

## TİGESİKLİNİN *BRUCELLA* SUŞLARINA *IN VITRO* ETKİNLİĞİNİN DOKSİSİKLİN, SİPROFLOKSASİN VE RİFAMPİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

*IN VITRO* ACTIVITY OF TIGECYCLINE AGAINST *BRUCELLA* STRAINS:  
A COMPARATIVE STUDY WITH DOXYCYCLINE, CIPROFLOXACIN AND RIFAMPIN

Hale TURAN      Hande ARSLAN      Hikmet UNCU      Özlem AZAP  
Kıvanç ŞEREFHANOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Anahtar Sözcükler:** Tigesiklin, *Brucella*, *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık, doksisisiklin, siprofloksasin, rifampin  
**Keywords:** Tigecycline, *Brucella*, *in vitro* antimicrobial susceptibility, doxycycline, ciprofloxacin, rifampin

Geliş: 05 Nisan 2007

Kabul: 22 Mayıs 2007

### ÖZET

Bruselloz farklı organ tutulumu ile seyreden tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Brusellozdaki relaps oranının yüksek olması nedeniyle yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla, bu çalışmada yeni bir antibiyotik olan tigesiklin ile *Brucella*'ya etkili olduğu bilinen diğer antibiyotiklerin etkinliği karşılaştırıldı. Literatürde bu konuyla ilgili veriye rastlanmadı. Kan ya da kemik iliği kültürlerinden izole edilen toplam 82 *Brucella* suşu çalışmaya alındı. Tüm izolatların tigesiklin, doksisisiklin, siprofloksasin ve rifampisin duyarlılığı E-test yöntemi ile incelendi. *Brucella* suşları üzerinde doksisisiklinin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK<sub>90</sub>) değeri en düşük, rifampisin ise en yüksek bulundu. Doksisisiklinin MİK<sub>90</sub> değeri tigesiklinden daha düşük bulundu. Tüm suşlar siprofloksasin ve doksisisikline duyarlı saptanırken, 19 izolat rifampisine orta duyarlıydı. Tigesiklinin *Brucella* izolatlarında *in vitro* olarak doksisisiklinden daha üstün olduğu gösterilememesine rağmen, bruselloz tedavisindeki yerini belirleyebilmek için *in vivo* çalışmalara gereksinim vardır.

### SUMMARY

Brucellosis is a common worldwide public health problem which affect different organs. Because of the high rate of relapse in brucellosis, new treatment strategies are needed. The aim of this study was to compare tigecycline, a new antibiotic, with other antibiotics the effects of which on brucellosis are well known. No data exists regarding this issue. The present study consisted of 82 *Brucella* species isolated from cultures of blood or bone marrow. The sensitivity of all isolates against tigecycline, doxycycline, ciprofloxacin, and rifampin were tested using E-test method. It was found that minimal inhibitor concentration (MIC<sub>90</sub>) of doxycycline was lower whereas (MIC<sub>90</sub>) of rifampin was higher. While all isolates were susceptible to ciprofloxacin and doxycycline, intermediate resistance to rifampin was detected in 19 (23%) isolates. Although the present study showed that *in vitro* tigecycline was more effective than doxycycline on *Brucella* species, *in vivo* studies are needed to determine the efficacy of this drug in the treatment of brucellosis.

### GİRİŞ

Bruselloz intrasellüler Gram-negatif bir bakterinin neden olduğu zoonotik bir hastalık olup kombine, uzun süre antibiyotik tedavisi gerektirir (1). Gelişmekte olan ülkelerde bu hastalık klinik morbiditeye yol açtığı kadar hayvancı-

lıkta da önemli kayıplara neden olur (2). Bruselloz Türkiyede kırsal kesimde en sık rastlanan infeksiyon hastalığıdır (3). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında Türkiye için bildirilen bruselloz vaka sayısı yaklaşık 18.000'dir (4).

