

آنتی بادی های ضد بروسلا در سرم بیماران تحت همودیالیز مزمن استان قم

حسین اسماعیلی^{1*} و زهرا امانی²

1. استادیار گروه میکروب شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران
2. دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

* نشانی برای مکاتبه: تهران خ آزادی نبش خ دکتر قریب، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، گروه میکروب شناسی، تلفن: 021-61117051. شماره
hesmaeli@ut.ac.ir. 021-66933222

دریافت مقاله: دی نود و یک پذیرش برای چاپ: اسفند نود و یک

چکیده

سابقه و هدف: بروسلوزیس بیماری مشترک انسان و دام است که بسیاری از سیستم ها و اندام های بدن را درگیر می کند. در این بیماری درگیری کلیه به ندرت رخ می دهد، گرچه بروسلا به طور شایع در ادار بیماران مبتلا وجود دارد. در این مطالعه میزان حضور پادتن بر علیه بروسلا در بیماران همودیالیزی قم بررسی شده است.

روش کار: از تعداد 200 نفر بیمار تحت همودیالیز مزمن در بیمارستان کامکار شهرستان قم خون گیری به عمل آمد و همه نمونه های سرمی مورد آزمایش رزبنگال قرار گرفتند. نمونه های دارای نتیجه مثبت در این آزمون بوسیله آزمایش های رایت، 2 مرکاپتو اتانول (2ME) و کومیس ارزیابی شدند.

یافته ها: در این مطالعه از مجموع 200 بیمار، 6 مورد (3 زن و 3 مرد)، در آزمایش رز بنگال، نتیجه مثبت داشتند. آزمایش رایت و کومیس در 5 نفر از بیماران مثبت بود.

نتیجه گیری: با توجه به فراوانی قابل توجه بیماری در کشور، بخصوص در نواحی اندمیک، پیشنهاد می شود مطالعات تکمیلی در این زمینه ادامه یابد.

واژگان کلیدی: بروسلوز، تب مالت، همودیالیز

مقدمه

در بروسلوزیس درگیری کلیه به ندرت رخ می دهد (۷،۸)، گرچه باکتری به طور شایع در ادار بیماران مبتلا وجود دارد (۸،۹). هم چنین نفریت بینابینی، پیلونفریت و گلوپرونفریت در این بیماری گزارش شده است (۷،۱۰،۱۱).

بروسلوزیس در بیماران (ESRD) (End Stage Renal Disease) که تحت همودیالیز هستند نیز مشاهده می شود (12). Kantartzr و هم کاران در سال 2010، مطالعه ای بر روی 8 بیمار دیالیزی، که در منطقه آندمیک برای بیماری زندگی کرده و از شیر و پنیر غیر پاستوریزه استفاده می کردند، انجام دادند. در این بیماران بروسلوزیس بر پایه نشانه های بالینی و نیز با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز روی نمونه سرمی آنان تشخیص داده شد (13).

Turunc و هم کاران در سال 2008، بروسلوزیس را در بیمارانی که در مرحله آخر بیماری کلیوی (End Stage Renal Disease) بودند، مورد بررسی قرار دادند و بر طبق نتایج مطالعات خود اظهار کردند که بروسلوز می تواند به فرم های بالینی متنوع در نواحی اندمیک وجود داشته باشد. او و هم کارانش، بروسلا ملی تنسیس را در غیاب تب بالا، از کشت های خون بیماران جدا کردند (14).

بروسلوزیس بیماری مشترک انسان و دام است که بسیاری از سیستم ها و اندام های بدن را درگیر می کند (1). این بیماری می تواند از طریق محصولات لبنی غیر پاستوریزه آلوده به باکتری، استنشاق باکتری، خراش پوستی و به ندرت تزریق خون منتقل شود ولی شایع ترین راه انتقال بیماری، تماس مستقیم با حیوان آلوده و ترشحات دام آلوده می باشد (2). علائم بیماری غیر اختصاصی بوده و عموماً 4-6 هفته بعد از ورود باکتری به بدن ایجاد می شود (3). شروع بیماری بسیار تدریجی و با حداقل علائم بالینی همراه است. از نظر علائم بالینی این بیماری به بیماری هزار چهره معروف است، بنابراین می تواند تظاهرات بالینی مختلف داشته باشد و قسمت های مختلف بدن به ویژه سیستم استخوانی و مفصل، کبد، طحال و کلیه را درگیر کند (۴،۵).

