

Bruselloz Tedavisi

Halit Özsüt

Bruselloz tedavisi antimikrobik tedavi, istirahat, semptomatik tedavi ve destek tedavisi olarak dört bölümde ele alınabilir.

Antimikrobik tedavi semptomları hafifletir, hastalığın seyrini kısaltır, kimi kez yaşamı da tehdit edebilen komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltır. *Brucella* bakterileri RES organlarına (dalak, karaciğer, lenf bezleri, kemik iliği) ve fagositoz yapan hücrelere yerleşip çoğalan intraselüler patojenlerdir. Bu özellikleri antikor ve antibiyotik etkilerinden korunmalarını sağlar. Bu nedenle antimikrobik kemoterapide mutlaka hücre içine penetre olabilen antimikrobik ajanlar kullanılmalı ve nüksün önlenmesi amacıyla tedavi süresi uzun tutulmalıdır.

Ateş düşene kadar yatak istirahati şarttır. Akut ağır seyirli bruselloz vakaları mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Lokomotor sistem belirli ve bulguları gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlamayı sağlar.

Özellikle ağır seyirli vakalarda bozulan sıvı-elektrolit dengesi mutlaka korunmalı, malnütrisyon durumlarında protein, enerji ve vitamin gereksinimleri karşılanmalıdır. Destek tedavisi antimikrobik tedaviye yanıtı kolaylaştırır ve iyileşmeyi hızlandırır.

Brucella bakterilerine in vitro etkili antibiyotikler tetrasiklinler, beta-laktamlar, aminoglikozidler, kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) rifampisin ve fluorokinolonlardır. In vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tedavide etkisizdirler, bu nedenle kullanılmamalıdır. Tanı konulmadan önce ampisilin ve karbenisilin kullanan hastalarda herhangi bir klinik iyilik saptanmadığı retrospektif olarak gözlenmiştir. İspanyol araştırmacılar imipenemin de etkili olduğunu göstermişlerdir (1).

Streptomisin keşfinden sonra bruselloz tedavisinde yapılan ilk çalışmalar tedavide tek başına kullanımının etkisiz olduğunu, ancak sulfadiazin ile kombine edildiğinde tedavide başarı sağlandığını ortaya koymuştur (2), fakat bu kombinasyon toksik etkilerinin yüksek bir oranda görülmesi daha az toksik maddelerin araştırılması gereğini ortaya çıkarmıştır.

Yapılan çalışmalar *Brucella*'lara karşı en etkili antibiyotiklerin tetrasiklinler olduğunu ortaya koymuştur (3). Tetrasiklinler *Brucella* suşlarının büyük bir kısmını 0.1 µg/ml'den düşük konsantrasyonlarda inhibe ederler.

Klinikte yapılan ilk çalışmalar oral olarak kullanılan tetrasiklinin streptomisin + sulfadiazin kombinasyonundan daha etkili ve daha az toksik olduğunu göstermiştir (4). Daha sonraki yıllarda ise nüks sorunu ortaya çıkmış, tetrasiklinin tek başına kullanımı sonucu nüks oranını % 69'a kadar yükseldiği gözlenmiştir. Bunun üzerine streptomisin + tetrasiklin kombinasyonu kullanılmaya başlanmış ve bu kombina-

syonla nüks oranı % 14 olarak bildirilmiştir (5).

Tedavideki ilerlemelere karşın yüksek nüks oranı sorun olmaya devam etmiştir. Nüks oranının düşürülmesine yönelik çalışmalar tek ajanın daha uzun süreli kullanılması ve kombine tedavi ile sinerjik etki sağlanması üzerinde yoğunlaşmıştır. BMGTÖ ve DSÖ bruselloz uzmanlar komitesi bu çalışmaların ışığında 1963'te Cenevre'de yaptığı toplantıda bruselloz tedavisinde 3 hafta süreyle oral 2-3 gr tetrasiklin ve intramüsküler, 1 gr streptomisin kullanılmasını önermiştir (6). Bu raporda gerekli durumlarda tedavinin uzatılması, tetrasiklinin parenteral kullanılması ve tedaviye sulfonamid eklenmesi önerilmiştir. Ayrıca bu kombinasyonun yapılacak çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği de belirtilmiştir.

