بروسلوز انسانی یک بیماری خاموش ولی ترسناک

اکبر گنجی، پزشک مسئول مبارزه با بیماریهای شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر روشنک مهریور، پزشک عمومی مرکز بهداشتی درمانی شماره ۵ شهری مشگین شهر رضا فخری خیاوی، پزشک عمومی مرکز بهداشتی درمانی شماره ۳ شهری مشگین شهر جالل حسن زاده خیاوی، پزشک عمومی مرکز بهداشتی درمانی شماره ۳ شهری مشگین شهر حسین قربانی، پزشک عمومی مرکز بهداشتی درمانی شماره ۱ شهری مشگین شهر

چکیده

بروسلوز یک بیماری مشترک باکتریایی انسان و حیوان است که معمولاً از طریق تماس مستقیم با حیوانات، ترشحات آنها ومصرف شیر و محصولات لبنی انتقال می یابد. بروسلوزیس درانسان یک بیماری مولتی سیستم با تظاهرات بالینی شدید براساس جایگاه عفونت و اندام درگیرشده ایجاد می کند. بروسلوزانسانی تمام گروه های سنی را مبتلا می کند و به عنوان یکی ازشایع ترین عفونت های کسب شده از آزمایشگاه در نظر گرفته شده است. بروسلوز به علت مطالعات ضعیف و ناقص سروپرووالانس معمولاً یا تشخیص داده نشده یا گزارش نشده باقی می ماند که بعدها در برنامه های ریشه کنی مشکلاتی ایجاد می کند. متعاقب استراتژی های ریشه کنی مناسب بروسلوز در حیوانات، بروسلوزانسانی به طور قابل ملاحظه ای کنترل شده است. مطالعه حاضردرباره ابعاد گوناگون بروسلوز انسانی و کنترل آن بحث می کند.

واژه های کلیدی: بروسلوز، کنترل، مشترک بین حیوان و انسان، انسان

مقدمه

بروسلوز یکی از مهمترین بیماریهای باکتریایی مشترک بین انسان و حیوان است. بروسلوز توسط گونه های مختلفی از جنس بروسلا ایجاد می شود. بروسلا یک ارگانیسم کوکوباسیل گرم منفی، داخل سلولی اختیاری و فاقد تاژک، کپسول و اسپور است.در میان گونه های بروسلا، abortus.Bعامل عفونت در گاو، melitensis. Bعامل عفونت در گوسفند و بز، suis.Bعامل عفونت در خوک و canis.Bعامل عفونت در سگ میباشد. تمام این گونه ها در انسان نیز ایجاد بیماری می کنند که از آن به عنوان بروسلوز انسانی یاد میشود. در یک قاعده کلی بیماری زاترین این گونه ها در انسان melitensis.Bسپس به ترتیب abortus.B، suis.Bو canis.Bمی باشند. ولی ceti.Bکه عامل عفونت در حیوانات دریایی مثل وال و دولفین بوده و inopinata.Bهم به عنوان عامل عفونت در انسان گزارش شده اند، با این حال پاتوژنیسیته آنها در حال حاضر تحت بررسی است.بروسلوز براساس نواحی جغرافیایی نامهای زیادی همچون تب مدیترانه، تب مالت، تب جبل الطارق و تب قبرس دارد، همچنین تب مواج بر اساس خصوصیات تب ایجاد شده، تب تیفو-مالاریا و تیفوئید نوبه براساس شباهت به مالاریا نام گرفته است. بروسلوز یک بیماری مولتی سیستم تهدیدکننده زندگی است که ممکن است حضور خود را با طیف وسیعی از علائم بالینی نشان دهد.

