

Brusellozis

Solmaz Çelebi*, Mustafa Hacimustafaoğlu**

* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Uzm.Dr.

** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof.Dr.

Brusellozis enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan temas, süt ve süt ürünlerinin taze olarak tüketilmesi ve/veya enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Gelişmiş ülkelerde tamamen ortadan kaldırılmakla birlikte, hayvancılığın yoğun, çiğ süt ve süt ürünlerinin, tüketiminin yaygın olduğu ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (2, 3). Hastalık ilk kez Hipokrat zamanında "humma" olarak tanımlanmıştır, 1886'da Bruce ilk kez etkeni izole etmiş, mikrokok olarak ifade etmiş ve bu etkenin yaptığı enfeksiyonu "Malta humması" olarak adlandırmıştır, 1895'de Bang düşük yapan sığırlardan "Bacillus abortus'u izole etmiş, 1920'de ise Alice Evara brusella terimini kullanmıştır. Hastalık için Malta ateşi, peynir hastalığı ya da ondulan ateş gibi isimler verilmiştir (4).

Etiyoloji

Brucella melitensis (B.melitensis); esas olarak koyun ve keçilerde, B.abortus: daha çok sığır ve manda, B.canis: köpeklerde, B.ovis: koyun, B.suis: domuz, B.neomatae: ratlarda enfeksiyon yapar. *Brucella* küçük, aerobik, hareketsiz gram negatif kokobasildir. Basil 0.5x1.5 mikrometre büyüklüğünde olup 37 °C (10-40 °C), pH:6.6-7.4'de optimal çoğalır. Hemolitik olmayan, pigmentsiz düz ya da pürüzlü koloni yapar. B. melitensis ve B.canis daha virulandır. Düz koloniler daha virulandır, virulanstan hücre duvarındaki lipopolisakkarit sorumludur. Katalaz pozitif olup, oksidaz ve üreaz pozitifliği değişkendir (5, 6). Mikroorganizma 60°C'de 10 dakikada, %0.1 fenolle 15 dakikada tahrip olur. Mide asidi basili öldürmeye yeterlidir, antiasidler enfeksiyon riskini artırmaktadır. Hayvanların barındığı ahırdaki tozlarda 6 hafta, suda 10

hafta, düşük materyalinde 75 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında (buzdolabı şartlarında) 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içeren salamura peynirde 1 ay yaşar (4).

Epidemiyoloji

Brucella hayvanlarda yaşam boyu enfeksiyona neden olur, düşük, sterilite ve mastit etkenidir. Bu zoonozun temel özelliği tüm evcil ve yabani hayvanları etkileme kapasitesidir. Bu nedenle dünya da oldukça yaygındır. Bulaş sıklıkla cilt, konjunktiva, gastrointestinal sistem ve inhalasyonla olmaktadır (1-6). Veteriner, mezbahe işçisi ve hayvancılıkla uğraşanlarda cilt, inhalasyon ve konjunktival bulaş görülmektedir. Geniş kitleleri etkileyen gastrointestinal bulaş ise çiğ süttten yapılan peynirin tüketilmesi ile olur. Et ile geçiş, çiğ et yeme alışkanlığının az olması nedeniyle daha azdır. İnsandan insana geçiş çok nadirdir, ancak kan transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu, transplasental ya da perinatal geçiş bildirilmektedir (7, 8). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bildirilen brusellalı olguların %10'undan azını çocuklar oluşturmaktadır. Norveç, Belçika, Hollanda ve Finlandiya gibi gelişmiş ülkelerde tamamen eradike edildiği bildirilmektedir, ülkemizde bruselloz morbiditesi yüksek, mortalitesi düşük olan ve yaygın görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde özellikle Ankara ovası, Konya, Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgesinde yaygındır. Türkiye'de yıllık insidans 0.59/100.000, ABD'de ise 0.1/100.000 olarak bildirilmektedir (9). Hastalık her yaş ve cinsiyette görülür. Yaz ve bahar aylarında daha fazla görülür. ABD'de brusellozlu olguların %85'i hayvancılıkla uğraşmaktadır, %15'inde pastörize olmamış süt ürünlerinin kullanımıyla geçiş vardır. Bruselloz aslında meslek

hastalığı olarak daha çok görülmesine rağmen besin hijyeni ve sanitasyonun iyi olmadığı ülkelerde her kesimi etkilemesinden dolayı meslek hastalığı olma özelliğinden çıkmış, geniş kitleleri etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmuştur (9).