Buchanan ve arkadaşları (7) yaptıkları çalışmada streptomisin + tetrasiklin kombinasyonu kullandıkları vakalarda diğer gruba (sulfadiazin + tetrasiklin) göre nüks oranını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır.

Böylece brusellozun klasik tedavisi tetrasiklin (oral, 2 gr/gün, 3-6 hafta) ve streptomisin (1 gr/gün, İM, 2-3 hafta) olarak kabul edilmiştir. Bu tedavi ile nüks oranı % 1-10, ortalama % 2 civarında olup, tedavinin tekrarı ile şifa sağlandığı bildirilmiştir.

Klasik tedavideki sorunlar dişlerde sarı lekelerle yol açmasından dolayı 8 yaşın altındaki çocuklarda ve gebelerde kullanılmaması; streptomisin 8. kranial sinir üzerine toksik etkisinin fazla olmasıdır. Bu nedenlerle tedavide alternatifler üzerinde yapılan çalışmalarda TMP-SMZ'un özellikle çocukluk çağında görülen bruselloz vakalarının tedavisinde bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Daikos ve ark. tarafından yapılan ilk geniş kapsamlı, fakat kontrolsüz ve karşılaştırmasız bir çalışmada TMP-SMZ'un etkisi ortaya konulmuştur (8). Beş yıl sonra Ariza ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada ise nüks oranını % 40 olarak saptamışlardır (9). Bunun üzerine aynı çalışmacılar bruselloz tedavisinde TMP-SMZ ve tetrasiklin + streptomisin kombinasyonlarını karşılaştıran bir çalışma yapmışlar ve uygulanan dozda elde edilen serum düzeylerinin istenen MİK değerlerinden birkaç kat yüksek olmasına karşın, nüks oranının % 46.6 gibi kabul edilemeyecek bir düzeyde olduğunu göstermişlerdir (10).

Alternatif arayışındaki en önemli gelişme belki de tek başına veya diğer antimikrobik ajanlarla kombine edildiğinde rifampisin etkinliğinin keşfedilmesidir (3,11,12). *Brucella*'lara karşı aktivitesi rifampisin kısa sürede bruselloz tedavisinde kullanılmaya başlamasına neden olmuştur. İlk çalışmalarda rifampisin bruselloz tedavisinde tek başına kullanılmıştır. Lorens-Tenol ve ark. 14 pediatrik bruselloz vakasını 20 mg/kg/gün rifampisin (3 hafta) ile tedavi etmişler ve sadece 2 vakada nüks bildirmişlerdir (13). Erişkinlerde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda 200 vakada tek başına uzun süreli rifampisin kullanılmış ve nüks oranı % 2'nin altında olarak saptanmıştır (14). Godeau ve ark. (15) ise 17 bildiriye toplam 255 vakadan 24'ünde şifa sağlanmadığını ve bunun rifampisin uygun dozda kullanılmamasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Son çalışmalarda rifampisin + tetrasiklin kombinasyonu kullanılmıştır. Bertrand ve ark. (16) az sayıda vakaya uygulanan bu kombinasyon tedavisinde nüks oranını % 8 olduğunu bildirmişlerdir.

Son zamanlarda tetrasiklinin yağda daha fazla eriyen, % 95-100 emilimi olan, emilimi besinlerden etkilenmeyen, gastrointestinal irritasyonu daha az olan ve doz aralığı daha uzun türevi olan doksisiklini içeren kombinasyonlar Akdeniz ülkelerindeki pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Montanari ve ark. (17) doksisiklin + rifampisin kombinasyonunun en iyi alternatif olduğunu rapor etmişlerdir. Daha sonra Ariza ve ark. (18) ise 46 vakalık serilerinde rifampisin + doksisiklin grubunda nüks oranının daha yüksek olduğunu fakat tedavi süresinin uzatılmasıyla klasik streptomisin + tetrasiklin kombinasyonundan daha düşük oranda nüks görüleceğini belirtmişlerdir. Rifampisin + doksisiklin kombinasyonunda ise yan etkilere klasik kombinasyondan daha az rastlamışlardır.

