

DENEYSSEL FARE BRUSELLOZ MODELİNDE DOKSİSİKLİN VE LEVOFLOKSASİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cem Artan,¹ Prof. Dr. Yusuf Özbal²

¹ Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalı, Kayseri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, bruselloz tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan doksisisiklin ile henüz etkinliği konusunda yeterli araştırma yapılmamış olan levofloksasinin *in vivo* olarak *Brucella spp.* laboratuvar suşuna etkinlikleri karşılaştırıldı.

Materyal ve Metod: Her birinin ağırlığı 20-45 gram arasında değişen toplam 59 adet BALB/c beyaz deney faresine *Brucella spp.* laboratuvar suşu intraperitoneal yolla verildi ve kronik bruselloz oluşması için 30 gün kafeslerinde aseptik ortamda bekletildi. Uygulanan antibiyotiklerin etkinliğinin belirlenmesi için deney hayvanları dört gruba ayrıldı. Onaltı fareden oluşan birinci gruba (A grubu) 50 mg/kg/gün levofloksasin 20 gün i.p, 17 fareden oluşan ikinci gruba (B grubu) 50 mg/kg/gün levofloksasin 30 gün i.p, 13 fareden oluşan üçüncü gruba (C grubu) 50 mg/kg/gün doksisisiklin 30 gün oral gavaj yolu ile verildi. On fareden

oluşan kontrol grubuna (D grubu) ise herhangi bir tedavi verilmedi.

Bulgular: Tedavi süresi sonunda, levofloksasin uygulanan A ve B gruplarında iyileşmeyen fare sayısı sırasıyla 16 ve 15 iken, doksisisiklin uygulanan C grubunda 2 idi. Tedavi sonrası farelerin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayılarının ortalaması; kontrol grubunun dışında en yüksek A grubunda olduğu belirlendi.

Tedavi etkinliği yönünden levofloksasin ve doksisisiklin uygulanan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Levofloksasin deneysel fare modeli brusellozun tedavisinde yetersiz iken, bu modelde doksisisiklin etkin bulundu.

Anahtar Kelimeler: Fare brusellozu, tedavi, doksisisiklin, levofloksasin. Nobel Med 2011; 7(1): 56-60

COMPARISON OF THE EFFICACY OF DOXYCYCLINE AND LEVOFLOXACIN IN THE EXPERIMENTAL MURINE BRUCELLOSIS MODEL

ABSTRACT

Objective: In this study, the efficacy of doxycycline the effect of which against brucellosis is well known, and that of levofloxacin, the efficacy of which against brucellosis has not been studied thoroughly in the treatment of brucellosis were compared.

Material and Method: A total of 59 white BALB/c mice with body weight of 20-45 g were used. *Brucella spp.* laboratory strain was given to the mice intraperitoneally, and they were kept in their cage aseptically, in order to form chronic brucellosis for 30 days. In order to detect the efficacy of applied antibiotics mice were divided into four groups. The first group (Group A), consisting of 16, were treated with levofloxacin (50 mg/kg/day) for 20 days intraperitoneally, the second group (Group B) consisting of

17 mice were treated with levofloxacin (50 mg/kg/day) for 30 days, the third group (Group C) consisting of 13 mice were treated with doxycycline (50 mg/kg/day) for 30 days orally. And no therapy was applied to group D, the 10 mice consisting control group.

Results: At the end of the treatment period, the number of the mice which did not recover, in the levofloxacin-treated group A and B were 16 and 15 respectively, and in the doxycycline-treated group were 2. The mean value of the colonies produced in the spleen of the mice after treatment was determined to be the highest in group A, except for control group. The difference of treatment between the groups receiving levofloxacin and doxycycline was found statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: Levofloxacin was inefficient in the treatment of the experimental murine brucellosis model, whereas doxycycline was effective.

Key Words: Murine brucellosis, therapy, doxycycline, levofloxacin. *Nobel Med 2011; 7(1): 56-60*

GİRİŞ

Brusella, memeliler arasında geniş bir konak dağılımı gösteren fakültatif intrasellüler bir bakteridir.¹ Brusella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz, titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur.²⁻⁴ Brusella bakterileri; koyun, keçi sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, süt, idrar gibi vücut sıvıları, infekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, infekte hayvanın gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşır.^{1,5} Brusellozda klasik tedavi süresinin uzunluğu, tedavilerdeki yetersizlikler ve nöksler, kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri nedeniyle yeni ilaçların denenmesine gerek duyulmuştur. *In vitro* çalışmaların sonuçları ile klinik sonuçların korelasyonu önemlidir.⁶ Hücre içi penetrasyonu çok iyi olan yeni kinolonların tedaviye girişi ümit vericidir.⁷

Bu çalışmada yeni kinolonlardan levofloksasin'in *in vivo* olarak *Brucella spp.* laboratuvar suşuna etkinliği, klasik tedavi yöntemlerinden biri olan doksisisiklin tedavisi ile karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve laboratuvarlarında Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Etik kurul onayı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden alındı.

