

BRUSELLOZ TEDAVİSİNDE DEĞİŞİKLİKLER

Fatma SIRMATEL*, İbrahim BAYDAR**

Anahtar Terimler: Brusellozis, Tedavi

Key words: Brucellosis, Treatment

ÖZET

Bruselloz tedavisinde eskiden beri bilinen Streptomycin+Tetracyclin'in kullanılması ile başarısız kalınması ve yüksek oranda nüks görülmesinden dolayı tedavide değişiklikler yapılmaya başlanmıştır. Tedavide çeşitli antibiyotikler ve bunların kombinasyonları denenmiştir.

Bruselloz tedavisinde Quinolon grubu antibiyotikler ve üçüncü jenerasyon Cephalosporinleri içeren ikili hatta üçlü kombinasyonların en az 6 hafta süre ile kullanılması önerilmektedir.

SUMMARY

Changes in the Treatment of Brucellosis.

Treatment of brucellosis has been changed because of the ineffectiveness of Streptomycin+Tetracyclin combination and relapses seen frequently following this therapy. Many kinds of antibiotics and their combinations have been used in the treatment.

Combinations with 2 or 3 antibiotics including quinolon antibiotics and 3 rd generation of cephalosporins have been recommended to use at least 6 weeks.

GİRİŞ

Brusellozis özellikle süt ve süt ürünleri ile koyun, keçi ve sığır gibi hayvanlardan insanlara bulaşan bir zoonozdur. Bölgemizde hemen hemen her mevsimde görülmekte ve çok değişik tablolarla karşımıza çıkmaktadır.

Hastaların kliniği çoğunlukla abortif seyirli olmakta ve genel durum çok bozulmadığı için fazlaca önemsenmemektedir.

Tanı genellikle serolojik verilerle konulabilmektedir. Yıllarca romatizmal hastalıklar gibi tedavi edilen olgular da vardır (1). Bruselloz tedavisinde en önemli konu hastanın uzun süre ve yeterli dozda antibiyotik almasıdır. Hastaya antibiyotik tedavisine ek olarak istirahat, semptomların tedavisi ve destek tedavisi de gerekir. Brucella bakterileri hücre içine yerleştiklerinden dolayı,

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf.Hast. ve Kl.Bakt.ABD.Yrd.Doç.Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf.Hast. ve Kl.Bakt.ABD.Prof.Dr.

bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin de hücre içinde etkili olabilmesi gerekir. Lokomotor sistem tutulumu olan hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasında yarar vardır (1,2). Klinik tablonun ağır olduğu ve malnutrisyondaki hastalarda destek tedavisi olarak sıvı, elektrolit ve vitamin tedavisi yapılabilir.

Birçok antibiyotik *Brucella* bakterilerine in vitro koşullarda etkili olmasına karşılık in vivo etkisizdir. Örneğin penicillin, chloramphenicol, erythromycin, 1. ve 2. kuşak cephalosporin'ler *Brucella*'lara etkisizdir (2). Buna karşılık 3.kuşak cephalosporinlerin hem in vivo hem de in vitro olarak etkili olduğu bulunmuştur. Bu konuda özellikle cefotaxime, ceftriaxone ve ceftizoxime üzerinde çalışmalar yapılmıştır (3,4).

Gutierrez ve arkadaşları (5) imipenem'in in vitro koşullarda en etkili antibiyotik olduğunu bulmuşlardır. Gargani ve arkadaşları (2) ise bruselloz tedavisinde 5 yeni cephalosporin'i denemişler ve 115 *Brucella* suşunda MIC değerlerini ceftizoxime için 0.36 mikrogram/ml, cefotaxime için 0.55, ceftriaxone için 1.22, ceftazidime için 6.0, cefotetan için 7.64 olarak tesbit etmişlerdir. Gebelerde özellikle ceftriaxone ve cefotaxime diğer antibiyotiklere göre daha güvenli bir şekilde kullanılabilen antibiyotiklerdendir (1).