Bu çalışmalar ışığında Kasım 1985'te Cenevre'de toplanan BMGTÖ ve DSÖ bruselloz uzmanlar komitesi 1986'da yayınladığı raporunda klasik tedavinin yerini 6 haftalık rifampisin + doksisiklin tedavisinin aldığını belirtmişlerdir (19). Günlük dozu rifampisin için 600-900 mg, doksisiklin için 200 mg olarak tek doz şeklinde önermişlerdir. Bu raporda ayrıca TMP-SMX'un etkili olduğu, ancak tek başına kullanıldığında nüks oranının çok yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bruselloz uzmanlar komitesinin bu önerisinden sonra rifampisin + doksisiklin ve streptomisin + doksisiklin kombinasyonları karşılaştırılmıştır. 1989 yılında üstüste yayınlanan 2 makalede streptomisin + doksisiklin kombinasyonu biraz daha üstün bulunmuştur. Colmenero-Castillo ve ark. (20) streptomisin + doksisiklin kombinasyonunda şifa oranını % 91.6, rifampisin + doksisiklin kombinasyonunda ise % 86.5 olarak bildirmişlerdir. Fransa, Yunanistan ve İspanya'da aynı anda yürütülen 6 merkezli 143 vakalık bir çalışmada ise streptomisin + doksisiklin kombinasyonunda şifa oranı % 96, rifampisin + doksisiklin kombinasyonunda ise % 95'tir (21). Bu çalışmada kombinasyonların eşit derecede etkili olduğu kabul edilebilir. 1990 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada ise doksisiklin (6 hafta) streptomisin (ilk 2 hafta) kullanılmış ve tedaviden sonra 6 ay süreyle izlenen 102 hastadan 4'ünde (% 3.9) nüks bildirilmiştir (22).

Bütün bu çalışmalardan sonra bruselloz tedavisinde önerilen doksisiklin + streptomisin veya doksisiklin + rifampisin kombinasyonlarıdır. Doksisiklin (200 mg, PO) tedavisi en az 6 hafta sürmelidir. Streptomisin 2 hafta yeterli olduğu halde, rifampisin tedavisi en az 6 hafta sürdürülmelidir. Streptomisin günlük dozu 1 gr, rifampisin ise 600-900 mg'dır. Kombinasyon seçiminde hastaların klinik durumu, tedavinin maliyeti, istenmeyen etkiler dikkate alınmalıdır. Çok merkezli daha geniş vaka gruplarında çalışmalar yapılarak ideal kombinasyonun hangisi olduğuna karar verilmelidir. Özellikle tüm bu kombinasyonların her birinin ayrı ayrı dezavantajları da dikkate alınarak seçim yapılmalı ve yeni seçenekler araştırılmalıdır. Uzun süreli parenteral kullanıma hastaların uyumsuzluğu, streptomisin ve tetrasiklinin çocuklarda ve gebelerde kontrindike olması, bazı kombinasyonlarda nüksün yüksek oranda görülmesi, tüberkülozun sık görüldüğü ülkelerde rifampisin kullanımının direnç gelişimini arttırması ve anti-rifampisin antikorlarının gelişimi en sık gözlenen dezavantajlardır.

Bruselloz Tedavisinde Yeni Seçenekler

Bruselloz tedavisinde yeni seçenekler fluorokinolonlardır. İlk kez 1965 yılında Sharma (23) 4 vakada bir kinolon olan nalidiksik asidi denemiş, tümünde şifa sağlanmıştır. Ancak daha sonra geniş ve karşılaştırmalı bir klinik çalışma

yapılmamış ve ayrıca nalidiksik asidin in vitro etkili olmadığı gösterilmiştir. Fluorokinolonlar fagositik hücrelerde ekstraselüler konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmalarından dolayı intraselüler bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilirler. Fakat bu ajanlar gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda ve kemik gelişimini tamamlamamış çocuklarda kullanılmamalıdır. İn vitro çalışmalarda en etkili fluorokinolonların siprofloksasin ve ofloksasin olduğu saptanmıştır. 1984'te Governado ve ark. (24) siprofloksasinin 68 *Brucella melitensis* suşunun % 100'ünü 1 mg/L'nin altında inhibe ettiğini bildirdiler. 1986'da ise Bosch ve ark. (25) siprofloksasinin 95 *Brucella* suşunu 0.5 mg/L konsantrasyonlarında inhibe ettiğini bildirmiştir. Garcia-Rodriguez ve ark. (26) 1989'da yapıları in vitro çalışmada *Brucella* bakterilerine en etkili fluorokinolonların ofloksasin ve siprofloksasin olduğunu kanıtlamışlardır. Khan ve ark. (27) ise en etkili fluorokinolon olarak ofloksasini bildirmişlerdir. Bruselloz'da fluorokinolonları ilk kez Ankara'dan Baykal ve ark. (28) denemiştir. Toplam 21 vakada % 15 nüks bildirmişlerdir (29). Lang ve ark. (30) 12 vakada 6 hafta süreyle siprofloksasin kullanmış ve nüks oranını çok yüksek bularak çalışmayı sonlandırmışlardır. Bu grupta nüks eden vakaların tümü doksisiklin + rifampisin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Al-Sibai ve ark. (31) ise siprofloksasini tek ajan olarak kullanarak tedavi ettikleri 16 vakalık serilerinde 52 haftalık izlemede 3 vakada nüks gördüklerini bildirmişlerdir. Ayrıca 1 vakada tedavinin tamamlanmasından 32 hafta sonra reinfeksiyon saptanmıştır. Fluorokinolonların bruselloz tedavisindeki kullanımı henüz çok kısıtlıdır, bu konuda yapılacak karşılaştırmalı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Lokomotor Sistem Tutulumu Gösteren Bruselloz Vakalarında Tedavi