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvar'ında infektif endokarditli bir hastadan izole edilen ve *Brucella spp.* olarak ön tipleme yapılan laboratuvar suşu çalışma için seçildi.

Çalışma, her birinin ağırlığı 20-45 (37±5,6g) gram arasında değişen toplam 59 adet BALB/c beyaz deney faresinde yapıldı. Farelerin bakımı Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Temizlik, yiyecek ve içecekleri günlük olarak sağlandı.

Brusella bakteri kolonileri 8×10^4 bakteri/mL olacak şekilde serum fizyolojik ile süspanse edildi. Bakteri süspaniyonundan her bir fareye 0,5 mL intraperitoneal yolla insülin enjektörü ile verildi. Brusella bakterisi verilen deney hayvanlarında kronik brusella infeksiyonunun oluşması için otuz gün süreyle kafeslerinde bekletildi.

Uygulanan antibiyotiklerin etkinliğinin belirlenmesi için deney hayvanları dört gruba ayrıldı. Onatlı fareden oluşan birinci gruba (A grubu) 50 mg/kg/gün levofloksasin 20 gün i.p, Onyediy fareden oluşan ikinci gruba (B grubu) 50 mg/kg/gün levofloksasin 30 gün i.p ve onüç fareden oluşan üçüncü gruba (C grubu) 50 mg/kg/gün doksisisiklin 30 gün oral gavaj yoluyla verildi. On fareden oluşan kontrol grubuna (D grubu) ise herhangi bir tedavi verilmedi. →

Tablo 1: Tedavi sonrası üreyen brusella bakteri koloni sayıları.			
Gruplar	Deney hayvanı sayısı (n)	Koloni sayısı ortalaması	Minimum-maksimum
A	16	1.030.000	350.000-2.440.000
B	17	400.000	0-1.860.000
C	13	0	0-4.260
D	10	2.463.000	1.156.000-5.200.000

Kruskal Wallis Varyant Analizi Mann Whitney U testi, $\chi^2= 41,22$ $p< 0,001$

Hayvanlarda brusella infeksiyonunun varlığının belirlenmesi için bakteri inokülasyonundan 20 gün sonra deney hayvanlarından üç tanesi rastgele seçildi ve anestezi altında (ketamin 100 mg/kg) aseptik koşullarda dalakları alınarak ayrı ayrı 1 mL steril serum fizyolojik (SF) içinde homojenizatör ile homojen hale getirildi. Her bir homojenat üç brusella agar plağına ekilerek 37°C'da 5-7 gün inkübe edildi. Üreyen kolonilerden gram boyama yapıldı ve verilen bakteri ile aynı bakteri olup olmadığı incelendi.

Yirmi günlük tedavi sonunda onaltı fareden oluşan A grubundaki deney hayvanları ketamin anestezisiyle sakrifiye edildi. Deney hayvanlarının aseptik koşullarda çıkarılan dalakları 1 ml steril SF içinde homojenatörde homojen hale getirilip homojenatın 0,1 mL'sinin 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000 dilüsyonları yapıldı ve her biri üç ayrı brusella agara ekildi. Kültürler üreme açısından ikinci günden itibaren kontrol edildi. Yedi gün sonunda koloniler sayıldı. Her bir dilüsyon için üç plağın ortalaması alınıp 1 mL'deki koloni sayısı hesaplandı. Koloni sayımında, tüm plaklar sayıldı, 30-300 koloni bulunan plaklar değerlendirilmeye alındı.⁸

B, C ve D gruplarındaki fareler 30 gün sonunda yukarıda uygulanan teknikte koloni sayıları hesaplandı.

MIC tayini için E-test (AB biodisk- Sweden) stripleri kullanıldı.