STREPTOMYCIN VE TETRACYCLIN KOMBİNASYONU:

Bruselloz tedavisinde streptomycin ilk kez Waksman ve Schatz tarafından kullanılmıştır (6). Başlangıçta streptomycin tek başına kullanılırken, direnç gelişmesi üzerine sulfonamidlerle kombine kullanılmaya başlamıştır (7). Toksik etkilerinin fazla olması nedeniyle sulfonamidlerin yerini tetracyclinler almıştır (8). Bu ikili yıllarca brusellozun spesifik ilaç kombinasyonunu oluşturmuştur. 1963'te Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü bruselloz tedavisini 3 hafta süre ile (2 gr/gün tetracyclin)+(1 gr/gün Streptomycin) olarak önermiştir. Bu ikiliye sulfonamidlerin de eklenebileceği ve gerekir ise tedavinin daha uzun bir süre sürdürülebileceği ifade edilmiştir (9). Bu tedavi ile çeşitli araştırmacılar değişik oranlarda nükle karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Bazıları bu oranın % 1-10 arasında olduğunu söylerken (10), bir başka çalışmada nüks oranının % 14 olduğu ileri sürülmüştür (8). Hastaya Kortizon+Streptomycin+Tetracyclin kombinasyonu verildiğinde nüks oranı % 26'ya yükselmektedir (1,10). Kimi uygulayıcılar halâ bu kombinasyonu tercih etmekte ve endokardit olgularında önermektedirler (11). 1989'da Fransa, İtalya ve Yunanistan'da yapılan geniş bir çalışmada bu kombinasyonda nüks oranı % 41 olarak bulunmuştur (12). Ülkemizde Kılıç'ın (13) yaptığı bir çalışmada bu oran % 33 olarak saptanmıştır. Yıllar içinde bu şekilde oldukça yüksek oranlara varılan sıklıklarda nüks gözlenmesi bu kombinasyondan uzaklaşma eğiliminin doğmasına yol açmıştır

(8). Nükslerin sık olarak görülmesine ek olarak, bu klasik tedavinin kullanımında da bazı zorluklar vardır. Örneğin bu kombinasyonun çocuklara, yaşlılara ve gebelere verilmesi sakıncalar yaratabilmekte, tetracyclin dişlerde renk bozukluğuna neden olmaktadır.

Daha sonraları bu ikiliye, özellikle kronik olgularda ve nükslerde, Trimethoprim-Sulfamethoxazole eklenmesi önerilmiştir (1,5). Bilhassa nörobruselloz olgularında bu üçlü kombinasyon tavsiye edilmektedir (15,16).

RİFAMPİN+DOXYCYCLİNE KOMBİNASYONU:

Streptomycin+Tetracyclin kombinasyonuna alternatif olarak rifampin kullanılmaya başlanmıştır. Önceleri tek başına kullanılması önerilen bu ilaç sonraları uzun etki süreli bir ilaç olan doxycycline ile kombine edilerek uygulamaya konulmuştur. Lorens ve Tenol (17) 14 pediatrik olguda 3 hafta süre ile 20 mg/Kg rifampin kullanarak sadece 2 olguda nüks geliştiğini saptamışlardır.

Erişkinlerde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, sadece rifampin kullanılan hastalarda nüks oranı % 2 olarak bulunmuştur (18). Rifampinin uzun süre kullanılması hastalarda gastrointestinal yakınmalara ve karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olabilmekte, bu durumda kullanımını kısıtlayabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1986 yılında yağda daha fazla eriyen, alınması daha kolay ve uzun etki süreli doxycycline ile kombinasyonun 6 hafta süre ile kullanılmasını önermiştir (19). Acocelca ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmalar sonunda bruselloz tedavisinde en iyi kombinasyonun Rifampin+Doxycycline olduğunu tesbit etmişlerdir. Bizim klinik gözlemlerimize göre de bu kombinasyonun kullanımı kolay ve nüks oranı da çok düşüktür.

Ortadoğuda yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda, özellikle nörobruselloz tedavisinde, Rifampin+Doxycycline+Trimethoprim-Sulfamethoxazole kombinasyonu önerilmektedir(20,21,22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu üçlü kombinasyon ile hiç nüks izlenmemiştir (13).

STREPTOMYCİN+DOXYCYCLİNE KOMBİNASYONU:

Bruselloz tedavisinde 1985 yılından sonra Doxycycline+Streptomycin tedavisi sıkça kullanılmaya başlanmıştır (23). Calmenoro ve Castillo (24) Streptomycin (3 hafta süre ile 1 gr/gün)+Doxycycline (6 hafta süre ile 200 mg/gün) tedavisi ile bruselloz olgularının % 91.6 sında şifa saptarken, Rifampin+Doxycycline kombinasyonu ile bu oranı % 85.6 gibi daha düşük bir değerde bulmuşlardır. Bir başka çalışmada hem Doxycycline+Streptomycin hem de

Doxycycline+Rifampin kombinasyonu ile % 96'lık bir başarı elde edilmiştir (12).