Brusellozlu hastaların % 25-50'sinde görülen kemik ve eklem komplikasyonları tedavide seyrek olarak özel problem yaratır. Hastaların çok büyük bir kısmı rutin anti-*Brucella* tedavisine yanıt verir. Cerrahi müdahale septik eklem epanşmanları ve geniş, semptomatik paraspinal apselerin drenajı dışında seyrek olarak gerekir. Paraspinal apselerde cerrahi müdahale indikasyonları nörolojik disfonksiyon, yeterli antimikrobik tedaviye karşın tedaviden sonra ateş ve ağrının devam etmesi, vertebra korpusunun kollapsından dolayı oluşan spinal instabilitedir. Paraspinal apse tedavisinde alçı yağı ile immobilizasyon ağrıyla azalır. Tedavi sedimantasyon normale dönene ve radyolojik iyileşme bulguları saptanana kadar devam etmelidir. Nörolojik defisitlerin tam olarak geriye dönmesi ve tam iyileşme 6 ay-2 yıl içinde olabilir. Apse drenajı ve cerrahi girişim genellikle posterior yolla yapılır. Postoperatif dönemde immobilizasyona devam edilmelidir. Laminektomi ve/veya spinal füzyon gerektiren vakalar vardır. Mousa ve ark. (32) osteoartiküler tutulum gösteren vakalarda üçlü kombinasyon tedavisinde nüks oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Nörobruselloz Tedavisi

Merkezi sinir sisteminin direkt invazyonu sonucu gelişen nörobruselloz seyrek olarak görülen bir komplikasyondur, fakat antimikrobik maddelerin bakterisidal konsantrasyonlarına gereksinim gösterdiğinden tedavide özel problemler yaratır. Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden tetrasiklin bakteriyostatiktir. Streptomisin de kan-beyin ba-

riyerini yeterince aşmadığı bilinmektedir. Rifampisin *Brucella* suşlarına etkili oluşu, BOS'a iyi geçmesi ve hücre içine girmesi nedeniyle tüm *Brucella* menenjitli vakalarının tedavisinde her türlü kombinasyonda yer verilebilecek bir antibiyotik gibi gözükmektedir. Tetrasiklinlerden de yağda en fazla eriyeni olan doksisisiklin kullanılmalıdır. İspanya'dan Bouza ve ark. (33) *Brucella* menenjitinin tedavisinde en uygun seçimin tetrasiklin + streptomisin veya rifampisin'in ya da üçünün birden kombinasyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson, seflizoksimin BOS'a geçen konsantrasyonlarda *Brucella* suşlarına bakterisid etki sağlayabileceği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (34). Ulaşabildiğimiz literatürde tedavisinde 3. kuşak sefalosporine başvuru iki vaka bulunmaktadır (35,36). Birinde sefotaksim, diğerinde moksalaktam rifampisinle kombine edilmiş ve 6 haftalık tedavi sonucu şifa sağlanmıştır. Bruselloza bağlı beyin apsesinde ise antimikrobik tedaviye ilave olarak drenaj şarttır. Elazığ'dan Güvenç ve ark. (37) ve Meksika'dan Jacobo Ayala-Gaytan ve ark. (38) iki vakada beyin apsisi saptanmış ve antimikrobik tedaviye ilave olarak drenaj yaparak şifa sağlamışlardır. Nörobrosellozda antimikrobik ajanlarla tedavi süresi için literatürdeki veriler henüz yeterli değildir. 6 hafta ile 6 ay arasında başarı sonuçları alındığı bildirilmiştir. Hastanın kliniğinde düzelmeye olana, BOS şekeri normale dönene, hücre sayısı ml'de 100'ün altına inene, BOS'ta antikor titresi azalmaya başlayana kadar tedaviye devam etmek yerinde olur.

