

DENEYSEL FARE BRUSELLOZUNUN SAĞALTIMINDA AMPİSİLİN, SEFTRİAKSON, KLARİTROMİSİN VE RİFAMPİSİNİN ETKİNLİĞİ

Kutbeddin DEMİRDAĞ, Süleyman FELEK, Ahmet KALKAN,
Ayhan AKBULUT, Sırrı KILIÇ

ÖZET

DeneySEL fare brusellozunun sağaltımında ampisilin, klaritromisin, seftriakson ve rifampisin etkinliklerini araştırmak amacıyla, 80 erkek beyaz deney faresi (BALB/c) *B. melitensis* M16 suşu ile periton içi yolla infekte edilmiştir. Kontrol grubu 20, sağaltım grupları 15'er fareden oluşturulmuştur. Farelere, inokulasyonu izleyen 10. günden başlayarak, ampisilin 200 mg/kg/gün, klaritromisin 30 mg/kg/gün, rifampisin 50 mg/kg/gün oral ve seftriakson 50 mg/kg/gün periton içi yolla 14 gün süreyle uygulanmıştır. Sağaltım süresi sonunda, ampisilin uygulanan gruptaki farelerin tümü infekte kalırken, rifampisin uygulanan grupta infekte kalan fare yoktu. Ampisilin grubundaki farelerin dalak kültüründe üreyen koloni sayılarının ortalama Log CFU değeri, kontrol grubundan elde edilen değerden istatistiksel olarak farksız bulunmuştur ($p>0.05$). Klaritromisin uygulanan gruptaki farelerin yedisinin sağaltıldığı, infekte kalan sekiz farenin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayılarının ortalama Log CFU değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Seftriakson uygulanan 15 fareden üçünün sağaltıldığı, 12'sinin infekte kaldığı saptanmıştır. Kontrol grubuna göre ortalama Log CFU değeri düşük olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak; çalışmamızda, deneySEL fare modeli brusellozunun sağaltımında ampisilin ve seftriakson etkin bulunmazken, rifampisin % 100 etkin bulunmuştur. Klaritromisin 30 mg/kg/gün'lük dozda kısmen etkin olup, bu etkinlik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak ampisilin ve seftriaksonun brusellozun sağaltımında güvenilir olmadıkları kanısına varılmıştır. Klaritromisinden elde edilen sonuç ümit vericidir. Yapılacak daha ileri çalışmalarla etkinliğinin araştırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

SUMMARY

An investigation on the efficiency of ampicillin, ceftriaxone, clarithromycin and rifampin in the treatment of experimentally induced mouse brucellosis.

In order to investigate the efficiency of ampicillin, clarithromycin, ceftriaxone and rifampin in the treatment of experimentally induced mouse brucellosis, 80 albino mice (BALB/c) were intraperitoneally injected with the *B. melitensis* strain M16. Control and treatment groups consisted of 20 and 15 mice, respectively. Ten days after the inoculation, ampicillin (200 mg/kg/day), clarithromycin (30 mg/kg/day), rifampin (50 mg/kg/day) orally and ceftriaxone (50 mg/kg/day) intraperitoneally administered to the animals for 14

days. At the end of the treatment period, all mice in the ampicillin-treated group were found to be infected whereas none were in the rifampin-injected group. Mean Log CFU values of the colonies produced in the spleen culture of the ampicillin treated animals were indifferent from those obtained in the control group ($p>0.05$). Seven out of 15 clarithromycin administered mice were treated, mean Log CFU values of the colonies produced in the spleen culture of the remaining eight infected animals were significantly lower than the control group values ($p<0.01$). Three of the ceftriaxone injected animals recovered and remaining 12 were found to be infected. Although mean CFU values were low, they did not significantly differ from those seen in the control group ($p>0.05$).