Streptomycin+Doxycycline kombinasyonu ile yapılan bruselloz tedavisi sonucunda görülen nüks oranı % 3.9'dur (25).

QUINOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER:

Quinolonların ana maddesi olan nalidiksik asid bruselloz tedavisinde ilk kez Sharma tarafından kullanılmıştır (26).Fluoroquinolonların özellikle makrofajlara afinitesi ve hücre içine yüksek konsantrasyonlarda girebilmesi, intrasellüler mikroorganizmalara karşı etkinliğini arttırmaktadır. Bu ilaçların yan etkilerinden dolayı kemik gelişmesini tamamlamamış olanlarda ve gebelerde kullanılması sakıncalıdır. İn vitro yapılan çalışmalarda bu grubun en etkili antibiyotiklerinin siprofloksasin ve ofloxacin olduğu saptanmıştır (27,28,29,30,31).

Yousuf Khan ve arkadaşları (29) yaptıkları bir çalışmada Brucella bakterilerine karşı en etkili quinolon'un ofloxacin olduğunu tesbit etmişlerdir.

Baykal ve arkadaşları (28) yurdumuzda 21 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ofloxacin tedavisi yapılan brusellozlu olguların % 15'inde nüks izlemişlerdir. Lanf ve arkadaşları (32) da 12 olguluk bir bruselloz serisinde oflaksosin tedavisinden sonra benzer nüks oranları saptamışlardır. Al-Sebai ve arkadaşlarının (33) 16 olguluk gruplarında nüks oranı % 19 dolayındadır.

Bruselloz tedavisinde quinolon'ların yeri halâ tartışmalıdır. Bu konuda daha fazla olgu üzerinde, daha fazla hasta grubunda yapılmış karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

LOKOMÖTOR SİSTEM TUTULUMUNDA BRUSELLOZ TEDAVİSİ:

Bruselloz olgularının % 20-80'inde hastalık kemik ve eklemleri de tutar (34). Hastalarda artrit, miyalji, bursit, spondilit ve osteomyelit gibi bulgu ve belirtiler vardır. Böyle hastalarda bruselloz tedavisinin 2 ay kadar sürdürülmesi gerekir (35,36). Genel olarak sedimantasyon hızı normale dönene ve radyolojik düzelme sağlanana kadar tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir. Septik eklem epanşmanlarında ve paraspinal abselerde cerrahi müdahale gerekir. Nörolojik defisitlerin tam olarak geriye dönmesi 6 ay-2 yılda mümkün olabilmektedir. Mousa ve arkadaşları (35) osteoartiküler tutulumu olan hastalarda üçlü bir kombinasyonun 2 ay süre ile kullanılmasını önermektedir.

NÖROBRUSELLOZ TEDAVİSİ

Norobruselloz olgularının % 5 kadarında sinir sistemi tutulumu da vardır (37). Bu olgularda kullanılacak ilaçların hem intrasellüler etkili hem de Beyin Omurilik Suyuna geçişi yeterli gruplardan olmalıdır. Pascal ve arkadaşları (22) 7 nörobruselloz olgusunda 4 ay süre ile Rifampin(900mg/Gün)+ Doxycycline (200mg/Gün) kullanmışlar ve olguların hiçbirisinde nüks görülmediğini saptamışlar.

Rıfat Bashir(38) Rifampin ve Trimethoprim-Sulfamethoxazole kombinasyonunun BOS'a geçişinin iyi olduğunu ve nörobruselloz tedavisinde 3-6 ay kullanılmasını önermektedir. Güvenç ve arkadaşları (39) Brucella'ya bağlı bir beyin absesi olgusunu drenaj ve bu ikili kombinasyonla başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Biz de 5 nörobruselloz olgumuzu rifampin+doxycycline kombinasyonu ile tedavi ettik. Olgulardan birisi öldü. Diğerleri iyileşti (37).

Üçüncü jenerasyon cephalosporinlerin BOS'a geçişi çok iyi olduğu için, nörobruselloz tedavisinde kullanılacak kombinasyonlara katılmaları yararlı olur.

