبة المئوية)	العدد	الاختلاطات
8%	4	الإصابة الفقرية
8%	4	التهاب مفصل وحيد
6%	3	إصابة قلبية
4%	2	إصابة عصبية
10% من الذكور	3	إصابة بولية تناسلية
4%	2	اضطراب وظائف الكبد

تم تأكيد التشخيص اعتماداً على المظاهر السريرية المفصلة في الجدولين 2 و3 وعلى إيجابية الاختبارات المصلية **Serum Agglutination test SAT** (تفاعل رايت) الذي كان إيجابياً في جميع الحالات واعتبر

$$\frac{1}{160} \text{ } \text{E}$$

تم إجراء معايرة كمية للأضداد **IgM ، IgG** في ست حالات وكانت إيجابيتها تتماشى مع نتيجة **SAT**. كما أجريت عند مريضين لم تنخفض لديهما إيجابية الاختبارات المصلية بعد شهرين من العلاج وأظهرت عودة **IgG** الطبيعي وبقاء **IgM** مرتفعاً واعتبر ذلك مؤشراً على زوال فعالية المرض وحدوث التحسن.

هناك العديد من التحاليل التي تشير للفعالية الالتهابية مثل ارتفاع **ESR** و **CRP**. كذلك لوحظ انخفاض أو بقاء تعداد الكريات البيض طبيعياً ، وهي تحاليل بالرغم من كونها تفيد في تقدير فعالية المرض والاستجابة للعلاج إلا أنها تحاليل غير نوعية.

بالنسبة للتطور السريري والإنذار والعقابيل (المرضاة ومعدل الوفاة) (**Morbidity, Mortality**) يلخص

النتائج الجدول 4

الجدول 4: يبين تطور المرض والإنذار والعقابيل

التطور	عدد الحالات	النسبة المئوية
شفاء	42	84%
نكس وإعادة العلاج	4	8%
انهدام فقري وضعف بالطرفين السفليين	1	2%
تبديل دسام أبهري	1	2%
انعدام نطاف	1	2%
وفاة	1	2%

أما بالنسبة للأدوية المستعملة بالعلاج فيلخصها الجدول 5

الجدول 5: يبين الأدوية المستعملة في العلاج

الدواء	عدد الحالات	النسبة المئوية
Doxycycline	47	94%
Rifampicin	47	94%
Streptomycin	15	30%
Cotrimoxazole	3	6%

المناقشة :

لا يشير عدد المرضى القليل نسبياً 50 مريضاً إلى مدى انتشار المرض لأن داء البروسيلات يعالج من قبل عدد كبير من الأطباء حسب تظاهراته السريرية فالعدد الحقيقي للإصابات هو أكبر من ذلك بكثير. لوحظ أيضاً أن المرض يصيب جميع الأعمار مع ارتفاع واضح عند الشباب والكهول (21- 60 سنة) 44 حالة 88% وعند الذكور 32 حالة 64%. ويعود ذلك لتعرض هذه المجموعات للعدوى نتيجة تناول أطعمة المطاعم والمشتقات الطازجة غير المغلية من الألبان والقشدة وغيرها أكثر من بقية الفئات العمرية.

لوحظت الأعراض الإنسمامية اللانوعية كالحُمى والتعرق ونقص الوزن والآلام المفصالية (جدول 2) عند معظم المرضى ، أما الاختلاطات فلوحظت عند عدد غير قليل من المرضى 18 مريضاً بنسبة 36% (جدول 3). شُحِّصَ التهاب الشغاف بالبروسيلات عند ثلاثة مرضى اشتكوا من حرارة معقدة ، مع ظهور نفخة قلبية ، ونابتات على الدسامات عند تصوير القلب بالصدى **Echocardiography** ، مع إيجابية اختبارات التراص المصلي. عولج أحد هؤلاء المرضى دوائياً لمدة 6 أشهر وشفي دون جراحة ، أما المريض الثاني فحدث لديه قصور دسام أبهري ، وأجري له تبديل للدسام المصاب في مركز الباسل بدمشق ، وتأكد إصابة الدسام بالبروسيلات بعد إجراء الدراسة الجرثومية والباثولوجية عليه. أما المريضة الثالثة فتوضعت الإصابة لديها على دسام أبهري صناعي وتوفيت في فرنسا أثناء العمل الجراحي لتبديل الدسام .

