

## Βρουκέλλωση στη Βορειοδυτική Ελλάδα: Κλινική εικόνα & επιπλοκές

Χρήστος Γούσης, Μαρία Μάστορα,  
Νικόλαος Γκίζας, Ηλίας Λιάππης,  
Νικόλαος Ακριτίδης

Παθολογική κλινική  
Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων  
"Γ.Χατζηκώστα"  
(Διευθυντής: Ν. Ακριτίδης)

### Περίληψη

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση πληροφοριών σχετικά με την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην παθολογική κλινική του Π.Γ.Ν Ιωαννίνων "Γ.Χατζηκώστα" στη διάρκεια των τελευταίων οκτώ ετών με βρουκέλλωση. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν αγρότες μέσης ηλικίας, που προσέρχονταν με γενικά συμπτώματα όπως πυρετός, κεφαλαλγία μυαλγίες αρθραλγίες, οσφυαλγία και εφιδρώσεις ενώ οι κύριες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν ήταν αρθρίτιδα, σπονδυλίτιδα, ορχίτιδα, πνευμονικά διηθήματα, πλευριτική συλλογή μηνιγγίτιδα και ενδοκαρδίτιδα. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν καλή με πολύ μικρό ποσοστό υποτροφής και μηδενική θνητότητα.

### Γενικά

Η βρουκέλλωση είναι ζωνόσος με παγκόσμια κατανομή, ενδημική στη Μεσόγειο, στη Μέση ανατολή, Κεντρική και Λατινική Αμερική και άλλες περιοχές του πλανήτη. Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε από το Marston το 1859 στη Μάλτα ενώ *B.melitensis* απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Bruce το 1886.

Οι βρουκέλλες είναι μικρά, Gram αρνητικά αερόβια κοκκοβακτηρίδια

Το γένος *Brucella* περιλαμβάνει έξι είδη *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis*, *B.ovis*, *B.canis*, *B.neotomae*, ενώ δύο είδη (*B.pinnipediae*, *B.cetaceae*) έχει βρεθεί την τελευταία δεκαετία ότι μπορεί να προσβάλλουν θαλάσσια θηλαστικά<sup>(1)</sup>. Τα τρία πρώτα είδη υποδιαιρούνται σε βιότυπους. Έτσι στη *B.melitensis* αναφέρονται τρεις βιότυποι, στην *B.abortus* εννέα και στη *B.suis* πέντε βιότυποι. Οι βρουκέλλες προκαλούν στα θηλαστικά ζώα λοιμώξεις που εμφανίζονται με επιδημική μορφή και συνοδεύονται από αυτόματες εκτρώσεις. Η *B.melitensis* είναι παθογόνος κυρίως για της αίγες και τα πρόβατα, η *B.abortus* για τα βοοειδή, η *B.suis* για τους χοίρους, η *B.neotomae* για τους επίμους του δάσους, η *B.ovis* για τα πρόβατα και η *B.canis* για τους σκύλους.

Η νόσος μεταδίδεται στον άνθρωπο με το άβραστο γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, μετά από λύση της συνέχειας του δέρματος σε άτομα που έρχονται σε επαφή με τα ζώα (κτηνοτρόφοι, εκδορείς, κτηνίατροι κ.ά.) ή σπανιότερα με την εισπνοή κονιορτού που είναι μολυσμένος με τα μικρόβια. Η μόλυνση μπορεί επίσης να γίνει από τον επιπεφυκότα. Μετάδοση από άνθρωπο σε

άνθρωπο μέσο σεξουαλικής επαφής έχει πρόσφατα περιγραφεί, είναι όμως εξαιρετικά σπάνια<sup>(2,3)</sup>.

Μετά την είσοδο στο σώμα, ο μικροοργανισμός φαγοκυτταρώνεται από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα όπου και πολλαπλασιάζονται. Οι μικροοργανισμοί εξαπλώνονται, με τα λεμφαγγεία στους επιχώριους λεμφαδένες και ακολούθως εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία δια μέσου της οποίας μπορεί να προσβάλλει εντοπισμένα όργανα όπως ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες, οστά, αρθρώσεις, καρδιακές βαλβίδες, νεφρά και το ΚΝΣ. Στους προσβεβλημένους ιστούς έχουμε τυπικά φλεγμονώδη αντίδραση ή ανάπτυξη μη τυροειδοποιούμενων κοκκιομάτων ενώ τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα και αποστήματα έχουν επίσης περιγραφεί. Η διαίρεση της βρουκέλλωσης σε οξεία, χρόνια, βακτηριαμική ή ορολογική δεν προσφέρει ιδιαίτερα ούτε στη διάγνωση ούτε στη θεραπεία της νόσου.

