

BRUSELLOZDA TANI VE TEDAVI

Uzm. Dr. Nurten Nur AYDIN
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TANI

- Brusellozun endemik olduğu ülkelerde kolaylıkla 3-5 günde tanı
 - Lulu ve ark. 1988
- Hastalığın eradike edildiği veya kontrol altına alındığı ülkelerde tanı zor ve zaman alıcı olmakta
 - Arnow ve ark. 1984
- Deneyimli hekimin ayırıcı tanıda yer vermesi önemli

TANI



TANI

- **Anamnez**

- Ateş ve ateşin seyri
- Halsizlik
- Kilo kaybı
- Terleme
- Baş ağrısı
- Eklem ağrısı
- Bel ağrısı
- Karın ağrısı
- Bulantı kusma

- Meslek
- Endemik bölgeye seyahat öyküsü

- **Fizik Muayene**

- Ateş
- Hepatomegali
- Splenomegali

TANI

- **Biyokimyasal ve Hematolojik Tetkikler**
- Hematolojik tetkikler;
 - Lökopeni, lökositoz, normal lökosit
 - Anemi
 - Trombositopeni
 - Pansitopeni
- Biyokimyasal tetkikler;
 - AST, ALT yüksekliği
 - Bilirubin yüksekliği
- CRP yüksekliği
- ESR normal veya artmış

TANI

- Patoloji
- Doku ve organların histopatolojik incelemesi
 - Lenfosit, histiosit ve dev hücre infiltrasyonları ile karakterize kronik inflamasyon
 - Granülom, nekroz, apse formasyonu, vaskülit vb.

TANI

- Görüntüleme teknikleri
 - Ultrason
 - Ekokardiyografi
 - Röntgen
 - Kemik sintigrafi
 - Bilgisayarlı tomografi
 - Manyetik rezonans

Snowflake calcification in chronic hepatosplenic brucellosis



TANI

- **Mikrobiyolojik tetkikler**
 - Bakteriyolojik yöntemler
 - Serolojik yöntemler
 - Moleküler tanı yöntemleri

TANI – Bakteriyolojik yöntemler

- Kesin tanı **KÜLTÜR** ile konulur
- En sık kan kültürü alınır
- Kemik iliği kültürü, kan kültüründen daha duyarlıdır
- Vücut sıvısı kültürleri
 - BOS, idrar, balgam, plevral sıvı, prostat sıvısı, sinovyal sıvı, apse aspiratı ...
- Doku biyopsi kültürleri
 - Kemik iliği, kalp kapakçığı, vejetasyon, testis, epididim, prostatik doku, böbrek, lenf bezi, karaciğer, kemik, fetal doku, uterus dokusu, deri, tonsil, parotis bezi, meme....
- Laboratuvara bruselloz ön tanısı hakkında bilgi verilmeli

TANI – Bakteriyolojik yöntemler

- Kültür pozitiflik oranı;

- Hastalığın evresine
 - akut evre veya yeniden aktifleşme sırasında izolasyon şansı fazla

- Hastanın antibiyotik kullanmasına

- Kullanılan yöntemle göre değişmekte



%15-70



Kültürlerin negatif olması hastalığın olmadığını göstermez. Kronik hastalıkta sıklıkla negatiftir

TANI- Kültür

1. Casteneda'nın klasik bifazik kan kültürü tekniđi

- Kültür ŐiŐesi sıvı besiyeri (broth medium) içerir
- ŐiŐenin bir kenarında agarla (%2-3) katılaŐtırılmıŐ katman bulunur
- Bu yöntemle tanı 27 gün sürebilir, fakat 6 günde tanıya giden çeŐitli çalıŐmalar vardır

2. Lizis santrifügasyon yöntemi (Kan kültürlerinde üremenin arttırılması için)

- Kan hücrelerinin ozmotik lizisi ile hücre içi bakteriler açığa çıkarılır
- Santrifüjle bakteriler konsantre olarak elde edilir
- Bifazik ŐiŐe yöntemine (Casteneda) göre daha duyarlı ve kısa; daha iyi bir seçenek