Dünya Sağlık Örgütü'nün bruselloz tedavisindeki önerisi altı hafta rifampisin ve doksisisiklin kombinasyonu ya da iki-üç hafta streptomisin ve altı hafta doksisisiklin kombine tedavisidir (5). Bu tedavinin dezavantajları, relaps oranlarının yüksek olması ve özellikle çocuk ve gebe hastalarda toksik ve yan etkilerin olmasıdır. Ayrıca oral doksisisiklin tedavisinin günde iki defa alınması ve streptomisinin intramüsküler olarak uygulanması hasta uyumunu zorlaştırmaktadır (6). Önerilen tedavi rejimlerinden altı haftalık rifampisin ve doksisisiklin tedavisini takiben %4.6-24 aralığında değişen oranlarda relaps bildiren yayınlar vardır (7-13). Doksisisiklin ve streptomisin kombine tedavisi sonrası ise relaps oranları %5-8 arasında rapor edilmiştir (9, 11, 13-15). Bildirilen bu oranlar halen yüksek kabul edilmektedir ve düşürülmesi hedeflenmektedir (16). Hasta uyumunun güçlüğü ve relaps oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavi süresini kısaltacak ve/veya relaps oranlarını düşürecek yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Tetrasiklin grubu antimikrobiyaller 1940'lerden beri kullanılmasına rağmen, bu antimikrobiyalere önemli oranda direnç gelişmesi nedeniyle bruselloz dışı klinik kullanımları yıllar içinde azalmıştır. Bakterilerde gelişen aktif "efflux" mekanizması ve ribozomal değişimler ya da her iki mekanizmanın birlikte çalışması sonucu, bilinen tetrasiklin türevleri artık etkisiz kalmaktadır (17, 18). Bu nedenle tetrasiklin molekülünde yapısal değişikliklerle glisisiklin adı verilen daha stabil bileşikler geliştirilmiştir (18-20). Tigesiklin faz 3 klinik çalışmaların yapıldığı ilk glisisiklidir. Ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'de bakterisidal etkisi gösterilmekle birlikte diğer tetrasiklinler gibi *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* üzerinde bakteriyostatik etkili olduğu bilinmektedir (21-23). Tigesiklin, tetrasiklin direncinden sorumlu olan "efflux" ve ribozomal korunma olarak bilinen iki genetik mekanizmadan etkilenmez. Ribozoma, minosiklin ve tetrasiklinden beş kat daha güçlü bağlanır; bu bağlanma, dirence karşı ribozomal korunmada etkilidir. Böylece 1950'lerden beri var olan tetrasiklin direncindeki dramatik artışın önüne geçilmiştir (22, 24). Tigesiklin, tetrasiklinlerden daha geniş spektrumludur, aerobik ve anaerobik gram-pozitif ve gram-negatif mikro-organizmalarda *in vitro* aktivitesi gösterilmiştir (21-23).

Yeni bir antibiyotik olan tigesiklinin bir çok bakteri üzerinde etkisi bilinirken, henüz *Brucella* için bilinen bir veri yoktur.

Bu çalışmada umut veren yeni bir antibiyotik olan tigesiklinin *Brucella* türleri üzerinde *in vitro* etkisi araştırıldı. Tigesiklinin etkinliği daha önceden *Brucella*'ya etkili olduğu bilinen doksisisiklin, siprofloksasin ve rifampisin ile karşılaştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Bakteri:** Başkent Üniversitesi Adana, Ankara, Konya hastanelerinde Mayıs 2003-Aralık 2005 tarihleri arasında akut bruselloz tanısı konulan erişkin hastalardan alınan; kan ve kemik iliği kültürlerinden elde edilen 82 *Brucella* izolatu alındı. Kan ve kemik iliği kültürleri için otomatize kan kültür sistemi (Becton Dickinson, BACTEC 9050) kullanıldı. Her hastadan elde edilen sadece bir izolat çalışmaya alındı. *Brucella* türleri oksidaz testi, H<sub>2</sub>S üretimi, üreaz pozitifliği, boya duyarlılığı (tiyoin ve füksin) gibi geleneksel yöntemlerle identifiye edildi (25). Bakteriler -20° C'de sütlü besiyerinde depolandı ve çalışmaya başlamadan önce iki kez ardışık subkültürleri yapıldı.

**Bakteri inokülasyonu:** Bakteri inokülasyonu 0.5 McFarland bulanıklığı sağlanarak Muller-Hinton broth (Oxoid®) ile hazırlandı. Bakteri süspansiyonu %5 koyun kanı eklenmiş Muller-Hinton agar (Oxoid®) plaklarına ekildi ve E-test stripleri (AB Biodisk®) uygulandı.