در موارد کمی از بیماران، علائم پس از یک دوره تب دار، برای مدت طولانی باقی می ماند که به این حالت بروسلوزیس مزمن می گویند. بروسلوزیس مزمن معمولاً ناشی از استمرار نقاط عفونی در بافت های عمقی است و با عیار بالای IgG که مدت طولانی در سرم استمرار دارد، مشخص می گردد (6).

روش کار

در این مطالعه از تعداد 200 نفر بیمار تحت همودیالیز مزمن در بیمارستان کامکار شهرستان قم خون گیری به عمل آمد. در آزمایشگاه جهت جدا کردن سرم خون، نمونه ها به مدت 10 دقیقه در دور 2500 سانتریفیوژ گردید و سرم های جدا شده تا زمان انجام آزمایش ها، در دمای 20- درجه سانتی گراد نگهداری شد. هم چنین سوابق از نظر شغل، سابقه تماس با دام و مصرف مواد لبنی غیر پاستوریزه بررسی شد.

ابتدا روی همه نمونه های سرمی آزمایش رزبنگال انجام شد. نمونه های دارای نتیجه مثبت در این آزمون بوسیله آزمایش های رایت 2، مرکاپتواتانول (2ME) و کومیس بررسی شدند. در این مطالعه از آنتی ژن های ساخت موسسه واکسن و سرم سازی رازی استفاده گردید.

یافته ها

از مجموع 200 بیمار، 6 نفر (3%) در آزمایش رز بنگال نتیجه مثبت داشتند. نتایج آزمون های تکمیلی در جدول شماره 1 ارائه شده است. هیچکدام از بیماران با آزمایش سرولوژیکی مثبت، سابقه پیوند کلیه و تماس با دام را نداشتند و در 5 مورد، سابقه مصرف پنیر محلی غیر پاستوریزه مشاهده گردید.

با توجه به بومی بودن این بیماری در ایران و نیز عوارض کلیوی ابتلا به بروسلوزیس، ردیابی حضور این بیماری در افراد مبتلا به نارسائی مزمن کلیه از جمله افراد تحت همودیالیز مزمن، می تواند حائز اهمیت باشد چرا که امروزه تولید شیر و محصولات آن یکی از فعالیت های عمده کشاورزی محسوب می شود، حتی در بعضی از کشورها از مصرف سرانه شیر در جامعه به عنوان شاخص پیشرفت و توسعه یاد شده است. شیر و فرآورده های لبنی به لحاظ دارا بودن ارزش غذایی بالا، در تغذیه انسان دارای نقش بسزایی است. از سوی دیگر به علت دارا بودن اکثر عناصر و ترکیبات غذایی، محیط بسیار خوبی جهت رشد و فعالیت بسیاری از میکروارگانیسم های بیماری زا است. بنابراین عدم رعایت اصول بهداشتی در تهیه و نگهداری فرآورده های لبنی، عوارض و خطرات بهداشتی عدیده ای را در مصرف کنندگان محصولات لبنی به همراه خواهد داشت (15).

در مناطقی که شیر و فرآورده های لبنی به صورت غیر پاستوریزه مصرف می شوند، درصد زیادی از مردم به تب مالت مبتلا می شوند. طبق آمار منتشر شده در ایالات متحده، طی سالهای 1971-1978 ده درصد از مجموع 1936 فرد مبتلا به تب مالت، دارای سابقه مصرف مواد لبنی غیر پاستوریزه بوده اند (16). با توجه به تمایل مردم به استفاده از محصولات لبنی روستایی، خصوصاً پنیرهای محلی و خطر انتقال تب مالت از این طریق، در این مطالعه فراوانی بروسلوزیس در بیماران تحت همودیالیز مزمن در استان قم بررسی شد.

عیار	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	تست کومیس
بیمار	(2ME)/(رایت)	(2ME)/(رایت)	(2ME)/(رایت)	(2ME)/(رایت)	(2ME)/(رایت)	(2ME)/(رایت)	
1	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)(-)	(+)(-)	-
2	(+)/(+)	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)	1/80
3	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)(-)	(+)(-)	(-)(-)	1/160
4	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)(-)	(-)(-)	1/320
5	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	1/320
6	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)(-)	(+)(-)	(+)(-)	1/320

کلیه به همراه آندوکاردیت بروسلایی (۱۹،۲۰) که در این فرم، گلوبولین ها نیز درگیر هستند (9).