Patogenez

Brusella hücre içi bakteridir, nötrofillerde myeloperoksidaz ve H₂O₂ sistemini baskılayan adenin ve 5- guanosin monofosfat üretirler. Makrofajlarda fagozom-lipozom füzyonunu inhibe ederler. Süperoksid dismutaz gibi oksidatif sistemi inhibe eden enzimler üretirler. İlk savunma polimorf nüveli lökositlerce olur, olaya mononükleer hücreler karışır. Hücre içine giren bakteri replike olmaya başlar ve bölgesel lenf nodlarına taşınır. Lenf nodunda yeterince tutulmazsa bakteriyemi olur ve diğer organlara taşınır. En çok kemik iliği, dalak, karaciğer ve böbrek tutulumu görülür. Brusella tipleri farklı patojeniteye sahiptirler, B.melitensis en virulan olanıdır, diğerleri hücre içinde öldürülebilirken B.melitensis öldürülemez. Geçirmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı granülomatöz enfeksiyon görülür (9, 10). Hücresel immünite ön plandadır. Enfeksiyon kontrolü T lenfositlerce salgılanan özellikle Th1 tipi sitokinlerin makrofajların bakterisidal mekanizmalarını aktive etmeleri ile gerçekleşmektedir. Humoral immünite ise kısmen etkilidir. Başlangıçta Ig M sonra Ig G salgılanır, daha sonraki total artıştan sorumlu olan Ig G'dir. Tedavi ile iyileşen olgularda Ig G azalır ancak Ig M yıllara göre düşük titrede kalabilir. Ig G yüksekliği persiste ediyorsa ya da titre giderek artıyorsa enfeksiyonun devam ettiği ya da rölaps geliştiği düşünülür (5, 9, 10). Kişinin immün yanıtı alınan bakteri miktarına, bakteri tipine, hastanın yaşına, önceden aldığı tedaviye bağlı olarak değişmektedir. İntraselüler bakteri olmasından dolayı kronik enfeksiyon eğilimi vardır, nüks görülmektedir.

Klinik

İnkübasyon süresi 2-3 haftadır. Başlangıçta semptomlar genellikle nonspesifiktir. Sıklıkla ateş yüksekliği, halsizlik, terleme (%90) yakınması vardır. Ateş yavaş yavaş artış göstererek en yüksek seviyeye ulaşır, ardından aynı şekilde yavaş yavaş azalma olur (tipik dalgalı ateş) (5, 6, 7). Çocukluk çağı brusella enfeksiyonunda eklem yakınmaları sıklığı %17-83 olarak bildirilmektedir ((3, 5, 6). Hepatosplenomega-

li, lenfadenopati, artrit, anemi, lökopeni, trombositopeni en sık rastlanan klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Klinik görünüm değişik şekillerde karşımıza çıkabilir.

Subklinik seyreden olgular; asemptomatiktir. Düşük titrede serolojik test pozitifliği ve kültür negatifliği vardır. Daha çok hayvancılıkla uğraşan erişkinlerde görülür.

Akut ve subakut enfeksiyon; tanıdan önce semptom süresi 2-3 ay ve 3 ay-1 yıl kadardır. Nonspesifik semptom ve bulgular (yorgunluk, halsizlik, terleme, baş ağrısı, iştahsızlık, ateş yüksekliği, artralji, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati) görülür. Serolojik testler ve kan kültür pozitifliği ile tanı konur.