Η αληθινή επίπτωση της ανθρώπινης βρουκέλλωσης δεν είναι γνωστή. Παγκοσμίως αναφέρονται πάνω από 500.000 νέες περιπτώσεις ετησίως ενώ η επίπτωση κυμαίνεται από  $<0,01/100.000$  ως και  $>200/100.000$  σε ενδημικές περιοχές όπως το Περού το Κουβέιτ και η Σαουδική Αραβία<sup>(2)</sup>. Παγκοσμίως οι χώρες που πιστεύεται ότι είναι ελεύθερες της νόσου είναι η Νορβηγία, η Σουηδία, η Φιλανδία, η Δανία, η Ιρλανδία, η Βρετανία, η Ολλανδία το Λουξεμβούργο, η Κύπρος, η Ρουμανία και τα νησιά της Παρθένου.

### Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση ορισμένων πληροφοριών σχετικά με την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, της επιπλοκές και τη θεραπεία της βρουκέλλωσης όπως αυτά προέκυψαν από τη νοσηλεία ενός μεγάλου αριθμού ασθενών που έπασχαν από βρουκέλλωση στην κλινική μας τα τελευταία οκτώ έτη.

### Υλικό και μέθοδος

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη 127 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην παθολογική κλινική τα τελευταία 8 έτη (1994-2002) και στους οποίους ετέθη η διάγνωση της βρουκέλλωσης. Η διάγνωση των ασθενών βασίστηκε στο ιστορικό έκθεσης σε μολυσματικούς παράγοντες, στην κλινική εικόνα και στον εργαστηριακό έλεγχο. Όλοι οι ασθενείς είχαν τίτλο αντισωμάτων  $>1/160$  ή/και θετικές καλλιέργειες αίματος ή μυελού των οστών. Από τους 127 ασθενείς οι 85 ήταν άνδρες (67%) ενώ οι 42 γυναίκες (33%). Η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν από 15 ως και 87 ετών, ενώ η μέση ηλικία ήταν τα 50,5 έτη.

### Αποτελέσματα

Από το ιστορικό των ασθενών προκύπτει ότι 106 (84%) από αυτούς ήταν κάτοικοι αγροτικών ή ημιαστικών περιοχών, ενώ 98 (77%) ήταν κτηνοτρόφοι. Από τους υπολοίπους ασθενείς που δεν είχαν άμεση επαφή με αιγοπρόβατα ή περισσότεροι αναφέρουν κατανάλωση μη τυποποιημένων κτηνοτροφικών προϊόντων.

### Συμπτώματα και σημεία

Κατά την εισαγωγή οι ασθενείς παρουσίαζαν κυρίως γενικά μη ειδικά συμπτώματα όπως (πίνακας 1) πυρετός (90%), μυαλγίες (81%), καταβολή (76%), εφιδρώσεις (72%), κεφαλαλγία (68%), οσφυαλγία (67%), αρθραλγίες (59%), απώλεια βάρους (65%) και βήχας (32%). Κατά τη διάγνωση τα σημεία που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς ήταν: λεμφαδενοπάθεια (32%), ηπατομεγαλία (29%), σπληνομεγαλία (17%), αυχενική δυσκαμψία (3,2%) και δερματικές εκδηλώσεις (εξάνθημα) 2,3% .

### Πίνακας 1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ - ΣΗΜΕΙΑ

|                      |      |
|----------------------|------|
| ● Πυρετός            | 90%  |
| ● Μυαλγίες           | 81%  |
| ● Καταβολή           | 76%  |
| ● Εφιδρώσεις         | 72%  |
| ● Κεφαλαλγία         | 68%  |
| ● Οσφυαλγία          | 67%  |
| ● Απώλεια βάρους     | 65%  |
| ● Αρθραλγίες         | 59%  |
| ● Βήχας              | 32%  |
| ● Λεμφαδενοπάθεια    | 32%  |
| ● Ηπατομεγαλία       | 29%  |
| ● Σπληνομεγαλία      | 17%  |
| ● Αυχενική δυσκαμψία | 3.2% |
| ● Εξάνθημα           | 2.3% |