3. Otomatize kan kültür sistemleri

- Günümüzde kullanılan yeni devamlı-monitorizasyon sistemleri (BACTEC 9000 serileri) ile lizis santrifgasyondan daha kısa sürede tanı
- 7 günlük inkubasyonda pozitiflik >%95
- Daha yüksek duyarlılık

TANI – Serolojik yöntemler

- Serolojik sonuçlar, klinik ve epidemiyolojik veriler ile yorumlanmalı
- Tarama testleri; **Rose Bengal**
- En yaygın testler **Standart Tüp Agglütinasyon testi (SAT)** ve **ELISA**
- Komplike ve/veya kronik enfeksiyonu olan hastalar için en yararlı olan testler
 - **2 merkaptoetanol (2-ME)** agglütinasyon testi
 - İmmün yakalama agglütinasyon (**Brucellacapt**) testi
 - İndirekt **Coombs** testi

TANI - Serolojik yöntemler

- **Rose Bengal testi** : Standardize edilmiş en iyi tarama testi
- *B. abortus 99S* suşu boyalı ag olarak kullanılır
- Sonuçlar mutlaka standart aglütinasyon testi (SAT) (Wright) ile doğrulanmalıdır
 - En yaygın kullanılan ve yapılması en kolay olan
- Akut Bruselloz; Duyarlılık: %96-100 ve özgüllük % 91-100
- Kronik bruselloz: Duyarlılık DÜŞÜK (%33-50)

TANI Serolojik yöntemler: Tüp Aglütinasyon Testi

- SAT (Wright) en fazla deneyimi olan serolojik testtir
- 1897 yılında Wright ve ark tarafından geliştirilmiş
- Serokonversiyon (serum antikor titresinin 4 kat artması)
- SAT titre $\geq 1/160$



aktif enfeksiyon

TANI Serolojik yöntemler: Tüp Aglütinasyon Testi

- Endemik bölgede yaşayanlarda nüfusun %5-10'unda yüksek antikor titreleri (1/160) saptanabilir
- Bu nedenle sadece serolojik testle kesin tanı konamaz
- Endemik bölgelerde SAT titresinin 1/320 titresinin kullanılması daha spesifik
 - [Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352:2325.](#)

TANI Serolojik yöntemler:

- SAT → 2 merkaptoetanol (veya Rivanol) ile yapılırsa
- IgM cinsi antikorlar parçalanır, sadece IgG cinsi antikorlar saptanabilir
- Bu işlemden sonra hala aglütinasyon **pozitifse** bu durum IgG ab larına bağlı → **kronik enfeksiyon/relaps**
- Önce pozitif iken işlemden sonra **negatifleşirse** → **akut** enfeksiyon (IgM varlığı)

TANI Serolojik yöntemler

- Brucellacapt ve indirekt Coombs testleri benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; Brucellacapt daha hızlıdır
- BRUCELLACAPT® hem brucella aglütinini hem de aglütinasyon vermeyen IgG and IgA antikorlarını tek aşamada saptayabilen immün yakalama tekniğine dayanan bir testtir
- RBT ve SAT pozitif bulunan vakalar için bir doğrulama testi değildir
- Aksine; bu testler ile yakalanamayan olguların saptanması amacıyla geliştirilmiştir
- Tanısal Titre: ♣ SAT $\geq 1:160$ ve CT $\geq 1:160-320$, ♣ Brucellacapt: $\geq 1:320-640$
- RBT ve SAT ile pozitif çıkan olgular Brucellacapt ile daha yüksek titrelerde pozitif bulunacaktır
- CT ile sadece IgG antikorları saptanırken, Brucellacapt ile total antikorlar tespit edildiği için Brucellacapt titreleri CT göre daha yüksek çıkacaktır

TANI Serolojik yöntemler: SAT ile

- **Yalancı negatiflik**

- Agamaglobulinemi
- Hastalığın erken dönemi
- B.canis infeksiyonları
- Kronik bruselloz
- Blokan antikor varlığı
- Prezon olayı