Lokalize enfeksiyon; akut ya da kronik olgular tedavi edilmez ise lokalize enfeksiyon gelişir. Semptom ve bulgular tutulan organa göre (menenjit, apse ve artrit gibi) değişir. Tanı serolojik testler ve kan kültürü ile konur.

Kronik enfeksiyon; nöropsikiyatrik semptom ve subfebril ateş ile başvururlar, serolojik testler düşük titrede pozitif olabilir, kan kültürü negatif olup sıklıkla lokalize enfeksiyon şeklinde seyredir.

Rölaps

Tedavi bitiminde 2-3 ay sonra ortaya çıkar, serolojik testler ve kan kültür pozitifliği ile tanı konur. Tek ilaç ve kısa süreli tedavide rölaps sık görülür. Genellikle %3-40 oranında rölaps bildirilmektedir (9, 10).

Komplikasyonlar

1-Gastrointestinal sistem: İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, konstipasyon ve kolit olabilir. Karaciğer enzimlerinde orta dereceli artış, ikter görülebilir. Diffüz hepatitten granülomatöz hepatite kadar değişen bulgular tanımlanmıştır. Hatta mikronodüler siroz benzeri tablo erişkinlerde bildirilmektedir. B.suis'de karaciğer ve dalakta süpüratif apse ve kronikleşince kalsifiye apse olabilir. Kolesistit, pankreatit, peritonit ve kolit görülebilir (10, 11).

2-Kas/Eklemler sistemi: Genellikle B.melitensis'de ortaya çıkar. Septik artrit (%50'sinde bakteri ürer.) ve reaktif tip artrit dolaşan immünkomplekse bağlı ortaya çıkar. Poliartrit formu romatik ateş ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ile, monoartrit ise tüberküloz, pyojenik artrit ve reaktif artrit ile karışabilmektedir (9, 10, 12). Büyük eklemler özellikle diz ve ayak bileği sık tutulur. Brusella antijeni sinoviyal sı-

vida gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada %59.6 oranında artritis gözlenmiştir (13). Spondilit kronik brusellozlu yetişkin olguların %30'unda bildirilmektedir, sıklıkla lumbosakral vertebra tutulur. Erken dönemde radyolojik bulgu olarak vertebrada erozyon, disk aralığında daralma ve yumuşak doku abseleri gelişir, ilerleyen dönemde vertebral destrüksiyon, çevrede skleroz, osteofit oluşumu saptanır. Vertebra tutulumu olan olgularda %20 oranında rölaps bildirilmektedir. Sakroilitis erişkinlerde %26.3 oranında bildirilmektedir, ancak çocuklarda nadir görülür (9, 10).

3-Nörolojik: Nörolojik komplikasyonlar erişkinlerde %2-5, çocuklarda %1 oranında görülmektedir. En sık menenjit görülür. Akut ya da kronik seyirli olabilir, kronik form tüberküloz menenjit ile karışır. Olgular başağrısı, ateş yüksekliği ve konvülsiyon ile başvurabilirler. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda lenfositik pleositoz, protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü saptanır. BOS kültüründe üreme oranı düşüktür ancak serolojik olarak özellikle Coombs'lu aglütinasyon pozitifliği saptanması tanıda önemlidir (10, 14). Brusella beyin absesi sık görülmemekle beraber karşılaşılan komplikasyondur. Tedavi süresi çocuklarda ortalama 12 hafta, erişkinde 9 aya kadar uzayabilmektedir.

4-Kardiyovasküler sistem: Endokardit görülür, sıklıkla aort kapağı tutulur, olguların çoğunda kardiyak anomali vardır. Medikal tedaviye rağmen çoğu olguda kapak replasmanı gerekmektedir. Mikotik anevrizma, perikardit, myokardit gelişebilir (10, 15).