Nörobruselloz olgularında, BOS bulguları normale dönünceye kadar tedaviye devam edilmelidir.

BRUCELLAR ENDOCARDİTİS OLGULARINDA TEDAVİ:

Tedavi edilmediğinde fatal seyreden bir bruselloz tipidir. Joseph (11) 1978'de Streptomycin+Tetracyclin kombinasyonu ve kapak replasmanı ile 2 olguyu tedavi etmiştir.

İdiyopatik hipertrofik stenozlu bir kalp kapağı üzerine Brucella bakterilerinin yerleşmesi sonucu gelişen bir bruselloz olgusu 1990 yılında pefloksasin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (40). Akalın ve arkadaşları (41) da ofloxacin kullanarak bir olguyu tedavi ettiklerini belirtmektedirler.

Halen, Brucella Endokarditi olgularında quinolon grubu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması önerilmektedir (42).

NÜKS OLGULARINDA TEDAVİ:

Bruselloz tedavisi yapılan bir kısım olguda, özellikle yetersiz ve düzensiz tedavide, nüksler görülmektedir. Böyle durumlarda genellikle tedavi şemasının değiştirilmesi ve uzun süreli başka bir kür uygulanması öngörülmektedir. Pellicer ve arkadaşları (45) nüks olgularında kanda Brucella spesifik IgG

artışının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Böyle olgularda aynı kür tedavinin yinelenmesini önermektedirler. Bazı araştırmacılar ise kronik olgularda tedaviye Trimethoprim+Sulfamethoxazole eklenmesini tavsiye etmektedirler(1,3).

Akut ve subakut olgularda Ceftriaksonun başarı ile kullanılabileceği söylenmektedir (46). İmipenem ve ciprofloksasin de tedavide önerilmektedir (47). Antibiyotik tedavisine ek olarak levamizol uygulanması ile immün sistemin desteklenmesi de denenmiş ancak fazla başarılı olunamamıştır (13,48).

Bruselloz tedavisinin başlangıcında Herxheimer benzeri reaksiyonlar görülebilir. Hastanın ateşi yükselir, semptomlar şiddetlenebilir. Böyle bir durumda ilacın bir süre kesilmesi veya dozunun ayarlanması tablonun düzelmesine yardımcı olur (49).

Bruselloziste kortikosteroid kullanımının yeri yoktur (1,3). Antibiyotik tedavi süresi 6 haftadan az olmamalıdır. Herhangi bir komplikasyon geliştiğinde tedavi süresi 2-6 aya kadar uzatılmalıdır (49,50).

KAYNAKLAR

- 1- Wendell H.: HallModern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. Rewiev of Inf.Dis.6:1060-1095, 1990.
- 2- Gargani G., Pacetti AM.: Sensitivity of 115 strains of the Genus Brucella to Some Antibiotics. Chemotherapia 5:7-13, 1986.
- 3- Özsüt H.:Brusellozis Tedavisi. Klimik Dergisi.3:26-29, 1990.
- 4- Bosh J., Linaeres MJ., Goicoecha L., Cisnal MJ.,: In Vitro Activity of Ciprofloxacin Ceftriaxone and Five Other Antimicrobial Agents Against 95 Strains of Brucella melitensis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17:459-461, 1986.
- 5- Guitierrez A., Enciso M., Garcia P., Bueno A.: In Vitro Activity of N.formimidoyl thienamicin (Imipinem) against Clinical Isolates of Brucella melitensis Compared with Those of Cefoxitin, Rifampin, Tetracycline and Cotrimoxale. Antimicrb. Agents Chemoth. 29:82-183. 1986.
- 6- Waksmans S., Schatza A.,: Streptomycin: Origins Nature and Properties. Journal of The American Pharmaceutical Scientific Edition.34:273-291, 1945.
- 7- Pulanski EJ., Ampsacher WH.: Streptomycine Therapy in Brucellosis. Bulletin of the U.S.A. Army Medical Department.7:221-225, 1947.
- 8- Magill GB., Killough JH.: Oxytetracycline-Streptomycine Therapy in Brucellosis Due to Brucella melitensis. Arch. Intern.Med. 91:204-211, 1953.
- 9- Joint Fao/Who Expert Committee on Brucellosis: 4 th Brucellosis Report. Who Tech.Report Series. Geneva No:289, 1964.
- 10- Paul M., Smaron M., Ormiste V.: Brucellosis in a Group of Travelers to Pain (Brief Reports). JAMA 4:251, 1984.
- 11- Cleveland JC., Jsuchor R., Dage J.: Destructive Aortic Valve Endocarditis from Brucella abortis Survial with Emergency Aortic Valve Replacement Thorax. 33:616-618, 1978.