**İnkübasyon:** Plaklar 35° C'de inkübe edildi ve sonuçlar 48 saat sonra okundu.

**Antibiyotikler:** Tigesiklin (TGC), doksisisiklin (DOX), siprofloksasin (CIP) ve rifampisin (RIF) *in vitro* aktivitesi E-test ile belirlendi.

**Kalite kontrol:** Kalite kontrolü CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute)'e göre yapıldı (26). *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kontrol suşları olarak kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilen 82 *B. melitensis* izolatu alındı. Tüm izolatlar *B. melitensis* olarak tanımlandı.

Doksisisiklin en düşük, rifampisin en yüksek MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerine sahip bulundu. Tablo 1'de *B. melitensis*'in MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri gösterilmiştir.

CLSI'nın güç üreyen bakteri standartlarına göre, 19 izolat rifampisine orta duyarlı saptandı. Bütün izolatlar diğer antibiyotiklere duyarlıydı (Tablo 2).

**Tablo 1.** *Brucella melitensis* izolatlarına karşı antibiyotiklerin *in vitro* aktivitesi (n =82)

Antibiyotikler	Aralık (µg/mL)	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Tigesiklin	<0.016-0.125	0.064	0.125
Doksisiklin	<0.016-0.125	0.016	0.047
Siprofloksasin	0.047-0.25	0.094	0.19
Rifampisin	0.25-2	0.75	1.50

**Tablo 2.** CLSI'nın güç üreyen bakteri standartlarına göre *Brucella melitensis* antibiyotik duyarlılık dağılımı

	S	IM	R
Doksisiklin	82	-	-
Siprofloksasin	82	-	-
Rifampisin	63	19	-

S: Duyarlı, IM: Orta duyarlı; R: Dirençli

## TARTIŞMA

Etkin eradikasyon programları ile bir çok gelişmiş ülkede prevalansı azalan bruselloz Türkiye için hala endemik bir hastalıktır (16, 27). İnsanlarda ortaya çıkan hastalığın önemi kronik morbiditeye yol açmasıdır. Bruselloz tedavisinde ideal olan tedavi başarısızlığını ve relaps yüzdesini minimale indirmektir (16). Bu amaçla bruselloz tedavisinde yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada yeni bir antibiyotik olan tigesiklinin *Brucella* üzerindeki *in vitro* etkinliği araştırıldı. Bu konuda diğer birçok antibiyotikle ilgili veri bulunmakla birlikte, tigesiklinin MİK değerleri ile ilgili literatürde veriye rastlanmadı. Tigesiklinin *Brucella*'ya etkili olduğu bilinen diğer antibiyotiklerle MİK değerleri karşılaştırıldı. Bu değerlerle tigesiklinin bruselloz tedavisinde yeni bir alternatif olup olmayacağı tartışıldı.

Tigesiklin bir glisiklin antibiyotiktir, tetrasiklinlerle benzer özellikler gösterirken bu grup antibiyotiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (22, 28, 29). Tigesiklin, tetrasiklinlerden daha geniş spektrumludur. Oksasiline duyarlı ve oksasiline dirençli *S. aureus*, glikopeptide dirençli *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine duyarlı ve dirençli enterokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, peptostreptokoklar, *Clostridium* türleri, Enterobacteriaceae, *Bacteriodes* türleri, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve atipik mikro-organizmalardan *Mycoplasma pneumoniae*'nin dahil olduğu bir çok bakteriye *in vitro* güçlü etkiye sahiptir. (22, 28, 29). Tigesiklinin iyi ve yoğun doku dağılımının olması ve uzamış postantibiyotik etkisi tedavi için ümit veren özellikleridir (22, 30).

Pappas ve ark. (16), tigesiklinin tetrasiklinlerden daha etkili olması nedeniyle bruselloz tedavisinde alternatif tedavi olup olmayacağını araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Çalışmada *Brucella* suşları için tigesiklinin MİK değerleri, doksisiklininden daha yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda doksisiklin için MİK<sub>50</sub> değeri 0.016 µg/mL, MİK<sub>90</sub> değeri de 0.047 µg/mL olarak saptandı. Tigesiklin için ise MİK<sub>50</sub> değeri 0.064 µg/mL, MİK<sub>90</sub> değeri ise 0.125 µg/mL olarak bulundu.