اپیدمیولوژی

ابتلا به بروسلوز انسانی به طور عالمگیر بوده که به علت وجودکانون های جدید غیرمنتظره با توزیع جغرافیایی دائماً در حال تغییرهمراه می باشد. بروسلوز در کشورهای مدیترانهای اروپا و آفریقا، خاورمیانه، هندوستان، آسیای مرکزی، مکزیک، آمریکای جنوبی و مرکزی آندمیک (بومی) است. بروسلوز در تعدادی از کشورها مثل استرالیا، کانادا، قبرس، دانمارک، فنلاند، هلند، زلاندنو، نروژ و سوئد و ایالات متحده گزارش نشده است زیرا بروسلوز گاوی در این کشورها ریشه کن شده است. بیش از ۵۰۰۰۰۰ موارد بروسلوز انسانی در هر سال گزارش میشود، با این حال تعدادی از موارد، تشخیص داده نشده و عقیده بر این است که این موارد میتوانند به علت علائم و نشانه های بالینی غیراختصاصی، عدم آگاهی درباره بروسلوز در نواحی آندمیک، نظارت و امکانات آزمایشگاهی ناکافی بیشتر از رقم ذکرشده هم باشند.بروسلوز تمام گروههای سنی را مبتلا می سازد بخصوص که به میزان بالایی صاحبان حرفه های مختلف مثل چوپان ها، کشاورزان، کارکنان کشتارگاه، کارخانه لبنیات سازی حرفه ای، دامپزشکان و کارکنان آزمایشگاه را مبتلا می کند. بروسلوزیس یکی از شایع ترین عفونتهای منتقله از طریق آزمایشگاه است و گزارشهای مبنی بر رویداد آن در پژوهشهای بالینی و محصولات آزمایشگاهی در دست است.

انتقال بیماری

عفونت در انسان از طریق میزبان های حیوانی توسط تماس مستقیم با ترشحات حیوانات مبتلا یا غیرمستقیم با مصرف مواد غذایی آلوده مثل شیر پاستوریزه نشده، محصولات لبنی و محصولات گوشتی نیم پز قابل انتقال میباشد. این عفونت همچنین ممکن است از طریق پوست خراش داده شده، ملتحمه چشم یا استنشاق ذرات معلق در هوا رخ دهد. پخش مستقیم بیماری از شخصی به شخص دیگر خیلی نادر است، با این حال انتقال جنسی گزارش شده است. مادران از طریق شیر دادن عفونت را به نوزادان خود انتقال میدهند.

علائم بالینی

بیماری بروسلوز می تواند به صورت اشکال حاد، تحت حاد یا مزمن با دوره کمون از ۱ تا ۳ هفته تا چند ماه روی دهد. عفونت های ناشی از B.melitensis در طبیعت می تواند بسیار پاتوژنیک باشد که معمولاً حاد بوده (کمتر از ۲ ماه) و عفونت ناشی از سایر گونه ها ممکن است تحت حاد (۲ تا ۱۲ ماه) یا مزمن باشد (بیشتر از ۱۲ ماه). علائم و نشانه های بالینی اختصاصی بروسلوزیس در انسان گزارش نشده است با این وجود بیماران ممکن است به طور اولیه تب مواج با منشأ ناشناخته همراه با علائم و نشانه های متعدد در مراحل بعدی مثل بیخوابی، بی اشتهایی، درد مفصل، درد کمر تحتانی، سردرد، خستگی، بیقراری، درد عضلانی، عرق شبانه،کاهش وزن و چند علامت دیگر داشته باشند. سقط جنین نیز در سه ماهه اول و دوم بارداری در زنان باردار گزارش شده است.بروسلوز انسانی طیف وسیعی از تظاهرات بالینی را بر اساس محل عفونت و اندام درگیرشده نشان م یدهد. Sauret و Vilissova در سال ۲۰۰۲ تظاهرات بالینی بروسلوز انسانی را به صورت کم خونی و انعقاد درون رگی منتشر(DIC)، آندوکاردیت، هپاتومگالی،واسکولیت لکوسیتوکلاستیک، لکوپنیا، آبسه کبدی، لنفوآدنوپاتی،مننژیت، نفریت، نوریت اپتیک، پانسیتوپنیا،

پاپیلدما، آبسه طحالی، اسپلنومگالی اسپوندیلیت، ترومبوسیتوپنیا و Uveitisتوصیف کرده اند.

