

Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Brucella* spp. Suşlarının 11 Farklı Antibakteriyel İlaça Karşı İn Vitro Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Determination of In Vitro Susceptibilities of *Brucella* spp. Strains Against 11 Different Antibacterial Agents Isolated from Blood Cultures

Recep KEŞLİ¹, Hüseyin BİLGİN², Halim YILMAZ³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

¹ Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Turkey.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya.

² University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Konya, Turkey.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Konya.

³ University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Konya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 30.03.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 14.06.2017

ÖZ

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik bir hastalıktır ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *Brucella* suşlarında tür tayini yapılması ve 11 farklı antibakteriyel ilaca karşı, antimikrobiyal duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında yatan hastalardan alınarak gelen ve kan kültüründen izole edilen, 106 adet *Brucella* spp. suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen suşlar, başlıca konvansiyonel yöntemler esas alınarak tanımlanmıştır. Azitromisin, doksisiklin, gentamisin, levofloksasin, moksifloksasin, rifampisin, siprofloksasin, streptomisin, tetrasiklin, tigesiklin ve trimetoprim/sülfametoksazolün in vitro antibakteriyel etkinlikleri E-test yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Her *Brucella* izolatu için, katı besiyerinde üreyen kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlanmıştır. Süspansiyon %5 koyun kanı eklenmiş Mueller Hinton agar yüzeyine yayılmıştır. İnokülasyon yapılmış olan plaklara test edilecek ilaçlara ait gradiyent test (E-test, bioMerieux, Fransa) şeritleri yerleştirilmiştir. Besiyerleri 37°C'de 48 saat inkübe edilmiş ve *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 antimikrobiyal duyarlılık testi için kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyonu

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Recep Keşli, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ali Çetinkaya Kampüsü, 03200 Afyonkarahisar, Türkiye.
Tel (Phone): +90 272 246 3301, **E-posta (E-mail):** recepkesli@gmail.com

(MİK) değerleri, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"ün *Haemophilus* türleri gibi yavaş üreyen bakteriler için belirlediği rehberlere göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 106 *Brucella* spp. suşlarından 90'ı *Brucella melitensis*, 16'sı ise *Brucella abortus* olarak tanımlanmıştır. Azitromisin, doksisiklin, gentamisin, levofloksasin, moksifloksasin, rifampisin, siprofloksasin, streptomisin, tetrasiklin, tigesiklin ve trimetoprim/sülfametoksazolün MİK₉₀ değerleri sırasıyla; 1 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.19 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.19 µg/ml, 0.75 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.75 µg/ml, 0.38 µg/ml, 0.64 µg/ml, 0.19 µg/ml olarak belirlenmiştir. MİK₉₀ değerlerine göre gentamisin, moksifloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol en etkili antibakteriyel ilaçlar olarak bulunmuştur. *Brucella* suşlarının tamamı, rifampisin dışındaki test edilen antibakteriyel ilaçların tamamına duyarlı bulunmuştur. Yalnız altı suş rifampisine orta düzeyde duyarlılık göstermiştir. Florokinolonlar arasında en etkili antibakteriyel ilacın moksifloksasin olduğu, bunu siprofloksasin ve levofloksasinin izlediği görülmüştür. Çalışmamızda, hastanemizde *Brucella* tedavisinde kullanılan konvansiyonel antibakteriyel ilaçlara karşı in vitro direnç olmadığı saptanmıştır fakat *Brucella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılık paterni bölgesel olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, ilerde gelişebilecek direnç problemlerini önlemek için, *Brucella* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının belirli aralıklarla takip ve kontrol edilmesinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Brucella*; kültür; antibakteriyel ilaçlar.