Brucella Endokarditi Tedavisi

Brusellozun diğer bir komplikasyonu yine antimikrobiklerin bakterisidal konsantrasyonunu gerektiren endokarditidir. Seyrek görülmesine karşın uygun tedavi yapılmazsa fatal seyirlidir. Tedavide doksisisiklin veya TMP-SMZ + streptomisin veya gentamisin gibi çeşitli kombinasyonlar kullanılmıştır. Bu rejimlere rifampisinin eklenmesi bakterisidal etkiyi artırır (39). Uzatılmış antimikrobik tedaviye karşın bakteriyolojik şifanın sağlanması için çok sıklıkla kapak replasmanı gerekir. Şimdiye kadar sadece antimikrobik tedaviye yanıt veren iki vaka mevcuttur (40,41). Prostetik kapak endokarditinde kapak replasmanı değişmez bir kuraldır (42). 1990 yılında idiopatik hipertrofik subaortik stenoz üzerine yerleşmiş bir *Brucella* endokarditi klasik tedaviye yanıt vermemesi üzerine IV pefloksasin ile başarıyla tedavi edilmiştir (43). Akalın ve ark. (29) da 3 *Brucella* endokarditi vakasını oral ofloksasin ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Yapılacak çalışmalar fluorokinolonların *Brucella* endokarditinin yerini daha iyi belirleyecektir.

Gebelikte Bruselloz Tedavisi

Bruselloz gebeliğin abortusla sonuçlanmasına neden olabilir. Erken dönemde tedaviye başlanması abortusu önler gibi gözükmektedir. BMGTÖ ve FAO bruselloz uzmanlar komitesi gebelikte seçilmesi gereken ilaç olarak rifampisini önermiş, kullanılmadığı durumlarda ise TMP-SMZ veya tetrasiklinin kullanılabilirliğini belirtmiştir (6). Streptomisin ise gebelikte kullanılmamalıdır.

Kaza ile Temastan Sonra Tedavi

Brucella bakterileri ile kaza sonucu temastan sonra (canlı aşılardan dahil) derhal antimikrobik tedaviye başlanmalıdır. Antikor titresi izlenerek tedavinin süresi hakkında karar verilmelidir.

Nüks

Tedavinin bitiminden sonra semptomların tekrarlaması nüks olarak kabul edilir (eğer hemokültür pozitifliği varsa ve/veya IgG antikorları beklenenenden daha fazla titre artışı veya düşüşü gösterirse). Nüksün nedeni çok iyi açıklanamamıştır. Fakat erken direnç gelişimine bağlı olduğu sanılmaktadır. Bunu destekleyen çalışmalar vardır. Uzun süren antibiyotik tedavisine hastanın uyum bozukluğu, nüks görülen hastalarda daima akla getirilmelidir (özellikle ev tedavisinde). Ayrıca cerrahi tedavi gerektiren lokal komplikasyonlar da nüks vakalarında mutlaka araştırılmalıdır. Çoğu vakada aynı tedavinin yinelenmesi yeterlidir. İspanya'dan Pellicer ve ark. (44) klasik kitapların nüks tanımlamasında olduğu gibi, nüks vakalarında IgM titrelerinde artışın olmadığını gösterdiler. Nükste IgG titrelerindeki artışın yanı sıra Coombs titresindeki artışın da anlamlı olduğunu ortaya koydular ve geniş serilerde bu çalışmanın devam ettirilmesi gerektiğini belirttiler.

Tedaviye Karşı Reaksiyonlar

Bruselloz tedavisi sırasında başlangıçta seyrek olarak Herxheimer benzeri reaksiyon görülebilir. Ateş daha da yükselebilir, semptomlar kötüleşir. Genellikle bu tablo 24 saat içinde kendiliğinden geriler, çok seyrek olarak kortikosteroid kullanımı gerekir. Antimikrobik tedavinin kesilmesi gerekmez. İlaça bağlı yan etkilerden ayrılmalıdır.