- 12- Aocella G., Bertrand A., Bernard BJ.: Comparison of Three Different Regimen in the Treatment of Acute Brucellosis. A Multicenter Multinational Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 23:433-439, 1989.
- 13- Kılıç SS., Felek S., Aslan İN., Işık A.: Bruselloz Tedavisinde Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Ankem Dergisi* 3:521-525, 1989.
- 14- Ariga J., Guidol F., Dominguez C.: Tratamiento de la Brucellosis Agoda con TMP/SMZ in Baquero F. Ed Proceeding of the 1 st Mediterranean Congres of Chemotherapy Madrid 769-775, 1978.
- 15- Anza F., Gudiol R., Pallares G., Rufib P., Viladrich F.: Comparative Trial of Co-Trimoxazole Versus Tetracycline+Streptomycine in Treating Human Brucellosis. *The Journal of Inf.Dis.* 152:1358-1359, 1985.
- 16- Orainey JO., Laajam MA., Al-Aska AK., Rajapakse CN.: Brucella Meningitis. *Journal of Infect.Dis.* 14:142-145, 1987.
- 17- Lorens JL., Busquets RM.: Brucellosis Treated with Rifampicin. *Archives of Disease in Childhood*. 55:486-489, 1980.
- 18- Godeau P., Fuchs G., Guillemin L., Philipper A., Tucac G., Cabare J., Herson S.: Traitement de la Brucellose Humaine par la Rifampicine. *Sem.Hosp.*60:5-9, 1984.
- 19- Joint Fao/Who Expert Committee on Brucellosis: 6 th Brucellosis Report. WHO Tech. Report Series No: 740, 1986.
- 20- Saleh M., Yakup BA., Sharif HS., Phadke JG.: Neurobrucellosis, Clinical Characteristics, Diagnosis and Outcome. *Neurology*, 39:498-501, 1989.
- 21- Drutz JE.: Brucellosis of the Central Nervous System. *Clinical Pediatrics*. 10:476-478, 1989.
- 22- Pascual J., Polo CM., Berciand J.: Localized CNS Brucellosis Report of 7 Cases. *Acta Neural Scand.* 78:282-289, 1988.
- 23- Montanari M., Gandini T., Torre D., Dietz A.: La Terapia Della Brucelosi Esperienza Clinica Con L'associazione Rifampicina Doxicina. *Minevra Medica* 76:1407-1410, 1985.
- 24- Cantillo C., Marquez H., Iglesias R., Franquelo C., Diaz R., Alanso A.: Comparative Treal of Doxycycline plus Streptomycuni versus Doxycycline plus Rifampicina for the Therapy ou Human Human Brucellosis. *Chemoth.* 35:146-152, 1989.
- 25- Cisneros JM., Viciano P., Colmenoro J., Martinez C.: Multicenter Prospective Study of Treatment of Brucella melitensis Brucellosis with Doxycycline for 6 Weeks plus Streptomycine for 2 Weeks. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5:881-883, 1990.
- 26- Sharma B.: Treatment of Brucellosis by Nalidixic Acid. *Lancet* 1:1172-1173, 1965.
- 27- Rodriguez G., Sanchez G., Trujillano J., Munoz JL.: In Vitro Activity of New Quinolones Against Brucella melitensis. *Rewievs of Inf.Dis.*11:5992, 1989.
- 28- Baykal M., Akahn HE., Firat M., Serin A.: In Vitro Activity and Clinical Efficacy of Ofloxacin in Infections Due to Brucella melitensis. *Rewievs of Inf.Dis.*11:993, 1989.
- 29- Khan Y., Dizon M., Kiel W.: Comparative In Vitro Activities of Ofloxacin, Ciprofloxacin and Other Selected Antimicrobial Agents Against Brucella melitensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 8:1404-1410, 1989.
- 30- Gobernado M., Cauton E., Santos M.: In Vitro Activity of Ciprofloxacin Against Brucella melitensis. *Bur.J.Clin.Microbial.*3:371, 1984.
- 31- Bosh J., Linares J., Lopez MJ., Cisman A., Martin R.: In Vitro Activity of Ciprofloxacin, Ceftriaxon and Five Other Antimicrobial Agents Against 95 Strains of Brucella melitensis. *J.Antimicrobial Chemoth.* 17:459-461, 1986.
- 32- Lang R., Roz R., Sacit T., Michael J., Sapira M.: Failure of Prolengen Treatment of Ciprofloxacin in Acute Brucellosis. 28 th ICAAC Book of Abstract Page:177, 1988.