ABSTRACT

Brucellosis is a worldwide zoonotic disease and still continuous to be a major public health problem. In this study, it was aimed to identify the *Brucella* strains to the species level isolated from blood cultures, and to determine the rate of antimicrobial susceptibility against eleven antibacterial agents. A total of 106 *Brucella* spp. strains were included in the study, which were isolated from blood cultures in University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory between January 2011 and June 2013. Identification of the isolated strains were mainly based on conventional methods. In vitro antibacterial susceptibilities of azithromycin, ciprofloxacin, doxycycline, gentamicin, levofloxacin, moxifloxacin, rifampicin, streptomycin, tetracycline, tigecycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole, were evaluated by using the gradient (E-test, bioMerieux, France) strip method. The bacterial suspensions adjusted to 0.5 McFarland turbidity was inoculated to Mueller Hinton agar plates, supplemented with 5% sheep blood, and E-test strips of selected antibacterial were applied. The plates were incubated in ambient air 48 hours at 37°C and *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 were used as quality control strains for antimicrobial susceptibility testing. Minimum inhibitors concentration (MIC) values were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines for slow-growing bacteria such as *Haemophilus* spp. Of the 106 *Brucella* spp. strains included in to the study, 90 were identified as *Brucella melitensis*, and 16 were *Brucella abortus*. MIC₉₀ values of azithromycin, ciprofloxacin, doxycycline, gentamicin, levofloxacin, moxifloxacin, rifampicin, streptomycin, tetracycline, tigecycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole were determined as 1 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.19 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.19 µg/ml, 0.75 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.75 µg/ml, 0.38 µg/ml, 0.64 µg/ml, and 0.19 µg/ml respectively. According to MIC₉₀ values, gentamicin, moxifloxacin, and trimethoprim/sulfamethoxazole, were the most effective antibacterial agents. All the *Brucella* strains were sensitive to all the tested antibacterial agents except rifampicin. Only six isolates showed intermediate susceptibility to rifampicin. With regard to fluoroquinolones, the most active antibacterial agent was moxifloxacin, followed by ciprofloxacin and levofloxacin. In our study, no resistance was found for the classically recommended antibacterial agents used in the treatment of *Brucella* species in our hospital but antibiotic susceptibility patterns of *Brucella* spp. may vary geographically. As a result it was concluded that, the antimicrobial susceptibilities of *Brucella* species should be determined and controlled periodically to avoid the possible development of resistance problems in the future.

Keywords: *Brucella*; culture; anti-bacterial agents.

GİRİŞ

Bruselloz, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde sık görülen, hem hayvanlarda hem de insanlarda enfeksiyon oluşturan bir hastalıktır. Hücre içi, gram-negatif bir bakteri olan *Brucella* spp.'nin etkeni olduğu zoonotik bir hastalık olan brusellozun gerçek insidansı, istenen düzeyde bildirim yapılmaması, bazı olguların subklinik seyretmesi nedeniyle bilinmemektedir¹. Bruselloz, Türkiye'de özellikle de Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaygındır. Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 1970 yılında 37 olgu bildirilmişken bu sayı artarak 2004 yılında 18.408 olgu bildirimine ulaşmıştır (insidans oranı 25.67/100.000)². İnsanları enfekte eden *Brucella* türleri *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella canis* ve *Brucella suis* olsa da en sık karşılaşılan tür *B. melitensis*'tir³.

Hastalık, etkenin ağız yoluyla alınması, mukoza ve derideki sıyrıklar yoluyla direkt teması ya da inhalasyonla bulaşır⁴. Hastalık; abortus, akut böbrek yetmezliği, endokardit, splenik apse, spondilit ve ensefalit ile ilişkilendirilmiştir⁵. *Brucella* enfeksiyonlarının klinik bulguları patognomonik olmayıp, subklinik enfeksiyondan santral sinir sistemi enfeksiyonlarına kadar değişken klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

Hastalığın kesin tanısı kan ya da doku örneklerinden, kültür yapılması veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemlerle etken bakterinin gösterilmesiyle yapılmaktadır. Ancak, klinik laboratuvarında en sık kullanılan tanı yöntemleri Rose Bengal, tüp aglütinasyon testi gibi serolojik testlerdir. *Brucella* cinsi bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirme olasılığı düşük olmakla birlikte, özellikle tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda *Brucella* kültürü ve antibiyogram yapılması önemlidir. Uygun antibiyotik tedavisinin yapılmadığı durumlarda ağır sekeller ve uzun dönemde artmış morbidite görülebilmektedir.

Bu çalışmada, brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgemizde, klinik örneklerden izole edilen *Brucella* spp. suşlarına karşı tedavide kullanılan 11 antibiyotikğin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakterilerin İzolasyonu ve Tanımlanması

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında yatan hastalardan alınarak gönderilen kan kültürlerinden üretilen 106 *Brucella* spp. suşları çalışmaya dahil edildi. Yetişkin hastalardan alınan kan örnekleri BACTEC Plus Aerobic/F, BACTEC Plus Anaerobic/F ve pediatrik yaş grubu için alınan kan örnekleri BACTEC Peds Plus/F (Becton Dickinson and Company-BD, Sparks, MD, ABD) kan kültür şişelerine inoküle edildi ve BACTEC 9240 (BD, ABD) otomatize sistemi ile 5 gün inkübe edildi. Bruselloz ön tanısı ile gelen