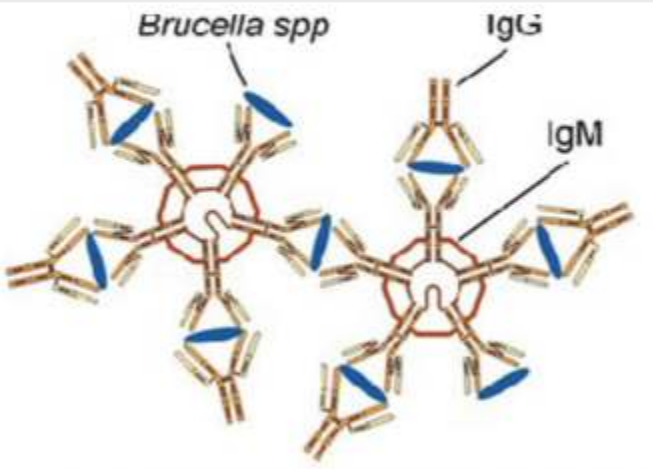
- **Yalancı pozitiflik**

- *Eschericia*
- *Salmonella*
- *Vibrio*
- *Yersinia*
- *Stenotrophomonas*
- *Francisella*

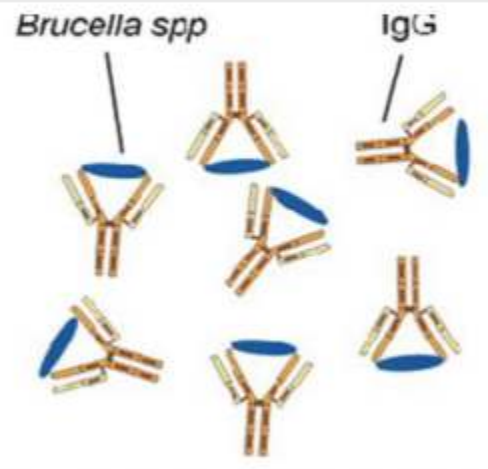
TANI Serolojik yöntemler:

- YALANCI NEGATİF SONUÇ: **Blokan antikorların varlığı**
- Brusella enfeksiyonu olduğuna ilişkin güçlü klinik kanıtlar var fakat SAT negatif ise → **blokan ab** ların varlığına yönelik testler yapılmalı
- Blokan ab lar (non-aglütinan, inkomplet) → IgG ve IgM ile aglütinasyona engel olan ab lardır. Aglütinasyon gelişmemektedir
- IgG (IgG₁ ve IgG₂ izotipleri) veya IgA yapısındadır
- Özellikle **kronik brusellozda** ortaya çıkar
- Antijen-serum karışımına anti-insan globulini eklenerek saptanabilir (**Coombs testi**)
- Relapsta ve kronik brusellozda coombs testi ile ölçülen titreler STA ile ölçülenlerden yüksektir

Blokan Antikorlar:

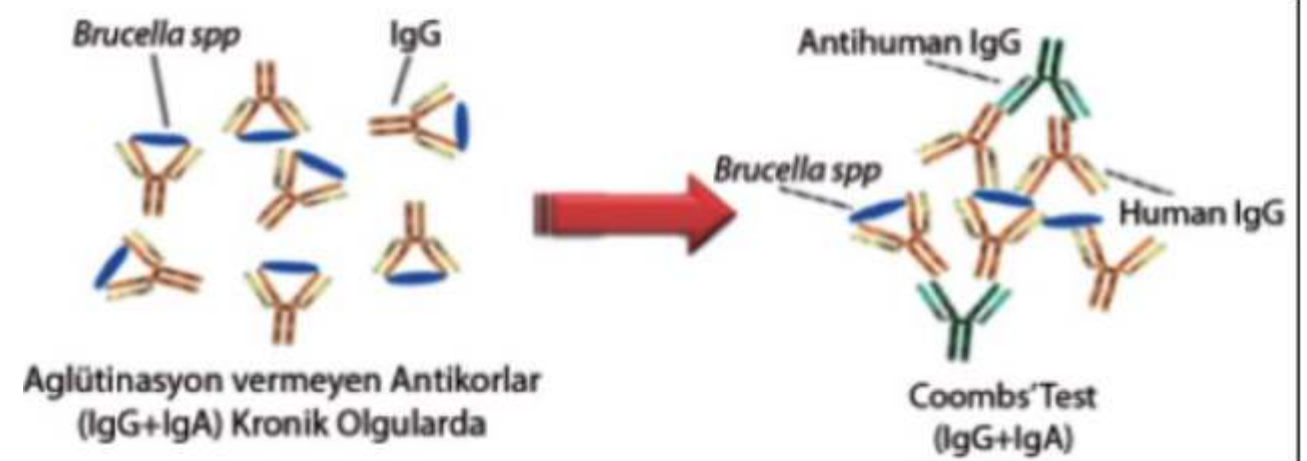


AGGLUTINANT ANTIBODIES
(IgM+IgG+IgA)
Present in acute patients



NON AGGLUTINANT ANTIBODIES
(IgG+IgA)
Present in chronic patients

Coombs Testi (CT) Anti-Human Globulin Test



Aglütinasyon vermeyen Antikorlar
(IgG+IgA) Kronik Olgularda

Coombs' Test
(IgG+IgA)

TANI Serolojik yöntemler:

- YALANCI NEGATİF SONUÇ: “**PROZONE FENOMENİ**”
- Brusella aglütinasyonu antikor fazlalığına bağlı olarak engellenebilir → **prozone**
- Serolojik testlerin yüksek sulandırımelerde pozitif olmasına karşın düşük serum sulandırımelerinde negatif olması → serum dilusyonları arttırılır

TANI

- **Seroloji – ELISA testleri**
- IgG, IgM ve IgA abları, ELISA testleri ile saptanabilir
- Evrelendirme
- Bu testler aglütinasyon testlerinden daha duyarlı ve özgüdür
- Nörobruselloz tanısında seçilecek en iyi yöntem
- **Moleküler testler** → PCR

TEDAVİ

- **Amaç:**
- Hastalığı kontrol altına almak
- Semptomları geçirmek
- Hastalığın süresini kısaltmak
- Komplikasyon, relaps ve mortaliteyi önlemek

TEDAVİ

- Tedavide relapsları önlemek için kombine tedavi
- Optimal tedavi süresine uyum önemli
- Tetrasiklin en etkili ilaç ancak monoterapi önerilmez
- Streptomisin içeren rejimlerde relaps oranı daha düşük
- Streptomisinin parenteral kullanılıyor olması bir dezavantaj
- Brusellozun endemik olduğu bölgelerde tüberkülozunda endemik olması, rifampisin kullanımına bağlı direnç gelişimi açısından bir dezavantaj

TEDAVİ

- TMP-SMZ genellikle 3'lü rejimlerde önerilir
- Kinolonlar klasik rejimlere benzer etkilidir
 - İlk tercih ajanlar değil (asitli ortamlarda düşük aktivite ve fiyatı dezavantaj)
 - İlaç direnci, antimikrobiyal toksisite ve bazı nüksetme vakalarında faydalı olabilir
- Makrolitler hücre içine geçişleri iyi olmasına rağmen etkisi asidik pH'da azaldığından tedavide yeri yoktur

➤ WHO brusellada tedavi önerisi (1986)

➤ 1. Doksisisiklin 200 mg/gün+rifampisin 600-900 mg/gün (6 hf)

➤ 2. Doksisisiklin (6 hf)+streptomisin (2-3 hf) en etkili rejim
 ➤ streptomisin yerine gentamisin 7 gün de tercih edilebilir

Regir ➤ Relaps oranı%14.4

spondylitis, neu

CLINICAL FORM	PREFERRED REGIMEN	ALTERNATIVE REGIMEN
Uncomplicated	Doxycycline, 100 mg PO twice daily for at least 6 wk	Doxycycline, 100 mg PO twice daily for at least 6 wk
	<i>Plus</i>	<i>plus</i>
	Streptomycin, 1 g IM daily for 2-3 wk	Gentamicin, 5 mg/kg IM daily for 1 wk
		<i>or</i>
		Doxycycline, 100 mg PO twice daily for at least 6 wk
		<i>plus</i>
		Rifampin, 600-900 mg (15 mg/kg) once daily for at least 6 wk