5-Solunum Sistemi: Genellikle aerosollerin inhalasyonu ile gelişir, ancak hematogen yayılımla da ortaya çıkabilir. Bronkopnömoni, akciğer absesi, pnömotoraks, plevral effüzyon görülebilir. Akciğer grafisi normal olabilir, tek veya multipl nodüller, miliyer görünüm ve hiler lenfadenopati saptanabilir (10).

6-Genitoüriner sistem: Genellikle tek taraflı epididimoorşit görülür. Komplikasyon sistemik enfeksiyon sırasında gelişebilir ya da hasta sadece bu bulgu ile gelebilir. Pyelonefrit, glomerulonefrit, renal abse ve sistit yapar. Proteinüri, hematüri, steril piyüri olabilir (4, 10).

7-Hematopoietik Sistem: Anemi, lökopeni, trombositopeni ve nadiren pansitopeni görülebilir. Hipersplenizm, hemofagositoz, kemik iliğinde granülomlar tanımlanmıştır. İmmünkomplekslere bağlı ya da sepsis nedeniyle kemik iliği depresyonu sonucu hematolojik komplikasyonlar gelişir (13, 16-18). Çocuklarda yapılan çalışmalarda anemi görülme oranı

%11.6-30 olarak bildirilmektedir (13) ancak bu oran %74'e kadar yükselebilmektedir (17). Anemi, immün hemoliz, kanama, hipersplenizm ve enfeksiyona ikincil olarak demir metabolizmasındaki değişiklikler ile açıklanabilir (17). Yapılan çalışmalarda lökopeni (<4000 / mm³) ve trombositopeni (<150.0000/ mm³) çocuklarda %7.7 oranında, erişkinde ise sırasıyla %45 ve %39.5 oranında bildirilmektedir (16, 17).

8-Cilt: Eritema nodosum, papül, püstül, raş, peteşi, purpura, granülomatöz vaskülit, subkutan nodül görülebilmektedir.

9-Göz: Üveit, koroidit, sklerit gelişebilir.

10-Endokrinolojik: Tiroidit, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) sendromu, adrenal gland tutulumu görülebilir.

Tanı

Semptom ve bulgular nonspesifiktir ve bir çok hastalığı taklit edebilir. Ayrıntılı anamnez, ailede benzer semptomlu bireyin varlığı, ailenin hayvancılıkla uğraşp uğraşmadığı, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketme öyküsü mutlaka sorulmalıdır. CRP pozitifliği, sedimantasyon yüksekliği, anemi, lökopeni ya da normal lökosit, trombositopeni, pansitopeni görülebilir.

1-Kültür: Kesin tanı yöntemidir. Brusellozdan şüphe ediliyorsa ateş yüksekliği olsun ya da olmasın en az 2 kan kültürü alınmalıdır. Önceden Castenada bifazik kan kültürleri kullanılırdı, kültür 30 gün bekletilirdi. Ancak şimdi BACTEC sistemi ile kan kültüründe yaklaşık 5 gün, kemik iliği kültüründe 7 günde üretilmektedir. Üniversitemizde Gedikoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında brusellozlu olguların kan kültüründe %70-80, kemik iliği kültüründe %92 oranında üreme olduğu bildirilmektedir (19). Literatürde çocuklarda kan kültüründe B.melitensis üremesi %1.9-43 oranında bildirilmiştir (20, 21). Ayrıca BOS, idrar, eklem sıvısı, anne sütü, plevral sıvı, peritoneal sıvı, vajinal akıntı, enfekte doku ve abse kültürlerinde etken üretilebilir.

2-Serolojik Testler:

Rose-Bengal; Lateks agglütinasyon testidir. Ortalama %97 pozitiflik saptanır. Tarama testi olarak kullanılır.