### Εργαστηριακά ευρήματα

Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα (πίνακας 2) που παρουσίασαν οι ασθενείς: αναιμία λευκοπενία και ουδετεροπενία και λεμφοκυττάρωση παρουσίασε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ενώ το 97% είχε συνολικό αριθμό λευκών  $<10.000$ . Θρομβοπενία παρουσίασε ένας μικρός αριθμός ασθενών. Περίπου το 1/3 των ασθενών παρουσίασε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών. Το 92% των ασθενών είχε τίτλο αντισωμάτων ορού για βρουκέλλα  $>1/160$  ως και  $1/10240$ , θετικές καλλιέργειες αίματος είχε το 35% των ασθενών ενώ θετικές καλλιέργειες μυελού των οστών είχαν 11 ασθενείς. Οσφυονωτιαία παρακέντηση έγινε σε τέσσερις ασθενείς που είχαν συμπτωματολογία προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Και οι τέσσερις είχαν  $>100$  κύτταρα/μλ στο οσφυονωτιαίο υγρό με λεμφοκυττα-

ρικό τύπο ενώ ελαττωμένα επίπεδα γλυκόζης είχαν 2 από τους 4 ασθενείς.

## Πίνακας 2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| ● Αναμμία                      | 38% |
| ● Λευκά < 10000                | 97% |
| ● Ουδετεροπενία                | 32% |
| ● Λευκοπενία                   | 18% |
| ● Θρομβοπενία                  | 6%  |
| ● Τίτλος αντισωμάτων<br>≥1/160 | 92% |
| ● Θετικές καλλιέργειες         |     |
| - Αίματος                      | 35% |
| - Μυελού οστών                 | 8%  |

### Κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές

Οι πιο συχνές επιπλοκές (πίνακας 3) που εμφάνισαν οι ασθενείς αφορούσαν τα οστά και τις αρθρώσεις. Αρθραλγίες όπως είδαμε και παραπάνω παρουσίαζε το 59% των ασθενών. Από αυτούς 17 (13,3%) παρουσίασαν αρθρίτιδα που αφορούσε κατά σειρά συχνότητας, τα ισχία, τα γόνατα και την κατά ώμο άρθρωση. Σπονδυλίτιδα παρουσίασαν 13 ασθενείς (9,5%) διάγνωση που επιβεβαιώθηκε με scanning οστών και αξονική τομογραφία ΣΣ. Συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είχαμε σε 20 ασθενείς (15,5%). Οι ασθενείς αυτοί είχαν βήχα συνήθως ξηρό, πνευμονία, βρογχοπνευμονία, πνευμονικά διηθήματα, πυλαία λεμφαδενοπάθεια και πλευριτική συλλογή.

Επιδιδυμοορχίτιδα παρουσίασαν 11 άρρενες ασθενείς -12,9% των αρρένων -οι οποίοι προσήλθαν με οσχραλγία, πυρετό, επιδρώσεις και δυσουρικές ενοχλήσεις.

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα εμφάνισαν 4 ασθενείς 3,2%. Οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν με πυρετό, κεφαλαλγία ναυτία, αυχενική δυσκαμψία, σημεία Kernig και Brudzinski. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την εξέταση του οσφυονωτιαίου υγρού όπως έχει αναφερθεί παραπάνω.

Όσον αφορά τη προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος όπως αναφέρθηκε ήδη ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσίαζε ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία ενώ το 1/3 των ασθενών παρουσίαζε αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Ένας ασθενής παρουσίασε οξεία αλιθισιακή χολοκυστίτιδα. Μία ασθενής παρουσίασε ενδοκαρδίτιδα, δύο ασθενείς θρομβοφλεβίτιδα, ενώ δύο ασθενείς παρουσίασαν δερματικό εξάνθημα προ της έναρξης της αντιβιοτικής αγωγής.

## Πίνακας 3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Αρθρίτιδα ..... 17 ασθενείς

|                         |    |         |
|-------------------------|----|---------|
| - Σπονδυλίτιδα          | 12 | "       |
| - Επιδιδυμοορχίτιδα     | 11 | "       |
| - Πνευμονικές επιπλοκές | 20 | "       |
| - Μηνιγγίτιδα           | 4  | "       |
| - Θρομβοφλεβίτιδα       | 2  | "       |
| - Εξάνθημα              | 2  | "       |
| - Ενδοκαρδίτιδα         | 1  | ασθενής |
| - Χολοκυστίτιδα         | 1  | "       |

### Θεραπεία

Το σύνολο των ασθενών έλαβε αντιβιοτική αγωγή για χρονικό διάστημα από 6 εβδομάδες ως και έξη μήνες ανάλογα με τη σοβαρότητα και την εντόπιση της νόσου. Αγωγή με διάρκεια μεγαλύτερη των έξη εβδομάδων έλαβαν οι ασθενείς με σπονδυλίτιδα. Χρησιμοποιήθηκαν δύο θεραπευτικά σχήματα :α) δοξυκυκλίνη 100mg δις ημερησίως και ριφαμπικίνη 600-1200mg ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και β) δοξυκυκλίνη 100mg δις ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και στρεπτομυκίνη 1 gr IM ημερησίως για 14 ημέρες. Σε μικρό αριθμό ασθενών (7%) έγινε τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής λόγω επιπλοκών. Υποτροπή παρουσίασαν 5 ασθενείς (4%), ενώ η θνητότητα ήταν μηδενική. Στην ασθενή που παρουσίασε ενδοκαρδίτιδα εκτός της συντηρητικής αγωγής έγινε και χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας.