تشخیص بیماری

به علت وجود طیف وسیعی از تظاهرات بالینی و عدم وجود علائم بالینی اختصاصی، تشخیص اولیه بروسلوز انسانی مشکل است بنابراین تشخیص آزمایشگاهی همزمان با تاریخچه بیماری و علائم بالینی صورت می پذیرد.

تاریخچه بیماری و علائم بالینی

تاریخچه تماس بیماران با مواج در تشخیص اولیه بروسلوز انسانی بسیار کمک کننده است.درصورتیکه علائم اختصاصی موجود نباشد، بیماری توسط پزشکان یا تشخیص داده نمی شود و یا اشتباه تشخیص داده میشود، در چنین حالتی تشخیص آزمایشگاهی مهم است.

الف- جداسازی و تشخیص باکتریایی

جداسازی و شناسایی عامل عفونت هنوز به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص قطعی در نظر گرفته شده است. گونه های بروسلا میتوانند از خون، مغز استخوان، بافتها (در درگیریهای کانونی)و مایعات بدن جدا شوند ولی با این وجود جداسازی باکتری بستگی به مرحله بیماری، نوع نمونه های اخذشده و روشهای کشت مورد استفاده دارد. جداسازی باکتری از مغز استخوان نسبت به خون در هر مرحله بیماری بسیار حساس تر می باشد ولی به علت دردناک بودن روش اخذ نمونه فقط در شرایط خاص مورد استفاده قرار می گیرد.بلاد آگار، شوکولات آگار، تریپتیکاز سوی آگار و سرم دکسترزو آگار برای کشت باکتری مورد استفاده قرار می گیرند. بعضی سویه ها ممکن است برای رشد بهتر نیاز به سرم گاو یا اسب داشته باشند Ferrell , .نیز محیط های کشت انتخابی مثل Medium sمیتواند برای نمونه های آلوده بافتی مورد استفاده قرار بگیرد.پلیت های تلقیح شده با نمونه های بیماران در دمای ۳۷-۳۵ درجه 10-5(CO2)درصد سانتیگراد با اتمسفر حاوی دیاکسید کربن برای ۳ تا ۵ روز انکوبه میشوند، با این حال پلیتها تا۴ هفته قبل از اعلام نتیجه منفی به علت ماهیت مشکل پسند بودن باکتری مورد نظارت دقیق و بازبینی قرار میگیرند.کلنیهای سویههای صاف بروسلا به صورت کشیده، محدب، شفاف، بدون پیگمان و بدون همولیز با اندازه ۰/۵ الی ۱ میلیمتر در پلیتهای آگار ظاهر میشوند و به صورت میکروسکوپیک به صورت کوکو باسیلهای گرم منفی شبیه شن ریز و از نظر بیوشیمیایی با خصوصیاتی مثل اکسیداز مثبت و اوره آز مثبت مورد شناسایی و تشخیص قرار میگیرند. مرفولوژی کلونیهای بروسلا کانیس خشن است و به صورت تیره، مایل به رنگ زرد و مات ظاهر میشود.روشهای کشت بخاطر رشد آهسته و حساسیت پایین محدودیت دارند. نمونه ها باید با احتیاط مناسب و مقتضی در ایمنی زیستی سطح ۲ جمع آوری و دستکاری شوند، درحالیکه کشتها باید در زیست ایمنی سطح ۳ آزمایشگاه مورد دستکاری قرار بگیرند.