بر طبق راهنمای کشوری مبارزه با تب مالت، افرادی که در تست های آزمایشگاهی دارای یکی از شرایط زیر باشند به عنوان بیمار تلقی می شوند: جداسازی گونه های بروسلا، عیار بالاتر از 1/80 در آزمون رایت یا افزایش 4 برابر و یا بیشتر عیار پادتن به فاصله دو هفته بعد از آزمایش اولیه، عیار بالاتر از 1/40 در آزمون 2مرکاپتواتانول و یا نتیجه مثبت آزمون کومیس رایت با فاصله 3 رقت بالاتر از رایت. همانطور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد، 5 نفر از بیماران تحت همودیالیز مزمن دارای شرایط فوق بودند که به رغم نداشتن تماس مستقیم با دام، دارای سابقه مصرف پنیر محلی گوسفندی بودند.

بحث

بروسلوزیس بیماری عفونی است که می تواند افراد مختلف را، به ویژه بیماران دیالیزی که کار کشاورزی و دام پروری دارند و از شیر و پنیر محلی غیر پاستوریزه حیوانات آلوده به این باکتری استفاده می کنند، درگیر نماید (13).

درگیری کلیه در تب مالت 3 نوع است: نوع اول: بیمارانی که نفریت بینابینی یا پیلو نفریت دارند. این نوع درگیری خوش خیم است و در طول عفونت حد ظاهر می شود. آزمایش ادرار این بیماران، وجود پروتئین، خون و چرک در ادرار را نشان می دهد. این بیماران، به سرعت و خیلی خوب به درمان جواب می دهند و عموماً نیاز به دیالیز ندارند (9، 11). نوع دوم، گرانولوماز در نتیجه بروسلوزیس مزمن (۱۷،۱۸) و در نوع سوم، درگیری

مشاهده نشد. ایشان اعلام کردند که عفونت حاد با بروسلا باید با نارسائی حاد کلیه، مخصوا در نواحی اندمیک، در تشخیص افتراقی مد نظر باشد(31). نزاکتی و هم کاران در سال 1390، یک بیمار بروسلوزی با درگیری کبدی و کلیوی هم زمان را گزارش کردند. بیمار آقای 42 ساله روستایی با شغل کشاورزی بود که با شکایت تب طولانی، ضعف و بی حالی، حالت تهوع و بی اشتهاپی و درد کل شکم همراه با زردی به اورژانس بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود مراجعه کرده بود. در آزمایشات اولیه، فقط افزایش اوره و کراتینین داشته و سایر آزمایشات سرولوژیک منفی بود. در سونوگرافی و سی تی اسکن شکم، یافته خاصی به جز هپاتواسپلینومگالی یافت نشد. با تکرار آزمایشات و مثبت شدن آزمایش های رایت و 2ME، بیمار با درمان استاندارد بروسلوز، بهبودی یافت و پس از 10 روز از بیمارستان مرخص شد و پی گیری درمان در منزل توصیه شد. آنها چنین نتیجه گرفتند که آشنایی با تظاهرات مختلف بروسلوزیس، تشخیص و درمان به موقع و پیش گیری از عوارض آن را موجب می گردد(32). بروسلوزیس از مهم ترین بیماری های مشترک محسوب می شود، مخصوصاً در نواحی اندمیک که می تواند با وجود خون و پروتئین در ادرار و نارسائی کلیه هم راه باشد(29). مطالعات مختلف نشان داده است که میان آلودگی دام ها به بروسلا و شیوع تب مالت در انسان ها هم بستگی وجود دارد و هر چه آلودگی در جمعیت های دامی بیشتر شود، موارد بروز تب مالت در انسان ها نیز افزایش می یابد(33،34). مایه کوبی جمعیت های دامی تنها راه مناسب جهت کنترل عفونت بوده و اولین قدم در ریشه کنی بیماری محسوب می شود و تاثیر مستقیمی بر روی میزان ابتلای دام ها و انسان ها دارد(35)، به طوری که میزان سقط جنین و ترشح جرم را در آنها کاهش داده و در نتیجه، احتمال و خطر آلوده شدن انسان ها پائین می آید(36). بنابر اعلام وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، میزان بروز تب مالت در سال 1389 در کشور 16 در صد هزار نفر بوده و بیش ترین موارد (77%) مربوط به مناطق روستایی کشور می باشد که در نتیجه تماس بیش تر با دام و فرآورده های لبنی غیر پاستوریزه بوده است(37). اسماعیلی و هم کاران، شرایط بدوی نگه داری گوسفند و بز، ضعف یا عدم وجود سیستم قرنطینه و کنترل تردد و حمل و نقل دام در مناطق مرزی و پایین بودن اطلاعات و سطح آگاهی های عمومی و بهداشتی دام داران را از جمله مشکلات پیش روی مبارزه با بروسلوزیس در جمعیت دامی ایران عنوان کردند(38). ایجاد هم اهنگی بین بخشی، استاندارد کردن تعاریف بیماری، آموزش جامعه و کارکنان بهداشتی، افزایش گزارش دهی، افزایش کارخانجات تولید فرآورده های لبنی پاستوریزه و افزایش پوشش مایه کوبی دامی از عوامل موثر در کنترل و پیشگیری تب مالت می باشد(37).