Doksisiklin için bulunan MİK<sub>90</sub> değeri, diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında en düşük değerlere sahip olup daha önceden Türkiye'den bildirilmiş değerlere yakındır (0.064 µg/mL) (3, 31). Dünyanın diğer bölgelerinden yapılan *in vitro* çalışmalarda da doksisiklinin bruselloz tedavisinde en etkili antibiyotiklerden biri olduğu belirtilmiştir (32, 33).

*Brucella* intrasellüler bir bakteri olduğu için tedavideki başarı seçilen antibiyotığın intrasellüler konsantrasyonun yeterli olmasına bağlıdır (1, 34). Tigesiklinin intrasellüler aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada (35) tigesiklinin polimorfonükleer nötrofillerde hızla yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bulunmuştur. Hücre içi bakterilerden *Chlamydia* türleri arasında doksisiklin, klaritromisin ve ofloksasinle yapılan karşılaştırmalı çalışmada tigesiklinin bu antibiyotiklerden üstün olduğu görülmüştür (36). Söz konusu bulgu, bu çalışmada *in vitro* etkinliği doksisikline oranla düşük bulunan tigesiklinin bruselloz tedavisinde kullanımı için ümit vericidir.

Yapılan faz 2 ve faz 3 insan çalışmalarında tigesiklin intravenöz kullanılmıştır (23, 37). Tigesiklinin parenteral

kullanılması, hastayı hastaneye yatırmak gerekliliği nedeniyle bruselloz tedavisi için bir dezavantaj olabilir.

Florokinolonların intrasellüler konsantrasyonlarının iyi olması nedeniyle hücre içi bir bakterinin neden olduğu bruselloz tedavisinde kullanımının uygun olabileceği belirtilmektedir (6, 32, 38). Çalışmada florokinolonlardan siprofloksasinin MİK<sub>90</sub> değeri 0.19 µg/mL olarak bulundu. Bu değer doksisisiklinin MİK<sub>90</sub> değerinden daha yüksekti. Daha önceki çalışmalarda da doksisisiklinin siprofloksasinden *in vitro* olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (3, 31-33, 39). Siprofloksasin için bulunan MİK<sub>90</sub> değeri tigesiklinin MİK<sub>90</sub> değerinden daha yüksek bulundu. *In vitro* çalışmalarda florokinolonlara dirençli bir çok mikro-organizmaya karşı tigesiklinin etkili olduğu gösterilmiştir (28). Bu nedenle varılan sonuç şaşırtıcı değildir.

Çalışmada *Brucella* suşlarından 19 izolat (%23) rifampisine orta duyarlı olarak saptandı. Türkiye'de Baykam ve

ark. (31) rifampisine %9 oranında orta duyarlılık bildirirken, Memiş ve ark. (40) rifampisin için *in vitro* direnç oranını %3.5 olarak saptamışlardır. Diğer çalışmalarda da rifampisinin MİK değerleri yüksek bulunmuştur (3, 32, 41). Çalışmada rifampisinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında yüksek MİK değerlerinin olması, diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu bir bulgudur.