In conclusion, ampicillin and ceftriaxone were inefficient in the treatment of the experimental mouse brucellosis model, whereas rifampin was 100% effective. Clarithromycin was partially effective at the dose of 30 mg/kg/day and this was significant compared to the control group ($p<0.05$). The results of the present study indicates that neither ampicillin nor ceftriaxone is reliable in the treatment of brucellosis. However, the results from the clarithromycin-injected mice proved to be promising. Further studies remain to be undertaken to investigate the efficiency of this antibiotic.

GİRİŞ

Brusella cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içinde hem yaşama hem de çoğalabilme özelliğine sahiptirler. Vücudun birçok defans mekanizmasından kendilerini korurlar ve fagositlerde uzun süre yaşayabilirler (8,26). Sağaltıma yönelik olarak yapılan deneysel hayvan çalışmaları ve doku kültürü çalışmalarıyla, çeşitli antibiyotiklerin fagositlerin içine geçişi ve fagozoma penetrasyonunda güçlüklerin olduğu ortaya konmuştur. Son 15 yılda sağaltıma yönelik yoğun çalışmalara rağmen halen en etkili ve en az yan etkisi olan ilaç protokolleri saptanamamıştır. Günümüzde uygulanan değişik antibiyotik kombinasyonlarına rağmen, % 10 civarında başarısızlık ve sık relapslar görülmekte, tek ilaç uygulamalarında bu başarısızlık ve relaps oranlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (4,15,26).

Bu çalışmada, deneysel olarak *B. melitensis* M16 suşu ile bruselloz oluşturulan farelerde, her yaş grubuna ve gebelere uygulanabilen ampisilin, klaritromisin, seftriakson ile birçok deneysel çalışma ve klinik kullanımda etkinliği kanıtlanan rifampisin sağıltım etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri: Çalışmada, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen *B. melitensis* M16 suşu kullanılmıştır.

Deney hayvanları: Çalışma, her birinin ağırlığı 20-30 g (25 ± 1.8) arasında değişen toplam 80 adet beyaz erkek deney faresinde (BALB/c) yapılmıştır. Deney fareleri, Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Elazığ İl Müdürlüğü Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü'nden alınmıştır. Farelerin bakımı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmış, temizlik, yiyecek ve içecekleri günlük olarak sağlanmıştır.

Antibiyotikler ve uygulanma şekilleri: Bu çalışmada, bir adet parenteral ve üç adet oral antibiyotik kullanılmıştır:

1- Parenteral antibiyotikler: Seftriakson (Rocephin 1 g flakon, Roche) 50 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır. Her gün için ayrı bir flakon sulandırılarak uygulanacak doz ayar-

lanmış ve insülin enjektörü ile aseptik koşullarda intraperitoneal (İP) olarak uygulanmıştır.

2- Oral antibiyotikler: Rifampisin 50 mg/kg/gün, ampisilin 200 mg/kg/gün, klaritromisin 30 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Rifampisinin (Rifadin 300 mg kapsül, Türk Hoechst) kapsülü açılarak havanda iyice ezilmiş ve 10 ml suda erimesi sağlanmıştır. Aynı şekilde ampisilin (Alfasilin 1 g tablet, Fako İlaç Sanayii) ve klaritromisinin (Klacid 500 mg tablet, Abbott) tabletleri havanda ezilerek, 10 ml suyun içinde eritilmiştir.

DeneySEL çalışmaya başlamadan önce her bir farenin günlük içtiği ortalama su miktarı ölçülerek her farenin günde ortalama 10 ml su içtiği saptanmıştır. Oral olarak uygulanan ilaç miktarları hesaplanarak deney hayvanlarının içeceği günlük su miktarına katılmıştır. Bu işlem ilaçların uygulandığı 14 gün süresince her gün tekrarlanmıştır. Böylece, oral uygulanan ilaçlar her gün taze olarak ve iyice homojenize edilerek deney hayvanlarının içeceği sulara katılmıştır.