### Συζήτηση

Η ανθρώπινη βρουκέλλωση είναι πολυσυστηματική νόσος με γενικά μη ειδικά συμπτώματα και πολλές κλινικές εκδηλώσεις με αποτέλεσμα η πάθηση συχνά να υποδιαγιγνώσκεται. Εξαιτίας της μη ειδικής κλινικής εικόνας, ένα αναλυτικό ιστορικό που θα συμπεριλαμβάνει και τις διαιτητικές συνήθειες είναι απαραίτητο. Τα άτομα που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές και ιδίως αυτοί που ασχολούνται με την κτηνοτροφία έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν προσβληθεί όταν έχουν συμβατά συμπτώματα.

Τα κυριότερα συμπτώματα που παρουσίασαν οι ασθενείς ήταν πυρετός, μυαλγίες, καταβολή, επιδρώσεις, κεφαλαλγία, οσφυαλγία, αρθραλγίες και βήχας.

Οι κυριότερες επιπλοκές ήταν αρθρίτιδα, σπονδυλίτιδα, επιδιδυμοορχίτιδα και πνευμονικές επιπλοκές. Η μηνιγγίτιδα και η ενδοκαρδίτιδα αποτελούν πιο σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές. Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αποτελεσματικά με λίγες παρενέργειες και μικρό αριθμό υποτροπών<sup>[14]</sup>.

Οι ασθενείς με σπονδυλίτιδα έλαβαν αγωγή για 6 μήνες. Στη βιβλιογραφία προτείνεται αγωγή 4 ως και 12 μηνών<sup>[14]</sup>.

Οι πνευμονικές επιπλοκές είναι συχνές στους ασθενείς με βρουκέλλωση, από ξηρό μη παραγωγικό βήχα ως πνευμονία και εμπύημα<sup>[15]</sup>.

Μηνιγγίτιδα εμφάνισε το 3,2% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν αγωγή για 6 εβδομάδες και παρουσίασαν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και χωρίς υπολοιπόμενη νευρολογική σημειολογία. Ο αντίστοιχος χρόνος θεραπείας στη βιβλιογραφία κυμαίνεται από 6-8 εβδομάδες ως και 6 μήνες ενώ το ποσοστό προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος ως και 5%<sup>[7,8]</sup>.

Όπως αναφέρθηκε ένας σημαντικός αριθμός ασθενών είχε ηπατομεγαλία-σπληνομεγαλία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων ενώ ένας ασθενής χολοκυστίτιδα. Σπάνια επιπλοκή από το γαστρεντερικό αποτελούν επίσης και τα ηπατικά αποστήματα<sup>[9,10]</sup>.

Οι 11 ασθενείς με επιδιδυμορχίτιδα- 13% των αρρένων ασθενών- έλαβαν αγωγή για 6 εβδομάδες χωρίς να εμφανισθούν επιπλοκές όπως νεκρωτική ορχίτιδα. Σε μελέτες που έχουν δημοσιευθεί το ποσοστό των ασθενών με επιδιδυμορχίτιδα είναι 10-20% ενώ μέχρι και το 8% των ασθενών αυτών παρουσίασε νεκρωτική ορχίτιδα μια επιπλοκή που παρουσιάζει φτωχή ανταπόκριση στη αντιβιοτική αγωγή και συχνά χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση και ορχεκτομή<sup>[11]</sup>.

Η ενδοκαρδίτιδα από βρουκέλλα χρειάζεται συνήθως συνδυασμό μακροχρόνιας αντιβιοτικής αγωγής και χειρουργικής αντικατάστασης της προσβεβλημένης βαλβίδας<sup>[12]</sup>.