- 33- Al Sibai MB., El Shaker MM., Quadri H.: The Efficacy of Ciprofloxacin in the Treatment of Brucella in One Year Follow Up. 3 rd International Symp. On New Quinolones Book of Abstr. Page:116, 1990.
- 34- Al-Rawit T., Thewaini AJ., Shawket AR., Ahmet M.: Skeletal Brucellosis in Iraq Patients. *Ann. of Rheuma Diseas.* 48:77-79, 1989.
- 35- Mousarm RM., Mathaseb SA., Almudalal DS.: Osteoarticular Complications of Brucellosis. A Study of 169 Cases. *Rev.Infect.Dis.* 9:531-548, 1987.
- 36- Khateeb MJ., Araj GF., Majeed S., Lulu A.: Brucella Arthritis. A Study of 96 Cases in Kuwait. *Ann. of the Rheumatic Diseas.* 49:994-998, 1990.
- 37- Sırmatel F., Sırmatel Ö., Baydar İ., Balcı İ.: 5 Nörobrusellozis Olgusu. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. Baskıda.
- 38- Bashir R., Zuheir FM., Edward F., Harden J.: Nervous System Brucellosis Diagnosis and Treatment. *Neurology.* 35:1576-1581, 1985.
- 39- Güvenç H., Kocabay K., Ökten A., Bektaş S.: Brucellosis in a Child Complicated With Multiple Brain Abscesses. *Scand.J.Infect.Dis.* 21:333-336, 1989.
- 40- Micozzi A., Venditti M., Gentile G., Alessandri N., Santero M., Partino P.: Successful Treatment of Brucella melitensis Endocarditis with Pefloxacin. *Eur. J.Clin. Microbial. Inf.Dis.* 157:918-924, 1988.
- 41- Akalın HE., Unal S., Gün D., Baykal M.: Ofloxacin in the Treatment of Brucellosis. 3 rd International Symp. on New Quinolones Book of Abstr. Page:177, 1988.
- 42- Platt P., Gray J., Carson P.: Brucella Endocarditis. A Successfully Treated Case. *J.Infection.* 2:275-278, 1980.
- 43- Jeroudi MO., Halim MA., Horder EJ.: Brucella Endocarditis. *Br.Heart J.* 58:279-283, 1987.
- 44- Kasab S., Fagih A., Yousef A.: Brucella Infective Endocarditis. Successful Combined Medical and Surgical Therapy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 95:862
- 45- Pellicer T., Anza J., Foz A., Pallares R., Guidol F.: Specific Antibodies Detected During Relapse of Human Brucellosis. *J.Infec. Dis.* 157:918-924, 1988.
- 46- Idrissi HY., Uwaydah A., Danso K., Mousa M.: Ceftriaxone in the Treatment of Acute and Subacute Human Brucellosis. *The Journal of Inter. Medical Research.* 17:363-368, 1989.
- 47- Altes AG., Enciso MD., Gorgia PP.: 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.* 21:501-503, 1982.
- 48- Boura P., Raptopoulou M., Acriviades E., Goulis G.: Reevaluation of The Effect of Levamisole in Chronic Brucellosis. In Vitro and In Vivo Effect on Monocyte Phagocytosis. *J. Immunopharmacology.* 6(3):135-146, 1984.
- 49- Soung EJ.: Human Brucellosis. *Rev.Infect.Diseas.* 5:821-842, 1983.
- 50- Palanque E., Otero FR., Noreeaga AR.: In Vitro Susceptibility of Brucella melitensis to New Cephalosporins Crossing the Blood-Brain Barrier. *Anti microb. Agent Chemoth.* 29:182-183, 1986.