Deney hayvanlarına mikroorganizmanın inokülasyonu ve dalak kültürlerinin hazırlanması: *B. melitensis* M16 suşu, brusella agara (Difco) ekilip 37°C'de etüvde üremeye bırakılmıştır. Logaritmik üreme fazı olan 72. saatte, kültür ortamından alınan kolonilerin, steril serum fizyolojik içinde süspansiyonu hazırlanmış ve 1 ml serum fizyolojik içinde ortalama 40,000 - 80,000 mikroorganizma olacak şekilde dilüe edilerek lamda bakteri sayımı yapılmıştır. Bu süspansiyondan intraperitoneal olarak her fareye 0.5 ml inoküle edilmiştir.

Hayvanlarda brusella infeksiyonunun oluşması için gerekli inkübasyon süresi olan yedi gün beklenilmiştir (25). Yedinci günün sonunda deney hayvanlarından iki tanesi rastgele seçilmiş ve anestezi altında, aseptik koşullarda dalakları alınarak ayrı ayrı 1 ml steril serum fizyolojik içine konulmuştur. Steril havanda ezilen dalaklar iyice homojenize edilip, 0.1 ml'si serum fizyolojik ile 10 kat dilüe edilerek her bir deney hayvanının hazırlanan dalak süspansiyonu üç ayrı brusella agara ekilmiş ve 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Üremenin olup olmadığı ikinci günün sonundan başlayarak her gün kontrol edilmiştir. Kültür ortamında, üçüncü günden başlayarak üremenin olduğu ve beşinci günde kolonilerin oluştuğu gözlenmiştir. Böylece tüm farelerin infekte olduğu kabul edilmiştir.

Deney hayvanları rastgele seçilerek, 20 fareden oluşan kontrol grubu ve 15'er fareden oluşan dört adet sağaltım gruplarına ayrılmıştır. İnokülasyonu izleyen 10. günden itibaren sağaltıma başlanmış ve 14 gün aralıksız devam edilmiştir. Bu sürenin sonunda, bütün deney hayvanları aynı günde anestezi altında (ketamin 100 mg/kg), asepsiye uyularak deneySEL çalışmanın yapıldığı laboratuvarında kesilmiş ve çıkarılan dalakları, içinde 1 ml steril serum fizyolojik bulunan ağız kapalı şişelere ayrı ayrı konmuştur.

Dalaklar ayrı ayrı ezilip homojenize edilmiş ve bu homojenatın 0.1 ml'si brusella agara (Difco) ekilmiştir (her dalak süspansiyonu için üç farklı plağa ekim yapılmıştır). Kültürler 37°C'de yedi gün bekletilmiş, üçüncü günden başlayarak üremenin olup olmadığı her gün kontrol edilmiştir. Kontroller sırasında, üçüncü günde küçük kolonilerin oluştuğu, beşinci günde kolonilerin maksimum büyüklüğe ulaştıkları gözlenmiştir. Kolonilerin tipik görünüşleri ve Gram boyalı preparatlardaki mikroskopik görünüşleri ile izole edilen mikroorganizmanın verilen suş olduğu belirlenmiştir. Yedi gün içinde herhangi bir üreme olmayan kültürler steril kabul edilmiştir. Üreme olanlarda, her bir fare için ekilen üç ayrı plağın kolonileri sayılmış ve ortalamaları alınarak kaydedilmiştir. Deneyin yapıldığı süre içinde ölen fare olmamıştır.

Antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin ölçülmesi (MIC₅₀₋₉₀): Kullanılan antibiyotiklerin MIC değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile ölçülmüştür (14,22). Kontrol olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşu kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi: Uygulanan antibiyotiklerin sağaltımdaki etkinlikleri, her bir grupta sağaltılan farelerin yüzdesi ile, infekte kalan farelerin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayılarının ortalama Log CFU (Logaritmik koloni sayısı) değerleri, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz: Sağaltılan farelerin yüzdesi Ki-kare ve Fisher'in exact Ki-kare testi, infekte kalan farelerin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayılarının ortalama Log CFU değerleri t testi (SPSS istatistik programı kullanılarak) ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Kontrol ve sağaltım gruplarındaki farelerin dalak süspansiyonlarından yapılan kültürlerde üreyen koloni sayısı, Log CFU değerleri ve her bir grup için ortalama koloni sayısı ile ortalama Log CFU değerleri tablo 1'de sunulmuştur. Rifampisin ile sağaltılan farelerde üreme olmadığı için tabloda yer almamıştır. En yüksek koloni sayısı ortalaması ampisilin grubunda, en düşük klaritromisin grubunda saptanmıştır. Ortalama Log CFU değeri en yüksek kontrol grubunda, en düşük klaritromisin grubunda bulunmuştur. Kontrol grubu ile sağaltım gruplarının ortalama Log CFU değerleri karşılaştırıldığında; seftriakson ve ampisilin grubu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), klaritromisin grubu için farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$).

Tablo 1. Kontrol ve ilaç gruplarında bulunan farelerin dalak süspansiyonlarından yapılan kültürlerde üreyen koloni sayıları ile Log CFU değerleri.

Fare No	Kontrol grubu		Ampisilin grubu		Klaritromisin grubu		Seftriakson grubu	
	ÜKS	Log CFU	ÜKS	Log CFU	ÜKS	Log CFU	ÜKS	Log CFU
1	15,386	4.18	76,200	4.88	ÜY	-	ÜY	-
2	17,325	4.23	82,000	4.91	ÜY	-	ÜY	-
3	57,780	4.76	12,700	4.10	ÜY	-	ÜY	-
4	50,050	4.69	19,050	4.27	ÜY	-	38,500	4.58
5	15,400	4.18	12,700	4.10	ÜY	-	38,500	4.58
6	12,700	4.10	19,200	4.28	ÜY	-	38,100	4.57
7	50,800	4.70	19,050	4.27	ÜY	-	38,100	4.57
8	46,200	4.66	76,200	4.88	11,700	4.05	30,000	4.47
9	50,050	4.69	28,575	4.45	50,800	4.70	23,440	4.36
10	23,440	4.36	63,500	4.80	27,520	4.15	11,700	4.05
11	84,900	4.92	19,200	4.28	23,440	4.36	11,700	4.05
12	50,780	4.76	12,700	4.10	19,520	4.28	12,700	4.10
13	19,250	4.28	31,750	4.50	6,350	3.80	9,500	3.97
14	23,440	4.36	44,450	4.64	9,525	3.97	38,100	4.58
15	19,250	4.28	38,500	4.58	12,700	4.10	11,700	4.06
16	23,440	4.36						
17	50,050	4.69						
18	19,250	4.28						
19	50,800	4.70						
20	19,050	4.27						
Ortalama	34,967	4.48	37,052	4.46	20,194	4.16*	25,170	4.33
	±	±	±	±	±	±	±	±
	4,454	0.06	6,548	0.08	5,062	0.10	3,721	0.08

* $p<0.05$, Log CFU=Logaritmik koloni sayısı, ÜKS: Üreyen koloni sayısı, ÜY: Üreme yok.

Kontrol grubundaki farelerin dalak süspansiyonlarından yapılan kültürlerin tümünde (% 100) üreme gözlenmiştir. Ampisilin uygulanan gruptaki farelerin hiç birinin sağaltılamadığı saptanmıştır. Her bir grup için sağaltılan fare sayısı ve sağaltımdaki başarısızlık oranları tablo 2'de sunulmuştur. Sağaltımdaki başarı oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; seftriakson ve ampisilin için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), klaritromisin için başarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Rifampisin uygulanan farelerin tümünün (% 100) sağaltıldığı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sağaltımdaki başarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 2. Kontrol grubu ile sağaltım gruplarının karşılaştırılması.

Gruplar	Toplam sayı	İnfekte kalan	Sağaltılan	Başarısızlık (%)
Kontrol	20	20	–	100
Ampisilin	15	15	–	100
Klaritromisin	15	8	7*	53
Seftriakson	15	12	3	80
Rifampisin	15	–	15**	0

* $p<0.01$, ** $p<0.001$.