örnekler için inkübasyon 21 güne kadar uzatıldı. Cihaz pozitif sinyal verdikten sonra kan kültür şişelerinden %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD ve bioMerieux, Fransa), çikolata agar (Becton Dickinson, ABD ve bioMerieux, Fransa) ve Eosin Methylene Blue (EMB) (Becton Dickinson, ABD ve bioMerieux, Fransa) agara pasajlar yapılarak 24-48 saat 37°C'de inkübe edildi. Üreyen kolonilerden alınan örnekler Gram ile boyandı ve gram-negatif küçük kokobasil morfolojisindeki mikroorganizmalara katalaz, oksidaz, üreaz testi ve *Brucella* antiserumu (polivalan ve monovalan) (BD & Difco, ABD) uygulanarak konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. İzole edilen suşlar otomatize sistem Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) ve VITEK 2 (bioMerieux, Mercy'ltole, Fransa) ile tür düzeyinde tanımlandı.

Antibiyotik Gradyent Yöntemi

E-test (bioMerieux Fransa), üretici firmanın önerileri doğrultusunda ve %5 koyun kanı içeren Mueller Hinton agar (Becton Dickinson, ABD ve bioMerieux, Fransa) kullanılarak yapıldı. Besiyerleri 37°C'de 48 saat inkübe edildi. Kalite kontrolü "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kontrol suşları kullanılarak yapıldı⁶.

Sonuçların Yorumlanması

On bir çeşit antibiyotiğe ((azitromisin, doksisiklin, gentamisin, levofloksasin, moksifloksasin, rifampisin, siprofloksasin, streptomisin, tetrasiklin, tigesiklin, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ)) karşı antimikrobiyal etkinin belirlenmesinde CLSI'nın *Haemophilus* türleri için belirlediği sınır değerler referans alındı⁶.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) testi kullanılarak değerlendirildi. p değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında yer alan 106 *Brucella* spp. izolatının 90'ı *B.melitensis*, 16'sı *B.abortus* olarak tanımlanmıştır. *Brucella* spp. suşları için E-test ile elde edilen $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. $MİK_{90}$ değerleri en düşük TMP/SMZ, moksifloksasin ve gentamisin için, en yüksek azitromisin için saptanmıştır. $MİK_{90}$ değerlerine göre en etkili florokinolonun moksifloksasin olduğu, bunu siprofloksasin ve levofloksasinin izlediği görülmüştür (Tablo I).

Suşların tamamı rifampisin dışındaki antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. CLSI'nın güç üreyen mikroorganizmalar için $MİK$ belirleme kullanım standartlarına göre, *B.melitensis* suşlarının dördü ve *B.abortus* suşlarının ikisi rifampisine orta düzeyde duyarlı saptanmıştır.

Tablo I. *Brucella* spp. Suşları İçin E-test MİK Aralıkları, Sınır Değerleri ve MİK₅₀ MİK₉₀ Değerleri

Antibiyotik	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	MİK aralığı (CLSI)	CLSI sınır değerleri (µg/ml)		
				S	I	R
Azitromisin (AZ)	0.38	1	0.016-256 µg/ml	≤ 4	-	-
Doksisisiklin (DC)	0.125	0.25	0.016-256 µg/ml	≤ 1	-	-
Gentamisin (GM)	0.125	0.19	0.064-1024 µg/ml	≤ 4	-	-
Levofloksasin	0.125	0.25	0.002-32 µg/ml	≤ 2	-	-
Moksifloksasin (MX)	0.125	0.19	0.002-32 µg/ml	≤ 1	-	-
Rifampisin (RI)	0.38	0.75	0.002-32 µg/ml	≤ 1	2	≤ 4
Siprofloksasin (CI)	0.19	0.25	0.002-32 µg/ml	≤ 1	-	-
Streptomisin (SM)	0.38	0.75	0.064-1024 µg/ml	≤ 8	-	-
Tetrasiklin (TC)	0.25	0.38	0.016-256 µg/ml	≤ 2	-	-
Tigesiklin (TGC)	0.19	0.64	0.016-0.19µg/ml	≤ 2	≤ 4	≤ 8
Trimetoprim/ Sülfametoksazol (TMP/SMZ)	0.64	0.19	0.002-32 µg/ml	≤ 2	-	-

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu; S: Duyarlı; I: Orta duyarlı; R: Dirençli.