İmmünoterapi

Tedavide zayıflatılmış *Brucella* antijenleri kullanılmış, fakat etkili olduğunu gösteren bilgi rapor edilmemiştir. Levamizolün de kronik brusellozda T lenfosit fonksiyonunu ve monosit fagositozunu arttırdığı bildirilmişse de bu bulguyu destekleyecek objektif veri yoktur (45). Akut bruselloz vakalarında ise sadece levamizolle tedavi edilen hastalarda nüks oranı % 53 gibi kabul edilemeyecek oranlarda bildirilmiştir (46).

Kaynaklar

1. Gutiérrez Altés A, Enciso MD, Garcia PP, Bueno AC: In vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against 98 clinical isolates of *Brucella melitensis* compared with those of cefoxitin, rifampin, tetracycline, and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 501-3.
2. Pulaski EJ, Ampsacher WH: Streptomycin therapy in brucellosis. *Bulletin of the U. S. Army Medical Department* 1947; 7: 221-5.
3. Hall WH, Manion RE: In vitro susceptibility of *Brucella* to various antibiotics. *Applied Microbiology* 1970; 20: 600-4.
4. Spink WW, Braude AI, Castaneda MR, Goytia RS: Aurcomycin therapy in human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *JAMA* 1948; 138: 1145-8.
5. Magill GB, Killough JH: Oxytetracycline-streptomycin therapy in brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Arch Intern Med* 1953; 91: 204-11.
6. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. 4th Brucellosis Report. *WHO Tech Report Series*, Geneva, 1964; No: 289.
7. Buchanan TM, Faber LC, Feldman RA: Brucellosis in the United States, 1960-1972, An abattoir-associated disease, Part I. Clinical features and therapy. *Medicine* 1974; 53: 403-13.
8. Daikos GK, Papapolyzos N, Morketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadis E: Trimethoprim-sulfamethoxazole in brucellosis. *J Infect Dis* 1973; 128: S731-3.
9. Ariza J, Gudiol F, Dominguez C: Tratamiento de la brucellosis