Brusella agglütinasyon testi; Titre > 1/80 ve > 1/80-1/160 ise anlamlıdır. Bu değerler ya aktif enfeksiyonu ya da geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Veya iki hafta arayla tekrarlanan titrede 4 kat ve üzeri ar-

tış olması aktif enfeksiyon lehinedir. Titre 1/80 altında ise şüpheli olarak değerlendirilir, iki hafta sonra tekrarlanır, titre negatif ya da halen düşük ise brusellozdan uzaklaşılır, Çünkü kolera, tularemi, akciğer tüberkülozu, myelom, SLE, yersinia enfeksiyonu ve keçi sütü içenlerde yalancı pozitiflik görülmektedir. Enfeksiyonda yalancı negatiflik de görülebilir, bu durum antijen ya da antikor fazlalığında olabilir, bu nedenle serümları dilüsyonlu çalışmak gerekir. Yine yalancı negatiflik, IgG ve IgA tipi blokan antikor varlığında görülebilir. Bu durumda antijen antikor reaksiyonu olsa da pozitif aglütinasyon gözlenmez, bu durumda serümları Coombs'lu yöntemle çalışmak gerekir (4, 5, 9, 10).

2-Merkaptoetanol (2 ME); Brusella agglütinasyon totali gösterir, 2 ME ile Ig G ve Ig M ayrımı yapılır. 2 ME ile Ig M'deki bisülfid bağı kırılarak Ig M parçalanır ve geriye kalan Ig G saptanır, aktif enfeksiyonu gösterir (4, 5, 9, 10).

3-Brusellergen deri testi: Brusellanın stoplazmik proteininden elde edilen ekstreler subkutan enjekte edilir, 24 saat sonra endurasyon saptanması durumunda pozitif olarak kabul edilir. Tarama testi olarak kullanılabilir.

Tedavi

Brusella hücre içine yerleştiğinden ve fagolizozom asidik olduğundan dolayı hücre içine geçebilen ve asidik ortamda etkili olan antibiyotikler kullanılmalıdır (22, 23). Monoterapi nüks oranı yüksek olduğundan tercih edilmez.

Erişkinde; Tetrasiklin + streptomisin, doksisisiklin + rifampisin, doksisisiklin + streptomisin ya da ofloksasilin+ rifampisin kombinasyonları ortalama 6 hafta süre ile kullanılmaktadır (23, 24).

Çocuklarda; Trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMZ) (10 mg/kg/gün) + rifampisin (20 mg/kg/gün) kombinasyonu 4-6 hafta + gentamisin (5-7 mg/kg/gün, 5 gün), 8 yaşın üzerinde doksisisiklin içeren kombinasyon (doksisisiklin + rifampisin) tedavisi verilebilir (5, 7, 13).

Nörobrusellozda; Rifampisin + doksisisiklin + 3. kuşak sefalosporinler ya da TMP-SMZ ve gentamisin 3'lü kombinasyonu önerilmektedir. Tedavi süresi çocuklarda ortalama 3 ay, erişkinlerde 9 ay kadar uzun olabilmektedir (14, 24).

Endokardit varsa rifampisin + doksisisiklin ve gentamisin, TMP-SMZ kombinasyonu verilir, tedavi süresi 6-9 haftadır (15).

Ayrırcı Tanı

Sifiliz, tifo, tüberküloz, toksoplazmozis, romatizmal hastalıklar, hematolojik maligniteler, kronik menenjit yapan hastalıklar düşünülmelidir.

Korunma

Kesimhanede çalışan erişkinlere özel giysi, gözlük kullanmaları ve dikkatli kesim önerilir. Çiğ et ve pastörize olmamış süt/süt ürünleri kullanımı önlenmelidir. Asıl eradikasyon evcil hayvanların enfeksiyondan korunmasıdır. Türkiyede 1984 yılında başlamış, veterinerlik kanununda yer alan kriterlere göre; B.abortus S19 aşısı danalara ve B.melitensis REV1 aşısı koyun ve keçilere uygulanmaktadır. İnsanlar için aşılama ilk kez 1906'da öldürülmüş aşı kullanılmış ancak yetersiz bulunmuştur. 1952'den beri Rusya'da canlı aşı uygulanmaktadır. Fransa'da intradermal mellitin deri testi negatif olanlara, canlı aşı 2 hafta ara ile 2 doz, 12-18 ay sonrada rapeli yapılmaktadır (4, 5, 10).