نتیجه گیری

عمده مشکلات تب مالت در ایران ناشی از بروسلا ملی تنسیس است که مخزن اصلی آن گوسفند و بز می باشد. با توجه به اینکه شیر گوسفندی وارد چرخه پاستوریزاسیون کشور نمی شود و محصولات لبنی آن به صورت سنتی در روستاها تولید می شود، لازم است آموزش های لازم در ارتباط با مایه کوبی گله ها بر علیه بروسلا و هم چنین نقش پاستوریزه کردن شیر در جلوگیری از بیماری به روستائیان ارائه شود. با توجه به فراوانی قابل توجه بیماری در کشور بومی بودن آن، لازم است پزشکان با توجه به هزار چهره بودن تب مالت در انسان، در موارد درگیری های کلیوی، بروسلوزیس را نیز در تشخیص های افتراقی مد نظر داشته باشند.

مطالعات مختلف حاکی از این است که مصرف پنیر محلی به عنوان یک عامل خطر عمده در ایران محسوب می شود و تمایل شهر نشین ها به استفاده از این محصول لبنی بسیار فراوان می باشد(21-23). البته باید به این نکته نیز توجه داشت که به دلیل آسان تر بودن فروش پنیر محلی، در مقایسه با شیر و کره، از جهت رساندن به بازار مصرف این محصول توانسته نقش مهمی در اپیدمیولوژی این بیماری بر عهده بگیرد.

گزارشات کمی از وجود بروسلوزیس گلوپرولازی، منتشر شده است(24). واسکولیت کلیوی و گلوپروپروتیت در تب مالت گزارش شده است(25،26). هم چنین گزارش هایی از نارسایی حاد کلیه به علت درگیری کلیوی در بیماری تب مالت، منتشر شده است(27،28).

Ceylan و هم کاران در سال 2009، درگیری کلیه به علت بروسلوزیس را در 15 نفر، مورد بررسی قرار دادند. در همه موارد، آنالیز ادراری، خون در ادرار را نشان داد و در برخی از افراد چرک و پروتئین در ادرار، مشاهده شد. از 15 بیمار، 14 نفر نارسائی کلیه داشتند. نارسائی کلیوی به علت های ازوتمی پیش کلیوی، نفریت بینابینی به علت مصرف ریفاپین و اندوکاردیت ناشی از بروسلوزیس رخ داده بود. 5 بیمار تحت همودیالیز قرار گرفتند. آنها چنین نتیجه گرفتند که در نواحی اندمیک تب مالت، این عفونت می تواند با وجود خون و پروتئین در ادرار و نقصان کلیوی هم راه باشد(24). Dagi و هم کاران در سال 2010، یک بیمار 42 ساله را با علائم بالینی نفریت، اریکت، نارسائی حاد کلیوی بدون آندوکاردیت و تب با درجه پایین را از نظر وجود بروسلا ملی تنسیس بررسی کردند. تیرهای آگلوتیناسیون آزمون رایت، 1/160 بود. آزمون رزینگال مثبت و از کشت ادرار و خون، بروسلا ملی تنسیس جدا شد. آنها اظهار کردند این نارسائی حاد کلیوی به علت بروسلا ملی تنسیس نادر است که با درمان آنتی بیوتیکی بهبود پیدا کرد(29).