Tedavi protokolü farklı uygulanan deney hayvanı grupları arasında farkın olup olmadığı SPSS programında Kruskal Wallis Varyant Analizi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Tedavi protokolü uygulanan gruplar arasında fark olup olmadığı Ki Kare testi ile araştırıldı.⁹

BULGULAR

Tedavi sonrası fareler sakrifiye edildi ve dalakları çıkarılarak SF içinde aseptik koşullarda homojenatları hazırlandı. Bu homojenatların brusella agarda kültürleri yapıldı ve inkübasyon sonrası bakteri kolonileri sayıldı. Bulgular Tablo 1'de gösterildi. Tedavi protokolü farklı olan bu grupların dalak homojenatlarından

üreyen bakteri koloni sayıları yönünden her bir grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0,001$).

Levofloksasin tedavisi verilen B grubu 17 fareden 2 tanesinde (%11,8) doksisisiklin tedavisi verilen C grubu 13 fareden 11 tanesinde (%84,6) iyileşme görüldü. İyileşen farelerin dalak kültürlerinde üreme olmadı (koloni sayısı:0). Levofloksasin tedavisi verilen A grubu farelerden 16'sında da (16/16: %100,0), B grubu 17 fareden 15'inde (15/17: %88,2), doksisisiklin tedavisi verilen C grubu 13 farenin 2'sinde (2/13: %15,4) ve herhangi bir tedavi verilmeyen D grubu 10 farenin 10'unda (10/10: %100) iyileşme olmadı.

Levofloksasin'in sağlımdaki başarı oranları karşılaştırıldığında, hiçbir farenin iyileşmediği A grubu ve 2 farenin iyileştiği B grubu ile tedavi verilmeyen D grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$). Doksisisiklin verilen C grubunda tedavi başarısı ise istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 2'de gösterildi.

Bu çalışmada kullanılan Brusella laboratuvar suşunun MIC duyarlılığı E test yöntemi ile belirlendi. Levofloksasin'in MIC değeri 0,032 µg/mL olarak bulundu. Doksisisiklin'in MIC değeri çalışılmadı.

TARTIŞMA

Bruselloz dünya genelinde, özellikle Akdeniz ülkeleri ve bazı gelişmekte olan ülkelerde, bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. Brusella cinsi bakteriler intrasellüler bakteri grubundadır. Bu durum hastalığın uzun süreli seyrinde yüksek relaps insidansına ve mikroorganizmanın terapötik ajanlar ile dokulardan eradikasyonunda güçlüğüne neden olmaktadır.¹⁰⁻¹⁴ Tedavide, günümüzde en sık olarak doksisisiklin ile streptomisin kombinasyonu uygulanmaktadır.^{10,12}

Brusella cinsi bakterilerin antibiyotiklere karşı *in vitro* olarak duyarlılıkları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Trujillano-Martin ve ark⁶'nın brusella bakterileri üzerinde yaptıkları çalışmada levofloksasinin MIC değerini 0,5 µg/mL ve trovafloksasinin MIC değerini 1 µg/mL, Domingo ve ark¹¹ ise azitromisin'in MIC değerini 2 mg/L olarak bulmuşlardır. Garcia-Rodriguez ve ark¹⁵ tarafından yapılan benzer çalışmada klaritromisin'in MIC değerini 8 µg/mL ve azitromisin'in MIC değerini 2 µg/mL, Landinez R ve ark¹⁶ azitromisin'in MIC değerini 0,5-1,0 µg/mL olarak bildirmişlerdir. Lang ve ark¹⁷ ise kinolon grubu antibiyotiklerin brusellozun tedavisinde tek başına uygulanmasının uygun olmadığını, ancak streptomisin veya rifampisin veya doksisisiklin ile birlikte uygulanmasının uygun olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde de benzer araştırmalar yapılmıştır. →

Akova ve ark¹⁸ azitromisin'in MIC değerini 1 µg/mL, Demirdağ ve ark¹³ ise Klaritromisin'in MIC değerini 4 µg/mL olarak bulmuşlardır. Sümerkan ve ark¹⁹, laboratuvarlarında izole edilen brusella suşlarına ait antibakteriyel duyarlılıklarını inceleyerek kinolon grubundan siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasinin MIC₉₀ değerlerini sırasıyla 0,5, 1, 4 ve 4 mg/L; sefalosporinlerden seftizoksım, seftriakson, sefotaksim ve sefuroksime ait MIC₉₀ değerlerini sırasıyla 0,25, 1, 2, 32 mg/L; diğer antibiyotiklerden tetrasiklin, doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, trimetoprim/sülfometaksazol ve eritromisine ait MIC₉₀ değerleri sırasıyla 0,5, 0,5, 2, 4, 4, 32 mg/L olarak belirlemiştir.