Sonuç olarak bruselloz komplikasyonlarının fazla olması, iş gücü kaybına yol açması ve geniş kitleleri etkileyebilmesi nedeniyle önemli bir enfeksiyon hastalığıdır.

Kaynaklar

1. Young EJ. Brucellosis. In:Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. (4th edition), Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, p.1417-23.
2. Yalçındağ Ş, Altınkaya N. Çocukta enfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993, 78-80.
3. Aygün AD, Güvenç H, Şükür Ç, ve ark. Çocukluk çağında Brucellozis: 42 olgunun değerlendirilmesi. Pediatride Yönelişler 1994; 1: 153-7.
4. Mikolich DJ, Boyce JM. Brucella species. In: Mandell GI, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. (4th edition), Newyork: Churchill Livingstone, 1990, p.1735-42.
5. Christenson JC, Brucellosis. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). Pediatric Infectious Diseases. (2 nd edition), Philadelphia: WB Saunders Company, 2002, p. 379-82.
6. Moyer PM, Holcomb LA. Brucella. In: Murray PR (ed). Manual of Clinical Microbiology. (6th edition), Washington, ASM Press, 1995, p.549-55.
7. Fuing RD, Groshek MA. Brucellosis. In:Behrman RE, Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (16th edition), Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, p.867-9.
8. Shamo'n H, Izzat M. Congenital Brucellosis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1110.
9. Tekkök IH, Berker M, Ozcan OE, et al. Brucellosis of the spine. Neurosurgery, 1993; 33: 838-44.

10. Young EJ. An overview of human Brucellosis. *CID*, 1995; 21: 283-90.
11. Petrella R, Young EJ. Acute brucella ileitis. *Am J Gastroenterologica* 1988; 83: 80-2.
12. Gotuzzo E, Seas C, Guerra JG, et al. Brucellar arthritis: A study of 39 Peruvian families. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1987; 46: 506-9.
13. Alp H, Özkan B, Ertekin V, ve ark. Çocukluk çağında Brusellozis: 27 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*, 2001; 1: 100-14.
14. Shakir RA, Al-din ASN, Araj GF, et al. Clinical categories of Neurobrucellosis. *Brain* 1987; 110: 213-23.
15. Kula S, Erer D, Buyukates M, et al. Brucella Endocarditis: Case report and review of the Literature. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 486-8.
16. Tsoia M, Drakonaki S, Messaritaki A, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood Brucellosis in central Greece. *J Infect Dis*, 2002; 44: 257-62.
17. Crosby E, Llosa L, Quesada MM, et al. Hematologic changes in Brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24.
18. Shalev H, Abramson O, Levy J. Hematologic manifestations of Brucellosis in children. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 543- 4.
19. Gedikoğlu S, Helvacı C, Özakin C, et al. Detection of Brucella melitensis by BACTEC NR 730 and BACTEC 9120 systems. *Euro J Epidemiol* 1996; 12: 649-50.
20. Saharda DC, Lubani M. A Study of Brucellosis in childhood. *Clin Pediatr* 1986; 25: 492-5.
21. İnce E, Tanır G, Çiftçi E, Doğru Ü. Çocukluk çağı Brusellozu: 29 vaka. *Türkiye Klin J Pediatr* 1999; 8: 181-4.
22. Şimşek S, Göktaş P, Coşkun D. The in vitro effect of some antibiotic combinations including Ofloxacin and Ciprofloxacin against Brucella melitensis. *Marmara Medical J* 1998; 11 (3): 152-5.
23. Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, et al. Quinolones in treatment of human Brucellosis: Comparative Trial of Ofloxacin-Rifampin versus Doxycycline-Rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 : 1831-4.
24. McLean DR, Russel N, Khan MY. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90.