- agodu con TMP-SMZ. In: Baquero F, ed. *Proceedings of the 1st Mediterranean Congress of Chemotherapy*. Madrid: Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1978; 769-75.
10. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P: Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. *J Infect Dis* 1985; 152: 1358-9.
 11. Corbel MJ: Determination of the in vitro sensitivity of Brucella strains to rifampicin. *Br Vet J* 1976; 132: 266-75.
 12. Bertrand A, Roux J, Janbon F, Jourdan J, Jonquet O: Traitement de la brucellose par la rifampicine: results preliminaires. *Nouv Presse Med* 1979; 8: 3635-9.
 13. Llorens-Terol J, Busquets RM: Brucellosis treated with rifampicin. *Arch Dis Child* 1980; 55: 486-8.
 14. Conti R, Parenti Conti R, Parenti F: Rifampin therapy for brucellosis, Flavobacterium meningitis, and cutaneous Leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (suppl 3): S600-5.
 15. Godeau P, Fuchs G, Guillemin L, Philippon A, Tucet G, Cabane J, Herson S: Traitement de la brucellose humaine par la rifampicine. *Sem Hop Paris* 1984; 60: 5,9.
 16. Bertrand A, Jonquet O: Traitement antibiotique de la brucellose. *Sem Hop Paris* 1982; 58: 281-3.
 17. Montanari M, Gandini T, Torre D, Dietz A: La terapia della brucellosi: esperienza clinica con l'associazione rifampicina-doxiciclina. *Minerva Medica* 1985; 76: 1407-10.
 18. Ariza J, gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P: Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-51.
 19. Joint FAO/WHO Exphert Committee on Brucellosis, 6th Brucellosis Report. *WHO Tech Report Series*, Geneva, 1986; No: 740.
 20. Colmenero Castillo JD, Hernandez Marquez S, Reguera Iglesias JM, Cabrera Franquelo F, Rius Diaz F, Alonso A: Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis. *Chemotherapy* 1989; 35: 146-52.
 21. Acocella G, Bertrand A, Beytout J, Bernard Durrande J, Garcia Rodriguez JA, Kosmidis J, Micoud M, Rey M, Rodriguez Zapata M, Roux J, Stahl JP: Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: a multicenter multinational study. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 433-9.
 22. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon, Martinez C, Alarcon A: Multicenter prospective study of treatment of Brucella melitensis brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 881-3.
 23. Sharma B: Treatment of brucellosis by nalidixic acid. *Lancet* 1965; 1: 1171-3.
 24. Gobernado M, Canton E, Santos M: In vitro activity of ciprofloxacin against Brucella melitensis. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3: 371.
 25. Bosch J, Linares J, Lopez de Goicoechea MJ, Ariza J, Cisnal MC, Martin R: In vitro activity of ciprofloxacin, ceftriaxone and five other antimicrobial agents against 95 strains of Brucella melitensis. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 459-461.
 26. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Trujillano I, Munoz Bellido JL: In vitro activity of new quinolones against Brucella melitensis. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 5): S992-3.
 27. Khan MY, Dizon M, Kiel FW: Comparative in vitro activities of ofloxacin, difloxacin, ciprofloxacin, and other selected antimicrobial agents against Brucella melitensis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1409-10.
 28. Baykal M, Akalin HE, Firat M, Serin A: In vitro activity and clinical efficacy of ofloxacin in infections due to Brucella melitensis. 2nd International Symposium on New Quinolones, Book of Abstracts, Geneva, 1988, s. 56.
 29. Akalin HE, Ünal S, Gür D, Baykal M: Ofloxacin in the treatment of brucellosis. 3rd International symposium on New Quinolones, Book of Abstracts, Vancouver, 1990. s. 117.
 30. Lang R, Raz R, Sacis T, Michel J, Sapira M: Failure of prolonged treatment of ciprofloxacin in acute brucellosis. 28th ICAAC, Book of Abstracts, Los Angeles 1988. s. 177.
 31. Al-Sibai MB, El-Shaker MM, Hussain Qadri SM: The efficacy of ciprofloxacin in the treatment of Brucella infection, in one year follow-up. 3rd International Symposium on New Quinolones, Book of Abstracts, Vancouver, 1990. s. 116
 32. Mousa ARM, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA: Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 531-43.
 33. Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F, Guerrero, Rodriguez-Creixems M, Gobernado: Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 810-22.
 34. Palenque E, Otero, JR, Noriega AR: In vitro susceptibility of Brucella melitensis to new cephalosporins crossing the blood-brain barrier. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 182-3.
 35. Young EJ: Human brucellosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 821-42.
 36. Eraksoy M, Boyacıyan A, Eraksoy H, Çalangu S: Cefotaxime in the treatment of neurobrucellosis: A case report. 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Book of Abstracts, Barcelona, 1990. s. 165.
 37. Güvenç H, Kocabay K, Ökten A, Bektaş S: Brucellosis in a child complicated with multiple brain abscesses. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 333-6.
 38. Jacobo Ayala-Gaytan J, Ortegón-Baqueiro H, De la Maza M: Brucella melitensis cerebellar abscess. *J Infect Dis* 1989; 160: 730-2.
 39. Pratt DS, Tenney JH, Bjork CM, Barth Reller L: Successful treatment of Brucella melitensis endocarditis. *Am J Med* 1978; 64: 897-900.
 40. Hudson RA: Brucella abortus endocarditis. *Circulation* 1957; 16: 411-3.
 41. Platt P, Gray J, Carson P: Brucella endocarditis-a successfully treated case. *J Infection* 1980; 2: 275-8.
 42. O'meara JB, Eykyn S, Jenkins BS, Braimbridge MV, Philips I: Brucella melitensis endocarditis: successful treatment of an infected prosthetic mitral valve. *Thorax* 1974; 29: 377-81.
 43. Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Alessandri N, Santero M, Martino P: Successful treatment of Brucella melitensis endocarditis with pefloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9: 440-2.
 44. Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F: Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988; 157: 918-24.
 45. Boura P, Raptopoulou-Gigi M, Acriviadis E, Goulis G: Reevaluation of the effect of levamisole in chronic brucellosis: In vitro and in vivo effect on monocyte phagocytosis. *J Immunopharmacology* 1984; 6 (3): 135-46.
 46. Kılıç SS, Felek S, Aslan İN, Işık A: Bruselloz tedavisinde karşılaştırılmalı bir çalışma. *Ankem Derg* 1989; 3: 521-5.