ب- تشخیص سرولوژیکی تستهای سرولوژیکی

اندازه گیریهای غیرمستقیم عفونت از طریق تعیین تیترهای بالای آنتی بادیهای اختصاصی است.آنتی ژن مورد استفاده برای تشخیص آزمایشگاهی

عفونتهای ناشی از بروسلا از عصاره های سلول کامل شامل لیپوپلی ساکارید صاف(LPS-S) به عنوان جزء اصلی تهیه می شود، با این وجود درنتیجه واکنش متقاطع با سایر باکتریها مثل یرسینیا آنتروکولیتیکا ۹ O:،سالمونال اوربانا گروپ N ،ویبریو کلرا، coli.E :O157و سایر باکتریها، ویژگی این روش از حد پایینی برخوردار است. تشخیص آزمایشگاهی بروسال کانیس به علت عدم وجود LPS-S ممکن نیست زیرا این گونه دارای کلنیهای خشن است. این تستها سریع و دارای ریسک پایینی از نظر کسب عفونت در هستند.

انواع تستهای سرولوژیکی برای تشخیص بروسلوز انسانی

۱. Serum aggiutination test

بروسلوز برای اولین بار در سال ۱۸۹۷ توسط Wright و Smith با استفاده از تست آگلوتیناسیون لوله ای ساده به طور سرولوژیکی تشخیص داده شد. بعدها تغییرات متنوعی در تست آگلوتیناسیون لوله ای برای ارتقاء صحت تست به صورت Slide ، Plateو test agglutination Card انجام گردید.

تست **Bengal Rose** به طور وسیعی در نواحی آندمیک برای غربالگری سریع جمعیت مورد استفاده قرار میگیرد.

تست**Coomb.s** آگلوتیناسیون دیگری است که در موارد تست s مزمن و عودکننده؛ جایی که نتیجه تست آگلوتیناسیون سرمی منفی یا مشکوک است انجام میشود.

Brucellacapt یک تست آگلوتیناسیون به دام انداری ایمنی یک مرحلهای است که برای شناسایی آنتی بادی های توتال علیه بروسلا استفاده میشود و به عنوان یک جانشین مناسب برای تست Coomb,پیشنهاد میشود. این تست می تواند در هر مرحله sاز بیماری استفاده شود و تیترهای آنتی بادی به کندی در موارد عودکننده کاهش می یابند در حالی که تیترهای آنتی بادی در موارد درمان آنتی بیوتیکی موفقیتآمیز به سرعت کاهش میابند.

۲. assays immnunosorbent linked Enzyme (ELISA)

در این روشها آنتی بادیهای موجود در نمونه های مورد آزمایش را با استفاده از گیرنده های سلول باکتریایی/ آنتی گلوبولین نشاندار شده با ایزوتوپها، فلوروکروم ها یا آنزیم ها به عنوان مولکولهای نشانگر مورد شناسایی قرار می دهند ELISA .در سال ۱۹۹۸ توسط Shamady و Wright به عنوان گزینه قابل قبول بجای کشت خون برای تشخیص بروسلوز معرفی شد.

۳. Lateral fiow assay.

در این روش که توسط Kim و همکاران در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار انجام شد، مهره های رنگی کونژوگه شده با یک رآژین برای شناسایی آنتی بادیهای متصل شده به یک antigen immobilizedدر روی یک غشاء سلولزی مورد استفاده قرار می گیرند. ظاهر شدن یک نوار رنگی قابل مشاهده نشانگر واکنش مثبت است. انجام این روشها آسان بوده و برای تشخیص سریع بیماری به ویژه در نواحی آندمیک جایی که امکانات آزمایشگاهی آن ضعیف است مناسب می باشد.