عند 4 مرضى توضع الإصابة في الفقرات. حالتان في كل من العمود الظهري والقطني. تم وضع التشخيص اعتماداً على الآلام الموضعية الشديدة وموجودات الطبقي المحوري ، أو الرنين المغناطيسي ، بالإضافة لإيجابية اختبارات التراص. عولج المرضى دوائياً لفترة 6 أشهر مع الاستلقاء المديد ثم التحريك مع استعمال المشدات الداعمة. تحسن ثلاثة مرضى بشكل كامل ، واستمر الضعف في الطرفين السفليين عند مريض واحد نتيجة حدوث انضغاط النخاع الشوكي مع رفض المريض للتدخل الجراحي .

أما الإصابات المفصالية الأخرى فقد أخذت شكل التهاب مفصل وحيد ، مع أعراض وعلامات سريرية وشعاعية صريحة ، بمجموع 4 حالات. توضع اثنتان منها في المفصل الحرقفي العجزي ، وحالة في كل من مفصل الورك والرسغ. أما الآلام المفصالية المعممة وآلام أسفل الظهر فتم وصفها مع التظاهرات العامة اللانوعية للمرض.

لوحظت الاختلالات العصبية عند مريضين شكائهما الأساسية: ترفع حروري وتخليط ذهني. أظهر تحليل CSF ارتفاع مستوى البروتين وازدياد عدد اللمفاويات. عولج كلاهما في البداية كالتهاب سحايا ودماع فيروسي ، ولكن بسبب استمرار الحالة العامة السيئة والارتفاع الحروري ، ومع تحول الاختبارات المصلية للإيجابية تأكد التشخيص وأعطيت المعالجة المناسبة وزالت الأعراض تماماً مما يستوجب التفكير بداء البروسيلا في مثل هذه الحالات.

تظاهرت الاختلالات البولية بحدوث التهاب خصية وبربخ تحت حاد أحادي أو ثنائي الجانب عند ثلاثة مرضى. أجري تحليل السائل المنوي في حالة واحدة وأظهر انعداماً في النطاف مما يفترض وجود علاقة سببية قد توضحها دراسات مستقبلية. حدث السعال الجاف عند ستة مرضى دون تبدلات شعاعية. كما لوحظ ارتفاع هام في ALP و GTG في حالتين مما يشير لحدوث أذية كبدية ، وسرعان ما تحسنت الأرقام بالعلاج دون أية عقابيل أو مضاعفات.

لم نلاحظ ضخامة عقد بلغمية في أي من مرضانا.

وبالعودة للدراسة الأسبانية (2) التي تتعرض لاختلالات داء البروسيلا في مجموعة كبيرة من المرضى 530 مريضاً جمعت خلال 14 عاماً حدثت مظاهر التوضع في 169 مريضاً (31%) أكثرها حدوثاً هي الاختلالات العظمية المفصالية وعددها 113 حالة بنسبة 21% من الحالات يليها الاختلالات البولية التناسلية ثم الكبدية والعصبية والقلبية. أما في دراستنا فقد لوحظت حالات التوضع (الاختلالات) عند 18 مريضاً أي بنسبة 36% وهي نسبة قريبة من الدراسة الإسبانية ، ولكن الإصابات المفصالية العظمية كانت أقل شيوعاً لدينا حيث لوحظت في 8 حالات فقط بنسبة 16%. ويعود ذلك إلى أننا أخذنا بعين الاعتبار فقط الحالات العظمية المفصالية الشديدة الواضحة سريرياً وشعاعياً وأغفلنا الآلام المفصالية وآلام أسفل الظهر. أما بقية المضاعفات فهي أكثر حدوثاً لدينا ويعود ذلك إلى التأخر في التشخيص وإلى اعتمادنا على مرضى المشافي بشكل رئيسي وإلى صغر العينة.