Çalışmamızda, levofloksasinin E-test yöntemi ile MIC değeri 0,032 µg/mL olarak belirlendi. Bu bulgular dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmada kullanılan brusella suşunun *in vitro* duyarlılıklarının genelde birbirine benzediği görülmektedir.

Shasha ve ark²⁰ akut deneysel fare bruselloz modelinde rifampisin ve doksisisiklin'i oral ve i.p yolla uyguladıkları çalışmada kür sağlamışlar, fakat siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin ile ise başarı sağlayamamışlardır. Lang ve ark²¹ akut brusellozda hastalara günde iki kez verdikleri Siprofloksasin ile tedavide başarılı olamamışlardır. Shasha ve ark²²'nin yaptıkları başka bir *in vivo* çalışmada rifampisin'in deneysel fare brusellozunda doksisisiklinden çok daha iyi sonuçlar verdiğini, hatta çeşitli dozlarda kullanılan doksisisiklin ile rifampisin kombinasyonunun rifampisin'in yalnız başına kullanımı ile benzer sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir. Lang ve ark²³ siprofloksasinin tek başına veya streptomisin ile kombinasyonunun akut bruselloz tedavisinde yeterli olmadığını; Doksisisiklin-streptomisin ve rifampisin-streptomisin tedavi rejimlerinin ise sinerjistik etkili ve bruselloz tedavisinde son derece avantajlı olduğunu bildirmişlerdir.

Kronik fare brusellozunda uygulanan azitromisin'in 50 mg/kg dozda infeksiyonu önemli ölçüde azalttığı, doksisisiklinin aynı dozda uzun süreli veya doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu uygulamasının daha etkin olduğu bildirilmektedir. Brusella türlerine karşı doksisisiklinin lipofilik olması, nötral ve asit çevredeki biyoaktivitesi ile insan bruselloz tedavisi için halen en iyi seçenek olduğunda vurgulanmaktadır.¹¹ Domingo ve ark¹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada *B. melitensis* ile infekte dişi BALB/c farelerinde doksisisiklin ve streptomisin tedavisinin humoral immün cevap üzerine etkinliği araştırılmış, yalnız doksisisiklin (50 mg/kg/12 saat) 45 gün veya streptomisin (10 mg/kg/12 saat) ile kombinasyonun 14 gün uygulama sonucunda infeksiyonun şiddetinde önemli ölçüde azalma sağladığı ve özgül IgG düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir. Kırk

Tablo 2: Brusella bakterileri ile infekte edilen farelerin antibakteriyel tedavi bulguları.

Gruplar	İyileşen		İyileşmeyen		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
A	0	0,0	16	100,0	16	100,0
B	2	11,8	15	88,2	17	100,0
C	11	84,6*	2	15,4	13	100,0
D	0	0,0	10	0,0	10	100,0
Toplam	13	23,2	43	76,8	56	100,0

* X²= 36,61 p<0,05

beş gün uygulanan doksisisiklin bütün hayvanlarda 78. günde kür sağlamıştır. *B. melitensis* ile infekte farelerde azitromisin ve doksisisiklin-streptomisin kombinasyonunun terapötik rejim aktivitesi karşılaştırılmış ve kronik modelde azitromisin 50 mg/kg/gün dozda ard arda 10, 14 veya 21 günde infeksiyonda önemli bir azalma kaydedilmiştir. Bununla beraber doksisisiklin (50 mg/kg/12 saat 21 gün) azitromisinden daha etkili bulunmuştur.¹²

Çalışmamızda dört grupta incelenen kronik fare bruselloz modelinde A grubuna 50 mg/kg/gün levofloksasin 20 gün i.p, B grubuna 50 mg/kg/gün levofloksasin 30 gün i.p ve C grubuna 50 mg/kg/gün doksisisiklin oral gavaj yoluyla verildi. Kontrol D grubuna tedavi verilmedi. Tedavi sonrası fare dalaklarından yapılan bakteriyolojik kültürlerde kontrol grubu dışında en yüksek koloni sayısı ortalaması A grubunda ve kısmen B grubunda gözlemlendi (Tablo 1). Levofloksasin verilen A ve B grubu infekte farelerde tedavide başarı sağlanamazken, doksisisiklin verilen C grubunda başarı sağlandığı görüldü. Uygulanan antibakteriyellerde doksisisiklin ile tedavi yapılan grupta elde edilen başarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05, Tablo 2). Doksisisiklin ile tedavide başarı oranları Domingo ve ark'larının yaptıkları çalışmalar ile uyumlu idi.¹⁰⁻¹²