TARTIŞMA

Bruselloz ülkemizde yaygın görülmekte olup, değişik kliniklerle karşımıza çıkmaktadır. Bruselloz için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Ayrıca, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve enfekte hayvan sekresyonları ile bulaşabilmektedir. Ülkemizde hastalık en sık Doğu, Güneydoğu ve İç Anadolu bölgelerimizde görülmekle birlikte her bölgeden olgu bildirimleri yapılmaktadır. *Brucella* türlerinin hücre içi mikroorganizmalar olmaları, tedavide hücre içine girebilen antibiyotikleri kullanmayı gerektirmektedir⁷. Uygun antibiyotik kullanımına rağmen, hastalık uzun sürmekte ve belli oranlarda relaps görülebilmektedir. Bu hastalıkta uzun süre kombine antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Günümüzde en etkili tedavi protokolleri arasında doksisisiklin, rifampisin ya da streptomisin ile kombinasyonları bulunmaktadır⁸. Bruselloz olgularının %10-15'inde tedavi sonrası relaps görülebilmektedir. Brusellozda relapslar çoğunlukla antibiyotik direncine bağlı değil, yetersiz ve yanlış antibiyotik kullanımı sonucu gelişmektedir. Türkiye'de *Brucella* spp. izolatları için yapılan antimikrobiyal duyarlılık çalışma sonuçlarının özeti Tablo II'de verilmiştir.

Brucella cinsi bakterilerde in vitro duyarlılık testlerine yönelik standart bir yöntem olmaması nedeniyle rutin duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir. Ayrıca, test sonuçları pH, inokülüm miktarı ve besiyeri gibi pek çok faktörden etkilenmektedir^{9,10}. *Brucella* bakterisi ile laboratuvarında güvenlik kabinleri olmadan çalışmak son derece risklidir. Özellikle, dilüsyon yöntemleri hem zaman alıcı hem de enfeksiyon riskini artıran yöntemlerdir. Disk

Tablo II. Türkiye’de *Brucella* spp. İzolatları ile Yapılan Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerinin Sonuçları

Araştırmacılar	Ayaslioğlu ve ark. ¹²	Keşli ve ark. ¹³	Alışkan ve ark. ²³	Eşel ve ark. ²⁴	Baykam ve ark. ²⁵	Turan ve ark. ²⁹
Şehir(ler)	Kırıkkale	Konya	Adana	Kayseri	Ankara	Ankara Adana Konya
İzolat						
<i>B. melitensis</i>	46	90	65	74	37	87
<i>B. abortus</i>	-	16	-	-	5	-
Yöntem	E-test	E-test	E-test	E-test	E-test	E-test
Tetrasiklin	0.25	0.38	-	-	0.064	-
Doksisiklin	-	0.25	0.032	0.03	-	0.047
Streptomisin	0.50	0.75	-	0.5	-	-
Gentamisin	-	0.19	-	-	-	-
Siprofloksasin	0.25	0.25	0.125	0.125	0.19	0.19
Moksifloksasin	-	0.19	-	-	-	-
Levofloksasin	-	0.25	0.125	-	-	-
Tigesiklin	-	0.64	-	-	-	0.125
Trimetoprim/ Sülfametoksazol	-	0.19	0.023	0.06	1.5	-
Rifampisin	1	0.75	1.5	0.5	1	1.5
Azitromisin	1	1	-	-	-	-

difüzyon yöntemi kolaydır ancak standardize değildir. Dilüsyon yöntemlerine göre daha kısa zamanda ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan E-test antibiyotik duyarlılık araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında en sık serolojik testler kullanılmaktadır. Serolojik testler ile ilgili bir takım dezavantajlar bulunmaktadır. Serolojik testlerde diğer bakterilerle çapraz reaksiyon görülebilmektedir. Enfeksiyonun erken döneminde, immünsüpresyon durumlarında ve blokan antikor varlığında yanlış negatif sonuçlar görülmektedir. Hastalığın tanısı öykü, klinik ve serolojik bulgular ile konulmaktadır ancak kesin tanı için etkenin kan veya diğer vücut sıvı kültürlerinden izole edilmesi gerekmektedir. *Brucella*’nın kan kültürlerinden izolasyon oranı %15-70 arasında değişmektedir. Son zamanlarda Türkiye’de yapılan çalışmalarda kan kültür pozitiflik oranları %82.6-84.1 olarak tespit edilmiştir¹¹⁻¹³. Kemik iliği kültürleri, kan kültürüne göre daha yüksek oranda izolasyon imkanı sağlamakla beraber, daha invaziv bir işlem olmasından dolayı klinikte tercih edilmemektedir.