Sonuç olarak, *in vitro* çalışmada yeni bir tetrasiklin derivesi antibiyotik olan, tigesiklinin *Brucella* izolatlarında MİK değerleri ilk kez incelenmiş olup bu değerlerin siprofloksasin ve rifampisinin MİK değerlerinden daha düşük olduğu gözlenirken, halen kullanılmakta olan kombine rejimlerdeki doksisisiklinin MİK değerlerinden daha yüksek olduğu saptandı. Tigesiklinin bruselloz tedavisindeki yerini belirleyebilmek için intrasellüler etkinliğinin de değerlendirilebileceği *in vivo* çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2005: 2669-74.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2325-36.
3. Bodur H, Balaban N, Aksaray S ve ark. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 337-8.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Çalışma Yılı 2004.
5. World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth report. Technical Report Series 740. Geneva: WHO, 1986: 1-132.
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: 194-5.
7. Solera J, Martinez-Alfero E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodriguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998; 36: 85-92.
8. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 535-8.
9. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 25-30.
10. Acocella G, Bertrand A, Baytout J, et al. Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: a multicenter multinational study. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 433-9.
11. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2061-7.
12. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinoza A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; 53: 245-56.
13. Montejo JM, Albert I, Zarate PG, et al. Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 671-6.
14. Solera J, Medrano F, Rodriguez M, et al. A comparative therapeutic and multicenter trial of rifampin and doxycycline versus streptomycin and doxycycline in human brucellosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 649-53.
15. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI. Human brucellosis in Kuwait: A prospective study of 400 cases. *Q J Med* 1988; 249: 39-54.
16. Pappas G, Solera J, Akritidis N, Tsianos E. New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 101-5.
17. Chopra I. New development in tetracycline antibiotics: Glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat*. 2002; 5: 119-25.
18. Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylcycline antibacterial agent. *Pharmacotherapy* 2000; 20: S 219-23.
19. Chopra I. Glycylcyclines: Third-generation tetracyclines antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 464-9.
20. Tally FT, Ellastad GA, Testa RT. Glycylcyclines: A new generation of tetracyclines. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:449-52.

21. **Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, et al.** *In vitro* evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2005**; 51: 291-5.
22. **Nathwani D.** Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* **2005**; 25: 185-92.
23. **Pankey G.** Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56: 470-80.
24. **Chopra I, Roberts M.** Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* **2001**; 65: 232-60.
25. **Morey NP, Holcomb LA.** *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington, DC: ASM Press, **1995**: 549-55.
26. **Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth Informational Supplement CLSI/NCCLS Document M100-S15. Wayne, PA: CLSI/NCCLS, **2005**.
27. **Sözen TH.** Bruselloz. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 636-42.
28. **Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W.** Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe<sup>2+</sup> cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 53: 592-9.
29. **Zhanell GG, Homenuik K, Nichol K, et al.** The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* **2004**; 64: 63-88.
30. **Van Ogtrop ML, Andes D, Stamsad TJ, et al.** *In vivo* pharmacodynamic activities of two activities of two glycylicyclines (GAR-936 and WAY 152.288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 44: 943-9.
31. **Baykam N, Esener H, Ergönül Ö, Eren Ş, Çelikbaş AK, Dokuzoğuz B.** *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 23: 405-7.
32. **Lopez-Merino A, Contreras-Rodriguez A, Migranas-Ortiz R, et al.** Susceptibility of Mexican *Brucella* isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in the treatment of human brucellosis. *Scand J Infect Dis* **2004**; 36: 636-8.
33. **Trujillano-Martin I, Garcia-Sanchez E, Martinez IM, Fresnadillo MJ, Garcia-Sanchez JE, Garcia-Rodriguez JA.** *In vitro* activities of six new fluoroquinolones against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; 43: 194-5.
34. **Hall WH, Manion RE.** *In vitro* susceptibility of *Brucella* to various antibiotics. *Appl Microbiol* **1970**; 20: 600-604.
35. **Ong CT, Babalola CP, Nightingale CH, Nicolau DP.** Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs). *J Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 56: 498-50.
36. **Roblin PM, Hammerschlag MR.** *In vitro* activity of GAR-936 against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 16: 61-3.
37. **Babinchak T, Ellis-Grosse E, Nathalie D, Rose GM, Loh E.** The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* **2005**; 41: 354-67.
38. **Kocagöz S, Akova M, Altun B, Gür D, Haşçelik G.** *In vitro* activities of new quinolones against *Brucella melitensis* isolated in a tertiary-care hospital in Turkey. *Clin Microbiol Infect* **2002**; 8: 240-2.
39. **Yamazhan T, Aydemir S, Tunger A, Serter D, Gokengin D.** *In vitro* activities of various antimicrobials against *Brucella melitensis* strains in the Aegean Region in Turkey. *Med Princ Pract* **2005**; 14: 413-6.
40. **Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY.** *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect* **2000**; 40: 59-63.
41. **Rubinstein E, Lang R, Shasha B, et al.** *In vitro* susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* **1991**; 35: 1925-7.

## İLETİŞİM

Dr. Hale TURAN  
 Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi  
 Hocacihan Mahallesi Saray Caddesi No. 1  
 42080 Selçuklu, KONYA  
 e-posta: turanhale@yahoo.com