علاوه بر روشهای فوق روشهای متنوع دیگری برای تشخیص سرولوژیکی بروسلوز توسط Nielsen و Yu در سال ۲۰۱۰ مورد استفاده قرار گرفته اند که عبارتند از:

۱- fluorescence polarization assay سنجش پولاریزاسیون فلورسانس(FPA)

۲- سنجش ایمونولوژیکی فلورسانس با استفاده از تکنیک به دام اندازی و شستشو

۳- سنجشهای luminescence-chemi

ج- تشخیص مولکولی

reaction chain Polymerase(PCR) و سنجشهای متنوع براساس PCR مثل specific-Genus PCR time-Real, PCR ladder-Bruce, PCR specific-Species, PCR و غیره برای شناسایی DNA بروسال از نمونه های بالینی و کشت ها مورد استفاده قرار می گیرد. این روشها توسط Queipo و همکاران در سال ۲۰۰۸ مورد استفاده قرار گرفته اند و روشهای سریعی هستند و میتوانند روی هر نمونه بالینی حتی به مقدار کم انجام شوند، بسیار حساستر از کشت های خون بوده و نسبت به تست های سرولوژیکی خیلی اختصاصی تر هستند، با این وجود DNA بروسال در اکثر بیماران در مرحله درمان و حتی بعد از درمان بیماری به صورت قابل تشخیص باقی می ماند که نشان دهنده فرم مزمن یا عودکننده بروسلوز می باشد. این امر ممکن است به علت بقاء و پایداری باکتری ها در ماکروفاژ ها باشد و لذا PCR time-Real در اینگونه موارد بر سایر روشهای PCR ترجیح داده میشود.

درمان بیماری بروسلوز

بروسلوز در انسان با درمان آنتی میکروبی مناسب در طول یک مرحله تعیین شده قابل درمان است. بسیاری از عوامل ضدمیکروبی مثل داکسیسایکلین، ریفامپین، جنتامایسین، تریمتوپریم، سولفامتوکسازول، استرپتومایسین، تتراسایکلین، کینولونها و ترکیبی از غیره، علیه بروسلوز انسانی مؤثر هستند ولی معمولا آنتی بیوتیکها برای جلوگیری از شکست درمانی و سرعت بالی عود بیماری توصیه میشود.

رژیمهای درمانی برای بزرگسالان

۱. داکسیسایکلین، ریفامپین: داکسی سایکلین ۱۰۰ میلیگرم به مدت ۶ هفته + ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ میلیگرم به مدت ۶ هفته طبق نظر O.H.W یا

۲. جنتامایسین، ریفامپین: جنتامایسین kg/2mg هر ۸ ساعت داخل وریدی یا داخل عضلانی به مدت ۷ روز+ ریفامپین 600-900میلیگرم به مدت ۶ هفته طبق نظر Solera و همکاران در سال ۱۹۹۷ .

۳. سیپروفلوکساسین، ریفامپین: سیپروفلوکساسین ۱ گرم به مدت ۳۰ روز + ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ میلیگرم به مدت ۳۰ روز طبق نظر Agalar و همکاران در سال ۱۹۹۹.

بروسلوز کودکان به طور موفقیت آمیزی با داکسی سایکلین kg/4mgدر هر روز + ریفامپین kg/10mg هر روز به صورت خوراکی و برای مدت ۶ هفته طبق نظر Mantur و همکاران در سال ۲۰۰۴ درمان می شود.

بر طبق تحقیق Ozbay و Inanmis در سال ۲۰۰۶ ،ریفامپین به تنهایی یا در ترکیب با تری متوپریم سولفامتوکسازل داروی مطمئن و بی ضرر برای درمان بروسلوز در دوران بارداری میباشد با این وجود انتخاب ترکیب ضدمیکروبی و دوام درمان ضدمیکروبی باید بر اساس محل بیماری و شرایط قابل تحمل انجام گیرد. پیشنهاد بر این است که موارد ارزیابی پاسخ به درمان را با استفاده از تستهای سرولوژیکی مناسب دنبال کنیم.

کنترل بیماری

کنترل بیماری بروسلوز انسانی به طور عمده به ریشه کنی بیماری در حیوانات، دستورات بهداشتی برای پیشگیری از پخش عفونت و حرارت دادن مؤثر لبنیات و محصولات گوشتی بستگی دارد. وقتی که بیماری در انسان رخ می دهد تشخیص مرحله ابتدایی و درمان ضد میکروبی مناسب تنها راهکار برای پیشگیری از بیماری های شدید در بیماران است.