پیشوا و هم کاران در سال 1387، 200 بیمار را که به مدت 1 سال مبتلا به بروسلوزیس مزمن بودند، بررسی کردند. در این مطالعه، تشخیص بر اساس آزمایش آگلوتیناسیون استاندارد و تست 2- مرکاپتاتانول بود. عیارهای IgG/IgM و IgG/IgA در 2 گروه از بیماران دارای پروتئین در ادرار و فاقد آن، اندازه گیری شد. دو آزمایش SAT و 2-ME نشان داد که پروتئین در ادرار، با بالا رفتن عیار آنتی بادی ها افزایش می یابد. در آزمایش SAT، عیار 1/160 در 44% از بیماران مشاهده شد. در تست 2-ME، تیرت 1/40 در 44% از بیماران دیده شد. نتایج آنها نشان داد که با بالا رفتن عیار های IgG/IgM و IgG/IgA در بیماران مزمن و حاد، پروتئین در ادرار، افزایش می یابد. ایشان اظهار کردند که بروسلوزیس می تواند سبب نفروپاتی شود ولی بروسلوزیس مزمن و یا درمان نشده، اهمیت بیشتری از نظر آسیب به کلیه دارد(30).

قانعی و هم کاران در سال 1388، طی مطالعه خود ارتباط بروسلوزیس با نارسائی کلیه را بررسی کردند. بیمار، خانم 27 ساله با علائم بالینی درد ناحیه شکمی، اسهال، استفراغ، ادرار کدر، فاقد تب بود که در آنالیز ادرار، آلبومین و چرک مشاهده شد و کشت ادرار از نظر وجود میکروارگانیسم منفی بود ولی آزمایش های رایت و 2-ME برای بروسلوزیس، مثبت بودند. به بیمار، استرپتوماکسیسین و داکسی سیکلین تجویز شد که 9 روز پس از درمان با آنتی بیوتیک، تب بیمار کاهش پیدا کرد و اکثر پارامترهای آزمایشگاهی به حالت طبیعی برگشت. در بیمار، به دلیل بروسلوزیس، نفریت بینابینی توسعه یافته بود ولی بیمار به خوبی به درمان کلاسیک پاسخ داد و هیچ دارویی به طور اختصاصی برای درمان اختلال عملکرد کلیه داده نشد. در پی گیری وضعیت بیمار، هیچ نشانه بیماری در کلیه

REFERENCES

1. Meng XJ, Lindsay DS, Sriranganatlan N. Wild boars as sources for infectious disease in livestock and humans. *PhiloTrans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364:2697-707.
2. Edward J Young. *Brucella Species.* Mandel, Douglas and Bennett's Principles Pract Infect Dis. 2005;223:2664-2674.
3. young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21:283-290.
4. Bosilkovski M, Katerina S, Zaklina S, Ivan V. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbial Infect Dis.* 2010;77:4197-208.
5. Trangadia B, Rana Sk, Mukherjee F, Srinivasan VA. Prevalance of brucellosis and infectious bovine rhinotracheitis in organized dairy farms in India. *Trop Anim Health Prod.* 2010;77:4197-208.
6. Khadivi R, Imani R, Salehi S, Dehghan M. The incidence rate of chronic brucellosis following one-year antibiotics therapy in Koohrang district of Chaharmahal & Bakhtyari province. *J Sharekord Univ Med Sci.* 2006; 8(3):54-61.[Full Text in Persian]
7. Ibrahim A, Award R, Shetty SD. Genito-urinary complications of brucellosis. *Br J Urol.* 1998;61:264-268.
8. Young EJ. *Brucella species,* in Mandle GL, Bannet JE, and Dolin R(Eds):Principles and practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000. P. 2386-2393.
9. Dunea G, Kark RM, Lannigan R. *Brucella nephritis.* *Ann Intern Med.* 1996;70:783-790.
10. Odeh M, Oliven A. Acute brucellosis associated with massive proteinurial. *Nephron.* 1998;72:688-689.
11. Orte L, Teruel JL, Bellas O, et al., Nefropatia brucellosica. description de tres casos. *Rev clin Esp.* 1979;162:461-464.
12. Acchiardo S, Kraus A, Jennengs BR. Beta-2 microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1989;13:70-74.
13. Kantartzi K, Panagoutsos S, Kokkinou V, Alepopoulou E, Mourvati E, Passadakis P, Vargemezis V. Brucellosis in dialysis patients. Does it exit? *Clin Nephrol.* 2010;73(4):309-13.
14. Turunc T, Demiroglu YZ, Aliskan H, colakoglu S, Timurkaynak F, Ozdemir N, Arslan H. Brucellosis in cases of end-stage renal disease. Original Article. *Nephrol dial Transplant.* 2008;23:2344-2349.
15. Buysler ML, Dufour B, Maire M and Lafarge V. Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. *International Journal of Food Microbiology.* 2001;1-17.
16. Bryan FL. Epidemiology of milk born disease. *J Food Prot.* 1983;46(7),637-649.
17. Altiparmark MR, Pamuk GE, Pamuk ON, et al. *Brucella glomerulonephritis,* review of the literature and report on the first patient with brucellosis and mesangiocapillary glomerulonephritis. *Scant J Infect Dis.* 2002;34:477-480.
18. Kelalis PP, Greene LF, Weed LA. Brucellosis of the urogenital tract, a mimic of tuberculosis. *J Urol.* 1962;68:834-836.
19. Abu Romeh SH, Kozma GN, Johny KV, et al. *Brucella endocarditis causing acute renal failure.* *Nephron.* 46:388-389.