Στους ασθενείς που μελετήθηκαν δεν περιλαμβάνονταν έγκυες γυναίκες και παιδιά. Σε εγκύους που προσβάλλονται από βρουκέλλωση η θεραπεία που προτείνεται στη βιβλιογραφία είναι ριφαμπικίνη 900mg po qd για έξη εβδομάδες αν και υπάρχουν και μελέτες που προτείνουν συνδυασμό cotrimoxazole και ριφαμπικίνης<sup>[3,13]</sup>. Για παιδιά μικρότερα των 8 ετών η προτεινόμενη θεραπεία είναι τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη 5mg/kg για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γενταμικίνη 2mg/kg IV για 7 ημέρες ή σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη 10mg/kg/d για 6 εβδομάδες<sup>[9]</sup>.

Επίσης θα πρέπει να αναφέρουμε ότι τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές εργασίες σχετικά με τη δραστηριότητα των φλουοροκινολονών και των νεότερων μακρολιδών έναντι της βρουκέλλας<sup>[14,15,16,17]</sup>.

### Συμπεράσματα

Η βρουκέλλωση είναι ενδημική στην περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδας και συχνό αίτιο νοσηρότητας ιδιαίτερα στους αγροτικούς πληθυσμούς. Η μη ειδικότητα των συμπτωμάτων, η πολυσυστηματική προσβολή της νόσου και η πλειάδα των κλινικών εκδηλώσεων απαιτούν ιδιαίτερη ετοιμότητα για την έγκαιρη διάγνωση. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν καλή με μικρό αριθμό υποτροπών ενώ η θνητότητα ήταν μηδενική.

### Βιβλιογραφία

1. Edgardo Moreno, Axel Cloeckert, Ignacio Moriyon. Brucella evolution and taxonomy. *Veterinary microbiology* 90 (2002) 209-227.
2. Michael J Corbel, Brucellosis : an Overview. *Emerging infectious diseases*. Vol.3, No.2, April-June 1997(213-221).
3. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani. B. Brucella melitensis-a sexually transmissible agent. *Lancet* 1996;347;1763.
4. Hurrem Bodur, Ayse Erbay, Aylin Colpan, Ersagul Akence. Brucellar spondylitis. *Rheumatology International*. Springer-Verlag 2003/10.1007/s00296-003-0350-z.
5. John M Sauret, Natalia Vilissova. Human brucellosis. *JABFP*. Sept.-Oct. 2002. Vol.15 No.5.
6. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krtava L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1;37(7):e95-9. *Erub* 2003 Sep 08.
7. D.K.Kochar, BL Kumawat, N Agarwal, Shubhakaran, S Aseri, BV Sharma, A Rastogi. Meningoencephalitis in Brucellosis. *NeuroIndia*, 2000;48:170-173.
8. Bodur H, Erbay A, Akinci A, Cevik MA, Baladan N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(2):94-7.
9. J Ariza, C Pigrau, C Canas, A Marron, F Martínez, B Almirante, JM Corredoira, J Fabregat, A Pahissa. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative Brucellosis. *CID* 2001;32:1024-33.
10. R Tirado Miranda, A Espinosa Gimeno, T Fernandez Rodriguez, J Javier de Arriba, D Garcia Olmo, J. Solera. Acute cholecystitis caused by B.melitensis. 2001 The British Infection Society.
11. Navarro-Martinez A, Solera J, Corredoira J Beato L, Martinez-Alfaro E, Añenar M, Ariza J. Epididymoorchitis due to Brucella melitensis: a retrospective study of 59 patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 15;33(12):2017-22. *Erub* 2001 Nov 06.
12. H. Alsoub, Brucella infective endocarditis: a report of four successfully treated patients. *Clin Micro & Infect*. Vol 7 issue 7 page 382-July 2001.
13. M Yousuf Khan, Manuel W Mah, Ziad A, Memish. Brucellosis in pregnant women. *CID* 2001;32:1172-7 (15 April).
14. G Acocella, A Bertand, J Beytout, JB Durrande, J Kosmidis, M Micoud, M Rey, M Rodrigez Zapata, J Roux. Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis; a multicenter multinational study. *J. Antimicrob. Chemother*. 1989 Oct;24(4):629
15. Javier Solera, Jose L Beato, Elisa Martinez-Alfaro, Juan C Segura, Elena de Tomas. Azithromycin and gentamycin therapy for the treatment of human brucellosis. *CID* 2001;32:506-9.
16. M Maurin, D Raoult. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Nov. 2001 p.2977-2986.
17. Ignacio Trujilliano-Martin, Enrique Garcia Sanchez, Isaias Montes Martinez, Maria Jose Fresnadillo, Jose Elias Garcia-Sanchez, Jose Angel Garcia-Rodriguez. In vitro activities of six new fluoroquinolones against Brucella melitensis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Jan 199, p. 194-5.