Deney hayvanlarına uygulanan antibiyotiklerin, çalışmada kullanılan *B. melitensis* M16 suşu için saptanan MIC₅₀₋₉₀ değerleri; ampisilin, klaritromisin için 2-4 µg/ml, rifampisin için 1-2 µg/ml ve seftriakson için 4-8 µg/ml olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çeşitli antibiyotiklerin bruselloz sağaltımındaki etkinliklerinin araştırılması ile ilgili hayvan modelleri 1950'lerde geliştirilmiştir (23). Deneysel modellerde antibiyotiğin sağaltım etkinliğinin ölçütleri; hayvanın homojenize edilen dalak süspansiyonunda bakteri üremediğini veya üreyen bakteri sayısında ve dalak ağırlığında azalmanın olduğunu göstermektedir (18,19,20). Çalışmamızda aynı ölçütleri değerlendirerek, kullanılan antibiyotiklerin sağaltım etkinliği araştırılmıştır. Sağaltım süresi sonunda kontrol grubundaki farelerin tümünün dalak süspansiyonlarında üremenin olması, tüm farelerin infekte olduğunu ve spontan iyileşmenin olmadığını göstermektedir. Böylece, sağaltım gruplarında uygulanan antibiyotiklerin etkinlikleri kontrol grubu ile kıyaslanabilmektedir.

Brusella cinsi bakterilerin birçok antibiyotiğe in-vitro duyarlılığı kanıtlanmıştır (7,10,12,13,14,25). Çalışmamızda, in-vitro koşullarda etkin bulunan ampisilin, klaritromisin için MIC₅₀₋₉₀ değerleri 2-4 µg/ml, rifampisin için 1-2 µg/ml ve seftriakson için 4-8 µg/ml olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, *B. melitensis* M16 suşu için ampisilin, rifampisin ve klaritromisinin in-vitro aktiviteleri seftriaksona göre iki kat daha yüksek bulunmuştur. Farelerin sağaltımında uygulanan ampisilin, seftriakson, rifampisin ve klaritromisin farklı ticari firmalardan sağlanmış ve ticari şekilleri kullanılmıştır. Bu antibiyotikler için saptanan MIC₅₀₋₉₀ değerleri, içinde *B. melitensis* M16 suşunun da bulunduğu değişik brusella suşları için yapılan in-vitro çalışmalardan bildirilen değerlerle uyumlu olup, yeterli etken madde içerdikleri gösterilmiştir (3,14,17,21,22).

Hücre içi geçişi mükemmel olan rifampisinin, düşük dozlarda tek başına veya diğer an-

tibiyotiklerle kombine uygulandığında fare brusellozunun sağaltımında etkisiz olduğu, ancak 20 mg/kg/gün ve üzerindeki dozlarda hem tek başına hem de kombine uygulamalarda % 100 başarılı olduğu bildirilmiştir (5,20,25). Bu çalışmada, *B. melitensis* M16 suşu ile infekte edilen 15 adet BALB/c türü deney faresine, rifampisin 50 mg/kg/gün oral yolla 14 gün süreyle uygulanmıştır. Sağaltım süresi sonunda, tüm farelerin (% 100) dalak kültüründe üreme olmadığı saptanmıştır ($p < 0.001$). Rifampisin uygulanan gruptan elde edilen bu sonuç kaynaklarla uyumlu olup, in-vivo fare modelimizde tek başına rifampisinin % 100 başarılı olduğunu göstermiştir. Böylece, deney modeli olarak kullanılan hayvan türlerine bağlı olabilecek sağaltım yetersizliği olasılığı, rifampisin ile elde edilen % 100'lük başarı ile ortadan kalkmıştır (24).