Brusellozun tedavisinde levofloksasin *in vitro* olarak etkili (MIC 0,032 µg/mL) olduğu halde, *in vivo* olarak etkisiz bulunması bir çelişkidir. Bu çalışma, levofloksasin veya diğer antibiyotiklerin yalnız *in vitro* etkinliği dikkate alınarak klinik uygulamaya geçilmemesi gerektiğini göstermektedir. Laboratuvar çalışmalarında kombinasyon çalışmalarının yapılması, *in vitro* etkinliğin *in vivo* olarak hayvan modelleri ile korelasyonuna bakılması ve buna önem verilmesi klinikteki başarıyı yükseltecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma, insan bruselloz tedavisinde doksisisiklinin en iyi seçeneklerden biri olarak bildirildiği gibi^{11,12}, doksisisiklinin fare bruselloz modelinde de başarı sağladığını, ancak levofloksasinin bu modelde başarısız olduğunu göstermektedir.

DENEYSEL FARE BRUSELLOZ MODELİNDE DOKSİSİKLIN VE LEVOFLOKSASİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

KAYNAKLAR

- 1 Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM. Brucella. In: Joklik Wk, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (eds), Zinsser Microbiology (20th ed). Appleton & Lange, Connecticut 1992, 609-614.
- 2 Shapiro DS, Wong JD. Brucella. In: Murray PR, Baron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology (7th ed). American Society for Microbiology, Washington DC 1999, 625-631.
- 3 Sözen TH. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed'ler), İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996, 486-491.
- 4 Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases (4th ed). Churchill Livingstone, New York 1995, 2053-2060.
- 5 Baysal B. Brucella. Ustaçelebi Ş (ed), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 1999, 571-577.
- 6 Trujillano-Martin I, Garcia-Sanchez E, Martinez IM, et al. In vitro activities of six new fluoroquinolones against Brucella melitensis. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 194-195.
- 7 Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev Infect Dis 1990; 12: 1060-1093.
- 8 Isenberg HD. Antimicrobial susceptibility testing. In: Isenberg HD (ed), Clinical Microbiology Procedures Handbook Vol 1, American Society for Microbiology Washington DC 1992, pp 5.16-5.17.
- 9 Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik (3. Baskı). Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1990, ss 125-130.
- 10 Domingo S, Diaz R, Gamazo C. Antibiotic treatment induces an increase of the specific antibody levels in Brucella melitensis infected mice. FEMS Immunol Med Microbiol 1995; 12: 91-95.
- 11 Domingo S, Gastearna I, Viyas AI, et al. Comparative activity of azithromycin and doxycycline against Brucella spp. infection in mice. J Antimicrob Chemother 1995; 36: 647-656.
- 12 Domingo S, Gamazo C. Inadequate azithromycin activity against Brucella melitensis in mice with acute or chronic infections. J Chemother 1996; 8: 55-58.
- 13 Demirbaş K, Felek S, Kalkan A ve ark. Deneysel fare brusellozunun sağaltımında ampisilin, seftriakson, klaritromisin ve rifampisin etkinliği. Ankem Derg 1999; 13: 21-28.
- 14 Domingo S, Diaz R, Gamazo C. Significance of environmental conditions (pH and serum) on the in vitro potency of azithromycin against Brucella melitensis. J Chemother 1995; 7: 29-31.
- 15 Garcia-Rodriguez JA, Bellido LM, Fresnadillo MJ, et al. In vitro activities of new macrolides and rifapentine against Brucella spp. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 911-913.
- 16 Landinez R, Linares J, Loza E, et al. In vitro activities of azithromycin and tetracycline against 358 clinical isolates of Brucella melitensis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 265-267.
- 17 Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. J Antimicrob Agents Chemother 1992; 29: 357-363.
- 18 Akova M, Gür D, Livermore DM, et al. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against Brucella melitensis at neutral and acidic pHs. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1298-1300.
- 19 Sümerkan B, Doğanay M, Bakışkan V ve ark. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of Brucella melitensis. Doğa-Tr J of Medical Sciences, TÜBİTAK 1993; 18: 17-22.
- 20 Shasha B, Lang R, Rubinstein E. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin, co-trimoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, doxycycline, and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 973-976.
- 21 Lang R, Raz R, Sacks T, et al. Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to Brucella melitensis. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 841-846.
- 22 Shasha B, Lang R, Rubinstein E. Efficacy of combination of doxycycline, and rifampin in the therapy of experimental mouse brucellosis. J Antimicrob Agents Chemother 1994; 33: 545-551.
- 23 Lang R, Shasha B, Rubinstein E. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2333-2336.