تم وضع التشخيص في جميع المرضى اعتماداً على التفاعلات المصلية (تفاعل رايت) إذا حدث التراص بتركيز $\frac{1}{160}$ مع استمرار التمديد حتى تحول الاختبار للسلبية وأثناء المعالجة تنخفض درجة الإيجابية بشكل تدريجي. أجريت معايرة أضداد البروسيلا من نوع IgG و IgM في ستة مرضى وكانت نتائجها متفقة مع نتائج اختبار التراص ، وهذا ينسجم مع دراسة سعودية (9) تقارن بين نتائج اختبارات التراص ومعايرة الأضداد ، ولذلك

ويسبب ارتفاع ثمنها لم يتم إجراؤها عند غالبية المرضى. لوحظت فائدة معايرة الأضداد عند مريضين لم يحدث لديهم انخفاض مهم في مستوى التراص المصلي بعد المعالجة ، حيث تبين أن **IgG** قد عاد للطبيعي وبقي **IgM** مرتفعاً مما يتفق مع التوجه السريري بأن استمرار إيجابية التفاعلات المصلية لم يكن ناجماً عن المقاومة للعلاج خاصة وإن المشعرات الالتهابية كسرعة التثقل و **CRP** والتي تفيد أيضاً في تقدير فعالية المرض والاستجابة للعلاج كانت قد عادت للقيم الطبيعية.

لوحظت صعوبة في التشخيص في المرحلة التي تسبق تحول الاختبارات المصلية للإيجابية ، حيث توجد أعراض سريرية دون تشخيص مخبري ، ولم تقل هذه المدة عن الأسبوعين ، وقد تلعب المعالجة العشوائية بالصادات الواسعة الطيف دوراً في تأخر ارتفاع الأضداد ولذلك ينصح بتكرار الاختبارات المصلية بفواصل أسبوعية. لم يتم اللجوء لطريقة **PCR** أو زرع الدم والنقي لعدم توفرها.

عولج جميع المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 10 سنوات بـ **Rifampicin** مع **Doxycycline** مع إضافة **Streptomycin** لمدة 15 يوماً في الحالات الشديدة أما الأطفال تحت العشر سنوات فعولجوا بـ **Cotrimoxazole** فقط .

أعطيت المعالجة لمدة ستة أشهر في إصابات الفقار والمفاصل والشغاف أما معظم الحالات الأخرى فكان العلاج لمدة 6-8 أسابيع كافياً. تم الاعتماد على نتائج **ESR** و **CRP** بالإضافة إلى تناقص إيجابية الاختبارات المصلية لمراقبة الاستجابة للعلاج.

حدث الشفاء دون عقابيل في 42 مريضاً. حدث النكس عند 4 مرضى تظاهر المرض لديهم في البداية بأعراض عامة لا نوعية ، وعولجوا لفترة ستة أسابيع مع تحسن سريري ومخبري يسمح بإيقاف العلاج لتظهر أعراض النكس والتوضع بعد أسابيع قليلة ، حيث توضع إصابتان في المفاصل (الورك ، الحرقفي العجزي) وإصابة في الفقار ، وأخرى في الشغاف. أعيدت المعالجة لفترة ستة أشهر وتحسنت الاختلالات. حدثت العقابيل في 3 مرضى تظاهرت الحالة الأولى بضعف بالطرفين السفليين بسبب الانهدامات الفقرية ، وحالة أخرى احتاج المريض لتبديل دسام أبهري بعد إصابته بالتهاب شغاف ، ولوحظ انعدام النطاف في المريض الثالث بعد إصابته بالتهاب خصية وبربخ. توفيت مريضة واحدة بالتهاب شغاف توضع الإصابة فيها على دسام صناعي ، وتأخر التشخيص نتيجة المعالجة المكثفة بالصادات الواسعة الطيف وحدثت الوفاة أثناء العمل الجراحي لتبديل الدسام.

شخص المرض عند مريضة حامل في الأسبوع السادس من الحمل وبالرغم من أن الدراسات تشير إلى إمكانية استمرار الحمل وسلامة بعض المشاركات الدوائية بالنسبة للجنين (6) إلا أن المريضة اختارت الإسقاط خوفاً من التشوهات الجنينية.