Seftriakson uygulanan 15 deney faresinden üçünün sağaltıldığı, geriye kalan 12 farenin ise infekte kaldığı saptanmıştır. İnfekte kalan farelerin dalak kültürlerinde üreyen kolonilerin ortalama Log CFU değeri, kontrol grubundan elde edilen ortalama değerden daha düşük olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kaynaklarda fare modeli brusellozda seftriakson ile yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Akut bruselloz sağaltımında seftriakson ile insanlarda başarılı sonuçlar alındığı bildirilen çalışmaların yanında, başarısız sonuçlar alındığı bildirilen çalışmalar da vardır (1,6,11). Ancak, nörobruselloz sağaltımında yüksek dozda ve uzun süre kullanılması önerilmektedir (26). Fare modeli bu çalışmada seftriaksonun etkinliğinin kısmi olduğunu göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri uygulanan günlük dozun düşük veya uygulama süresinin kısa olması olabilir. Ancak, ilaçların serum konsantrasyonlarını ölçemediğimiz için bu olasılığı değerlendiremiyoruz. Brusella hücre içi fagozomlarda yerleşen bir mikroorganizmadır (8). Beta-laktam antibiyotikler hücre içi geçişleri zayıf antibiyotiklerdir. Kaynaklarda, seftriaksonun retikuloendotelial sistem hücreleri içine geçişinin iyi olduğunu gösteren tek bir çalışma vardır (9). Bu modelde seftriaksonu etkin bulamayışımızın bir diğer nedeni de hücre içi etkinliğine bağlı olabilir. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Ampisilin uygulanan toplam 15 farenin tümünün dalak süspansiyonlarında üreme saptanmıştır. Bu gruptaki farelerin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayısının ortalama Log CFU değeri daha yüksek olmasına rağmen, bu fark kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Ampisilin in-vivo fare modelinde etkin olmadığını gösteren bu sonuç, Philippon ve arkadaşlarının (19) çalışmalarındaki sonuçlarla uyumludur.

Bruselloz sağaltımında yeni makrolid grubu antibiyotiklerle, gerek in-vitro gerekse in-vivo hayvan modeli çalışmalardan ümit verici sonuçlar alınmıştır. Azitromisin, bu grubun diğer üyelerine göre in-vitro üstün etkinliği, fare modeli çalışmalardaki % 100'lük etkinliği ile de kanıtlanmıştır (10,11,16,21). İn-vitro koşullarda klaritromisin için de benzer sonuçlar bildirilmiştir (3,14,21). Çalışmamızda, klaritromisin uygulanan gruptaki 15 fareden yedisinin dalak kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Geriye kalan sekiz farenin dalak kültürlerinde üreyen koloni sayılarının ortalama Log CFU değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.01$). Sonuçlarımız hücre içi çeşitli mikroorganizmalara karşı etkin olduğu bilinen klaritromisinin, bruselloz sağaltımında da etkin olduğunu göstermiştir. Ancak, rifampisinin, doksisisiklin ve streptomisin gibi ilaçlarla birlikte veya tek başına daha yüksek dozlar ve daha uzun süreli uygulamalarla etkinliğinin araştırılması yararlı olacaktır (2). Klaritromisinin her yaş grubuna uygulanabilmesi, özellikle çocuklarda ve gebelerde tercih sebebi olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda, deneysel fare modeli brusellozunun sağaltımında ampisilin ve seftriakson etkin bulunmazken, rifampisin % 100 etkin bulunmuştur. Klaritromisin