20. Petereit MF. Chronic renal brucellosis, simulator of tuberculosis case report. *Radiology*. 1970;96:85-86.
21. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri J, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect*. 2004;132:1109-14.
22. Esmaeili H, Ekhtiyar Zadeh H, Ebrahim Zadeh H, Partovi R, Marhamati Khameneh B, Hamed M, et al. Evaluation of the national sheep and goat brucellosis control program in Iran. *Arak Med Uni Journal*. 2012; 14(6, Suppl 3): 9-20.[Full Text in Persian]
23. Sofian M, Aghakhani A, Velayati AA, Banifazl M, Eslamifar A, Ramezani A . Risk factors for human brucellosis in Iran, case—control study. *Int J of Inf Dis*. 2008; 12, 157-161.
24. Ceylan K, Karahocagil MK, Soyoral Y, Sayarlioglu H, Karsen H, Dogan E, et al. Renal Involvement in Brucella Infection. *Ambulatory and office Urology*. 2009;73(6):1179-83
25. Elzouki AY, Akthar M, Mirza K. Brucella endocarditis associated with glomerulonephritis and renal vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 1996;10:748-751.
26. Hermida Lazcano I, Saez Mendes L, Solera Santos J. Mixed cryoglobulinemia with renal failure, cutaneous vasculitis and peritonitis due to Brucella melitensis. *J Infect*. 2005;51:e257-259.
27. Fattah HA, and Khuffash FA. Reversible renal failure in a child with brucellosis, a case report. *Ann Trop Pediatr*. 1984;4:247-250.
28. Martinez Castelao A, Oliver JA, carrera M, et al. Renal disease with glomerular involvement during Brucella infection. *Med Clin (Barc)*. 1981;76:318-321.
29. Dagli O, Dokur M, Guzeldag G, Ozmen Y. Acute renal failure due to Brucella melitensis, Case Report. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(12):893-895.
30. Pishva E, Salehi M, Gharavi M. Relationship between Brucella immunocomplex and glomerulopathies. *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease*. 2008;3(3):127-132.
31. Ghanei E, Miladipour A, Nasrollahi Homayuni M. Brucellosis with Kidney Failure. *IJKD (Iranian Journal of Kidney Disease)*. 2009;3:109-111.
32. Nezakati E, Sohrabi MB, Babaei H, Zolfaghari P, Eskandari Z. (2011). A case report of brucellosis with concurrent hepatic and renal disorders. *medical science journal of islamic azad university*. 2011;21:141-144. [Full Text in Persian]
33. Nicoletti P. The control of brucellosis a veterinary responsibility. *Saudi Med J*. 1992;13:10-13.
34. Nicoletti, P. The eradication of brucellosis in animals. *Saudi Med J*. 1993; 14: 288–292.
35. Blasco JM. A review of the use of Brucella melitensis Rev-1 vaccine in adult sheep and goats. *Prev Vet Med*. 1997; 31: 275–283.
36. Kolar J. Diagnosis and control of brucellosis in small ruminants. *Prev Vet Med*. 1984; 2: 215-221.
37. Zeinali M, Shirzadi MR, Haj rasuliha H. National Guideline for Brucellosis Control. 2nd ed. Ministry of health and medical education. 2012;9-13. [Full Text in Persian]
38. Esmaeili H, Tajik P, Ekhtiyarzadeh H, Bolourchi M, Hamed M, Khalaj M, et al. Evaluation of control and eradication program of bovine brucellosis in Iran. *J Vet Res*. 2012; 67(3):211-221.[Full Text in Persian]