Tetrasiklinler, *Brucella* tedavisinde en etkili ilaçlardır. Tedavide yaygın kullanılmalarına rağmen, in vitro çalışmalarda tetrasiklin direnci görülmemektedir¹⁴⁻¹⁶. Bruselloz tedavi-

sinde kullanılan antibiyotikler arasında, doksisisiklinin en düşük $MİK_{90}$ değerlerine sahip olduğu gör÷lmektedir^{14,17}. Bizim çalışmamızda gentamisin, TMP/SMZ ve moksifloksasinin $MİK_{90}$ değerleri doksisisikline göre daha düşük olarak gör÷lmektedir. Bruselloz tedavisinde streptomisin etkili olmakla beraber, ototoksiste, nefrotoksiste gibi yan etkiler ve parenteral formda bulunması nedeniyle tedavide yaygın olarak kullanılmamaktadır^{18,19}. Rifampisin tedavide kullanılan bir diğ er ilaç olup, oral yoldan alınması bir avantajdır. Çalışmamızda rifampisine karşı direnç gör÷lmemiştir ancak *B.melitensis* suşlarının dördü ve *B.abortus* suşlarının ikisi rifampisine orta düzeyde duyarlı saptanmıştır.

Hücre iç i mikroorganizmalara etki edebilmeleri nedeniyle florokinolonlar tedavide kullanılan bir diğ er alternatif antibiyotik grubudur. İn vitro çalışmalarda florokinolonlar *Brucella* spp.'ye karşı etkili bulunmuşlardır^{14,18}. Yapılan çalışmalarda $MİK$ değerlerinin çok düşük ancak relaps oranlarının yüksek olması, ayrıca asidik pH'da inaktive olmaları nedeniyle monoterapide kullanılmaları sakıncalı olarak bulunmuştur^{15,20}. Kinolon iç eren tedavi kombinasyonları, brusellozda birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir²¹. Alış kan ve arkadaşlarının²² yaptığı çalışmada en etkin florokinolon sparfloksasin olarak tespit edilmiştir, bunu levofloksasin ve siprofloksasinin izlediğı gör÷lmüştür. Çalışmamızda florokinolonların $MİK_{90}$ değerleri tetrasiklin ve doksisisiklinle benzer düzeylerde bulunmuştur.

Eş el ve arkadaşlarının²³ 74 *B.melitensis* izolatı ile yaptıkları çalışmada; doksisisiklin, siprofloksasin, rifampisin, streptomisin ve TMP/SMZ $MİK_{90}$ değerleri sırasıyla 0.06 µg/ml, 0.125 µg/ml, 1 µg/ml, 0.5 µg/ml ve 0.06 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada; doksisisiklin, siprofloksasin, rifampisin ve TMP/SMZ $MİK_{90}$ değerleri sırasıyla 0.06 µg/ml, 0.19 µg/ml, 1 µg/ml ve 1.5 µg/ml olarak tespit edilmiştir²⁴. Yapılan in vitro çalışmalarda azitromisinin *Brucella* türlerine etkili olduğu gösterilmiştir²⁵. Çalışmamızda azitromisin $MİK_{90}$ değerinin diğ er antibiyotik $MİK_{90}$ değerlerine göre yüksek olmakla birlikte etkili olduğu izlenmiştir.

Tigesiklinin *Brucella* spp. izolatlarında in vitro etkinliğı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dizbay ve arkadaşları²⁶; tigesiklini, rifampisin, TMP/SMZ, streptomisin ve doksisisikline göre daha etkili bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda tigesiklin doksisisikline göre daha düşük etkili bulunmuştur^{27,28}. Bizim çalışmamızda tigesiklin rifampisin ve streptomisine göre daha etkili olmakla beraber doksisisiklin ve TMP/SMZ'ye göre daha düşük etkili gör÷lmüştür.