30 mg/kg/gün'lük dozda kısmen etkin olup, bu etkinlik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak ampisilin ve seftriaksonun brusellozun sağaltımında güvenilir olmadıkları kanısına varılmıştır. Klaritromisinden elde edilen sonuç ümit vericidir. Yapılacak daha ileri çalışmalarla etkinliğinin araştırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Al-Idrissi HY, Uwaydah AK, Danso KT, Qutub H, Al-mousa MS: Ceftriaxone in the treatment of acute and subacute human brucellosis, *J Int Med Res* 17: 363 (1989).
- 2- Borowitz SM: Macrolide antibiotics, *Pediatr Pharmacother* 2: 1 (1996).
- 3- 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* 17: 459 (1986).
- 4- Corbel MJ: Brucellosis: an overview, *Emerg Infect Dis* 3: 213 (1997).
- 5- Dilmener M: Bruselloz, "Büyüköztürk K, Atamer T, Kaysı A, Koniçe M, Ökten A, Sencer E (eds): *İç Hastalıkları*" kitabında, s. 1021, Bayda A.Ş., İstanbul (1992).
- 6- Geogiadis I: Treatment of brucellosis with Rocephin, *Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy*, Vienna (1983).
- 7- Hall WH: Modern chemotherapy for brucellosis in humans, *Rev Infect Dis* 12: 1060 (1990).
- 8- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, s. 334, Lippincott Co., Philadelphia (1992).
- 9- Kuhn H, Angehrn P, Havas L: Autoradiographic evidence for penetration of 3H-ceftriaxone (Rocephin) into cell of spleen, liver and kidney of mice, *Chemotherapy* 32: 102 (1986).
- 10- Landiez R, Linares J, Loza E, Martinez-Beltran J, Martin R, Baquero F: In vitro activity of azithromycin and tetracycline against 358 clinical isolates of *Brucella melitensis*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 265 (1992).
- 11- Lang R, Dagan R, Potasman I, Einhorn M, Raz R: Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis, *Clin Infect Dis* 14: 506 (1992).
- 12- Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M: Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to *Brucella melitensis*, *J Antimicrob Chemother* 26: 841 (1990).
- 13- Lang R, Rubinstein E: Leading articles: Quinolones for treatment of brucellosis, *J Antimicrob Chemother* 29: 357 (1992).
- 14- Loza E, Martinez Beltran J, Baquero F, Leon A, Canton R, Garijo B: Comparative in vitro activity of clarithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 856 (1992).
- 15- Madkour MM: Brucellosis "Brounwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Fauci AS, Martin JB, Kasper DL (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14. baskı "kitabında s. 969, Mc Graw-Hill Inc, New York (1998).
- 16- Ono T, Numata K, Nagate T, Mitsuhashi S, Inoue M: In vitro and in vivo antibacterial activities of clarithromycin, *Chemotherapy* 42: 159 (1996).
- 17- Palenque E, Otero JR, Noriega AR: In-vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to new cephalosporins crossing the blood-brain barrier, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 182 (1986).
- 18- Philippon A: Treatment of experimental brucellosis of mice and guinea pigs by rifampicin, *Dev Biol Stand* 31: 279 (1976).

- 19- Philippon A, Kazmierczak A, Nevot P: Traitement de la brucellose de la souris par les antibiotiques (tetracycline, ampicilline, trimethoprime-sulphametoxazole) en association avec "Corynebacterium parvum", *Ann Inst Pasteur* 123: 349 (1972).
- 20- Philippon MA, Plomment MG, Kazmierczak A, Marly JL, Nevot PA: Rifampin in the treatment of experimental brucellosis in mice and guinea pigs, *J Infect Dis* 136: 482 (1977).
- 21- Rodriguez JAG, Bellido JLM, Fresnadillo MJ, Trujillani I: In vitro activities of new macrolides and rifapentine against *Brucella* spp, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 911 (1993).
- 22- Rubinstein E, Lang R, Shasha B, Hagar B, Diamanstein L, Joseph G, Anderson M, Harrison K: In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1925 (1991).
- 23- Shaffer JM, Kucera CJ, Spink WW: Evaluation of prolonged antibiotic therapy in mice with chronic *Brucella melitensis* infection, *J Immunol* 70: 31 (1953).
- 24- Shasha B, Lang R, Rubinstein E: Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin, cotrimoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, doxycycline and rifampin, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 973 (1992).
- 25- Shasha B, Lang R, Rubinstein E: Efficacy of combinations of doxycycline and rifampicin in the therapy of experimental mouse brucellosis, *J Antimicrob Chemother* 33: 545 (1994).
- 26- Young EJ: *Brucella* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4 baskı" kitabında s. 2053, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).