الخلاصة:

داء البروسيلات مرض شائع في بلدنا وله تظاهرات عديدة، واختلالات خطيرة ، تشمل كثيراً من الأعضاء ، وتكون أحياناً مميتة. ولا بد للسيطرة على المرض من مراقبة صناعة الألبان والأجبان والملتجات ، والتأكد من غلي الحليب أو بسترتة قبل استعماله أو تناوله. كما أن اتباع الطرق الحديثة في التشخيص مثل **PCR** وزرع الدم يؤدي للإسراع في وضع التشخيص ويقلل من ظهور الاختلالات.

المراجع :

-
- 1-WEATHERALL, LEDINGHAM AND WARRELL. 1996- Oxford Textbook Of Medicine, 3rd Edition, Oxford University Press, Oxford .pp: 619- 623.
 - 2- COLMENERO JD, REGUERA JM, MARTOS F, SANCHEZ - DE - MORA D, DELGADO M, CAUSSE M, MARTIN –FARFAN A, JUARE C. 1997 - Complications Associated With Brucella Melitensis Infection. Medicine (Baltimore), vol. 75 (4): pp 195-211
 - 3- BASHIR R, AL – KAWI MZ, HARDER EJ, JINKINS J.1985- Nervous System Brucellosis: Diagnosis And Treatment. Neurology, USA, vol. 35, pp 1576 – 81
 - 4- AL KASAB S ., AL FAGIH MR, AL YOUSEF S. 1988 – Brucella Infective Endocarditis: Successful Combined Medical And Surgical Therapy. Journal Of Thoracic Cardiovascular Surgery. KSA, vol 95 pp: 862-7
 - 5- MALAVOLTA N., FRIGATO M, ZANARDI M, MULE R, GNUDI S, FINI M. 2002 - Brucella Spondylitis With Paravertabral Abscess Due To Brucella Melitensis Infection, Drugs Under Expirimental And Clinical Research. ITALY. vol. 28 pp: 95 –98
 - 6- KHAN Y. M. MAH M.W., MEMISH Z.A.. 2001 - Brucellosis In Pregnant Women, Clinical Infectious Disease. KSA. vol. 32. pp: 1174 – 1176
 - 7-YILDIRMAK Y, PALANDUZ A, TELHAN L, ARAPOGLU M, KAYAALP N. 2003 – Bone Marrow Hypoplasia During Brucella Infection. Journal Of Pediatric Hematology And Oncology. TURKEY, vol. 25 (1) pp: 63-4
 - 8- KAMBAL AM, MAHGOUB ES, JAMJOOM GA, CHOWDHURY MN. 1983 - Brucellosis In Riyadh, Saudi Arabia. Microbiological And Clinical Study. Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene. KSA vol. 77, No.6, pp: 820 – 4
 - 9-MEMISH ZA, AL MUNEEF M, MAH MW, QASSEM LA, OSOBA AO. 2002 - Comparison Of The Brucella Standard Agglutination Test With The Elisa IgG And IgM In Patients With Brucella Bacteremia. Diagnostic Microbiology And Infectious Disease. KSA. vol. 44, No.2, pp: 129 – 32 .
 - 10 – OSOBA AO, BALKHY H, MEMISH Z, KHAN MY, AL – THAGAFI A, ALSHAREEF B, AL MOWALLAD A, ONI GA. 2001 - Diagnostic Value Of Brucella Elisa IgG And IgM in Bacteremic And Non Bacteremic Patients With Bsucellosis. Journal Of Chemotherapy. KSA. vol. 13 supp 1: pp 549

- 11- MARIA ISABEL QUEIPO – ORTUNO, PILAR MORTANA, PILAR OCON, PEDRO MANCHADO, AND JUAN DE DIOS COLMENERO 1997 - Rapid Diagnosis Of Human Brucellosis By Peripheral - Blood PCR Assay. Journal Of Clinical Microbiology. SPAIN. vol. 35 no. 11: pp: 2927- 2530
- 12 – ARIZA J, GUDIOL F, PALLARES R, VILADRICH PF, RUFÍ G, CORREDOIRA J, MIRAVITLLES MR. 1992 – Treatment Of Human Brucellosis With Doxycycline Plus Rifampicin Or Doxycycline Plus Streptomycin, A Randomized, Double- Blind Study. Annals Of Internal Medicine. USA, vol. 117 no.1 pp: 25-30