Brusellozda uygun tedavinin hemen baş lanması ve düzenli uygulanması ile hastalığın kronikleş mesinin ve komplikasyonlarının önlenebileceğı bilinmektedir. *Brucella* için rutin antimikrobiyal duyarlılık testi yapılması önerilmese de; tedavi başarısızlığı ve relaps durumlarında yapılacak antimikrobiyal duyarlılık testleri tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. *Brucella* türlerinin antibiyotik duyarlılık paterni ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı düzenli olarak in vitro duyarlılık çalışmalarının yapılması, tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(2): 91-9.
2. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14(6): e469-78.
3. Young EJ. *Brucella* species, Brucellosis, pp: 876-80. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2012 4th ed. Churchill Livingstone, Pennsylvania.
4. Peterson J, Schrieffer M, Araj G. *Francisella* and *Brucella*, pp: 751-69. In: Vroslavic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D (eds), *Manual of Clinical Microbiology*, 2011, 10th ed. ASM Press, Washington DC.
5. Njeru J, Wareth G, Melzer F, et al. Systematic review of brucellosis in Kenya: disease frequency in humans and animals and risk factors for human infection. *BMC Public Health* 2016; 16(1): 853.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 21st and 23rd Informational Supplement, M100-S21 and M100-S23, CLSI, 2011 and 2013, Wayne, PA.
7. Solis Garcia Del Pozo J, Solera J. Systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS ONE* 2012; 7(2): e32090.
8. Young EJ: *Brucella* species, pp: 2921-25. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. 2010, Churchill Livingstone, Philadelphia.
9. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Trujilano I. Lack of effective bacterial activity of new quinolones against *Brucella* spp., *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(4): 756-9.
10. Gur D, Kocagoz S, Akova M, Unal S. Comparison of E-test to microdilution for determining in vitro activities of antibiotics against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(9): 2337.
11. Ozturk R, Mert A, Kocak F, et al. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(2): 133-5.
12. Ayaslioglu E, Kilic D, Kaygusuz S, et al. The detection of *Brucella* spp. by BACTEC 9050 blood culture system. *Mikrobiyol Bul* 2004 ; 38(4): 415-9.
13. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozis'in tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2009; 25(3): 126-31.
14. Bodur H, Balaban N, Aksaray S, et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(5): 337-8.
15. Madkour MM. Treatment. pp: 241-61. In: Madkour MM (ed), *Madkour's Brucellosis*, 2nd ed. 2001, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
16. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med* 2013; 4(2): 636-41.
17. Kose S, Kilic S, Ozbel Y. Identification of *Brucella* species isolated from proven brucellosis patients in Izmir, Turkey. *J Basic Microbiol* 2005; 45(4): 323-7.
18. Sengoz G, Yasar KK, Kutlu SB, Durdu YB, Ozdemir R, Nazlican O. Etest susceptibility results of *Brucella* strains for streptomycin, rifampicin, ciprofloxacin and tetracycline. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(3): 265-8.
19. Turkmani A, Ioannidis A, Christidou A, Psaroulaki A, Loukaides F, Tselentis Y. In vitro susceptibilities of *Brucella melitensis* isolates to eleven antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 24.
20. Doganay M, Aygen B. Use of ciprofloxacin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(1): 74-5.
21. Kalo T, Novi S, Nushi A, Dedja S. Ciprofloxacin plus doxycycline versus rifampicin plus doxycycline in the treatment of acute brucellosis. *Med Mal Infect* 1996; 26: 587-9.
22. Alışkan H, Turunç T, Demiroğlu YZ, Colakoğlu S, Arslan H. *Brucella melitensis*'in in vitro antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42 (1): 125-9.
23. Eşel D, Sümerkan B, Ayangil D, Telli M. *Brucella melitensis* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde agar dilüsyon ve Etest yöntemlerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2004; 18(4): 196-9.

24. Baykam N, Esener H, Ergönül O, Eren S, Celikbas AK, Dokuzoguz B. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. Int J Antimicrob Agents 2004; 23(4): 405-7.
25. Ayaslioglu E, Kilic S, Aydın K, Kilic D, Kaygusuz S, Agalar C. Antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* isolates from blood samples. Turk J Med Sci 2008; 38(3): 257-62.
26. Dizbay M, Kilic S, Hizel K, Arman D. Tigecycline: it's potential for treatment of brucellosis. Scand J Infect Dis 2007; 39(5): 432-4.
27. Turan H, Arslan H, Azap OK, Serefhanoglu K, Uncu H. In vitro antibacterial activity of tigecycline in comparison with doxycycline, ciprofloxacin and rifampicin against *Brucella* spp. Int J Antimicrob Agents 2007; 30(2): 186-7.
28. Bayram Y, Korkoca H, Aypak C, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens. Int J Med Sci 2011; 8(3): 198-202.