برای کنترل مؤثر بروسلوزیس در انسان مراحل زیر لازم است

1) :نظارت و بازبینی مؤثر برای شناسایی عفونت

2) : پیشگیری از انتقال بیماری به حیوانات سالم

3) : ریشه کنی مخزن یا حذف منبع عفونت و

3) :واکسیناسیون گوساله ها و بزغاله ها

واکسن زنده ضعیف‌شده دارای سویه ۱۹ بروسال آبورتوس به طور عمده در گاوها استفاده میشود. این واکسن فقط در گوساله های 4تا ۹ ماهه مورد استفاده قرار میگیرد. سویه RB51به عنوان سویه واکسن در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. سویه 1-REVاز بروسال ملی‌تنسیس به عنوان واکسن برای کنترل بیماری در گوسفندها و بزها مورد استفاده قرار می گیرد، با این وجود این سویه درجه قابل ملاحظه ای از ویروالنس را نشان می دهد و ممکن است عامل سقط جنین در حیوانات آبستن باشد. واکسنها در انسانها به علت تأثیر محدود و واکنشهای بالینی مخاطره آمیز مورد استفاده واقع نشده اند، با این حال طبق تحقیق Seleem و همکاران در سال ۲۰۱۰ در شوروی و چین تلاشهایی برای این منظور در دست اقدام است.

در کشورهایی که بروسلوز در آنها وجود ندارد باید قوانین سخت برای واردات حیوانات و محصولات آنها بکار گرفته شده و این واردات فقط به صورت سفارشی آن هم از کشورهای بدون شیوع بروسلوز انجام پذیرد.

چشم انداز آینده بروسلوز

به طور عمده یا تشخیص داده نشده یا به طور اشتباه تشخیص داده شده و غیر قابل گزارش باقی مانده است. برای توفیق در برنامه ریشه کنی باید سیستم نظارت مؤثر در حیوانات، امکانات آزمایشگاهی مناسب و تستهای استاندارد شده برای تشخیص، واکسیناسیون انبوه حیوانات، استراتژی نحوه انبار کردن مجدد برای کشاورزان برای ریشه کنی حیوانات عفونی شده با این باکتری و همکاری وافر و تبادل اطلاعات بین سرویسهای دامپزشکی و پزشکی وجود داشته باشد. در حال حاضر ضروری است که به صورت جدی به اجرای استراتژیهای ریشه کنی برای بروسلوز در حیوانات، در نواحی متأثر از بروسلوز بپردازیم.

این نوشته ترجمه ای از مقاله زیر است

Hari Mohan, Subhash Kharb: **Human brucellosis:A silent but dreadful disease.** Journal of.Innovative Biology, 1(1):163-167, 2014

References:

Aher AS, Londhe SP, Bannalikar AS, Mhase PP,Dighe VD (2011) Detection of brucellosis in occupationally exposed humans by molecular andserological techniques. Indian J Comp Microbiol Immunol Infect Dis 32:36-40.

Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R (1999) Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18(8):535-538 Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D (2003a) Laboratory-based diagnosis of brucellosis: a review of the literature. Part I: techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clin Lab 49(9-10):487-505

Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D (2003b) Laboratory-based diagnosis of brucellosis: a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. Clin Lab 49(11-12):577-589

Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H (2013) New develop-pments in the diagnostic procedures for zoonotic brucel-losis in humans. Res Sci Tech Off Int Epiz 32(1):177-188

Arroyo Carrera I, Lopz Rodriguez MJ, Sapina AM, Lopez Lafuente A, Sacristan AR (2006) Probable transmission of brucellosis by breast milk. J Trop Pediatr 52(5):380-381

Casanova A, Ariza J, Rubio M, Masuet C, Diaz R (2009) Brucellacapt versus classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis. Clin Vaccine Immunol 16(6):844-851

Dhand NK, Gumber S, Singh BB, Aradhana, Bali MS, Kumar H, Sharma DR, Singh J, Sandhu KS (2005) A study on the epidemiology of brucellosis in Punjab (India) using Survey Toolbox. Rev Sci Tech 24:879-885.

Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L (1986) Anevaluation of diagnostic methods for brucellosis:the value of bone marrow culture. J Infect Dis153(1):122-125

Isloor S, Renukaradhya GJ, Rajasekhar M (1998) Serological sur-vey of bovine brucellosis in India. Boyle SM, Sriranganathan N (2010) Brucellosis:
A re-emerging zoonosis. Vet Microbiol 140(3-4):392–398

Shamahy HA, Wright SG (1998) Enzyme-linked immunosorbent assay for Brucella antigen detection in human sera. J Med Microbiol 47(2):169-172

Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A (1997) Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 53(2):245-256

Sprague LD, Al Dahouk S, Neubauer H (2012) Areview oncamel brucellosis: a zoonosis sustained by ignorance and indifference. Pathog Glob Health 106(3):144-149

Upadhyay SR, Singh R, Chandra D, Singh KP, Rathore BS (2007) Seroprevalence of bovine brucellosis in Uttar Pradesh. J Immunol Immunopathol 9:58-60

WHO (1986) Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis: Sixth Report. World Health Organ Tech Rep Ser No. 740 World Health Organization,Geneva Wright AE, Smith F (1897) On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and Malta fever. Lancet 1:656-659

Yohannes M, Gill JP (2011) Seroepidemiological survey of human brucellosis in and around Ludhiana, India. Emerg Health Threats J 4:10Brucellosis. Ind J Med Microbiol 25(3):188-202

Mrunalini N, Reddy MS, Ramasastry P, Rao MR (2004) Seroepidemiology of human brucellosis in Andhra Pradesh. Indian Vet J 81:744-747

Mudliar S, Bhore A, Pandit D (2003) Detection of antibodies to Brucella abortus in animal handlers. Indian J Med Sci 57:181-186.

Nielsen K, Yu WL (2010) Serological diagnosis of brucellosis. Contributions, Sec Biol Med Sci, MASA 31(1):65-89

Noviello S, Gallo R, Kelly M, Limberger RJ, De Angelis K, Cain L, Wallace B, Dumas N (2004) Laboratory-acquired brucellosis. Emerg Infect Dis 10(10):1848-1850
Ozbay K, Inanmis RA (2006) Successful treatment of brucellosis in a twin pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 33(1):61-62
Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV (2006) The new global map of human brucellosis. Lancet infect Dis 6(2):91-99 Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Bravo MJ, Garcia-Ordonez MA, Morata P (2008) Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically positive and active human brucellosis.Clin Microbiol Infect 14(12):1128-1134
Sauret JM, Vilissova N (2002) Human Brucellosis. J Am Board Fam Pract 15(5):401-406 Seleem MN, Rev Sci Tech 17:781-785.
Kadri SM, Ruksana A, Laharwal MA, Tanvir M (2000) Seroprevalence of brucellosis in Kashmir (India) among patients with pyrexia of unknown origin. J Indian Med Assoc 98:170-171.
Kato Y, Masuda G, Itoda I, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M (2007) Brucellosis in a returned traveller and his wife: probable person-to-person transmission of Brucella melitensis. J Travel Med 14(5):343-345
Khan MY, Mah MW, Memish ZA (2001) Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 32(8): 1172-1177
Kim J, Lee Y, Han M, Bae D, Jung S, Oh J, Ha GW, Cho BK (2007) Evaluation of immunochromatographic assay for serodiagnosis of Brucella canis. J Vet Med Sci 69(11): 1103-1107
Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Jacob N (2005) Diagnosis of human brucellosis caused by Brucella canis. J Med Microbiol 54(5):457-461
Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV (2004) Childhood brucellosis - a microbiological, epidemiological and clinical study. J Trop Pediatr 50(3):153-157
Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS (2007)Review of clinical and laboratory features of human