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Streptomycin	1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 14 to 21 days
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Gentamicin	5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 dose; usual duration 7 to 10 days
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for 6 weeks	

- Üç metaanalizden elde edilen verilere göre
- Doksisisiklin + Aminoglikozid > Doksisisiklin + Rifampisin

[Solís García del Pozo J, et al. PLoS One 2012; 7:e32090. Skalsky K et al. BMJ 2008; 336:701. Ariza J et al., Ann Intern Med 1992; 117:25.](#)

- Doksisisiklin + Rifampisin , Doksisisiklin+ Streptomisin karşılaştıran bir çalışmada Doksisisiklin + Rifampisin tedavisi alan hastalarda daha yüksek tedavi başarısızlığı ve nüks oranı tespit edilmiş

[Solís García del Pozo J et al, PLoS One 2012; 7:e32090.](#)

- Bununla birlikte,
 - Parenteral tedaviden daha uygun olması
 - Aminoglikozitlerden (nefrotoksisite ve ototoksisite) daha iyi tolere edilebilmesi
 - Daha az maliyetli olması nedeniyle birçok kişi Doksisisiklin+Rifampini tercih etmekte

[Ariza J et al. PLoS Med 2007; 4:e317.](#) [Pappas G et al, Expert Opin Investig Drugs 2006; 15:1141.](#)

- Brusellozlu gebe kadınların tedavisinde optimal yaklaşım belirsiz
- Tetrasiklinler gebelikte kontrendike

<36 hafta

Pregnant women*	TMP-SMX	1 double-strength tablet (160 mg TMP/800 mg SMX) orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for 6 weeks

Gebeliğin son ayında TMP-SMX kullanımı ile neonatal kernikterus riski göz önüne alındığında, ≥ 36 haftalık gebelerde doğuma kadar rifampin monoterapi önerilir

- TMP-SMX veya aminoglikozid olmak üzere üç ilaç kombinasyonu,
 - yanıt vermeyen
 - tekrarlayan hastalık
 - fokal bruselloz gibi zor vakaları tedavi etmek için kullanılır
- Fokal / komplike brusellozda terapötik stratejiler, tutulan yere göre bireyselleştirilmeli ve daha uzun süre tedavi edilmeli

TEDAVİ

- **Osteoartiküler tutulum**
- Sakroileit spesifik tedavi gerektirmez
- Spondilit ve osteomyelit ilişkili komplikasyonlar (epidural veya paravertebral abse gibi) uzamış medikal tedavi ve gerekirse cerrahi girişim
 - Spinal instabilite
 - Ekstradural basıya bağlı ağrı
 - Vertebra cisminde kollaps

Regimens for treatment of *Brucella* spondylitis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	Streptomycin	1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 14 to 21 days
	or	
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
Gentamicin	5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 dose for the first 7 to 14 days	
Pregnant women*	Ceftriaxone	2 g intravenously once daily for 4 to 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	TMP-SMX	1 double-strength tablet (160 mg TMP/800 mg SMX) orally twice daily for at least 12 weeks

- Tedavi süresi en az antimikrobiyal ajanların seçimi kadar önemli

- Yapılan bir meta-analizde,

- ≥ 12 hafta tedavi edilen hastalarda başarısızlık oranı daha düşük (%17)

- ≤ 6 hafta tedavi edilen hastalardabaşarısızlık oranı %43

- [Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E. Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. Int J Antimicrob Agents 2004; 24:502.](#)

- Persiste semptomları ve/veya radyografik bulguları olan hastalarda tedavi süresi, bireysel hasta koşullarına bağlı olarak 12 haftayı geçmeli
- Brusella spondiliti hastalarının izlendiği gözlemsel bir çalışmada hastalar
- En az üç antibiyotik (D-R + S veya TMP-SMX veya Sipro) kombinasyonu ile ort 48 hafta (24 – 72 hafta) tedavi edilmiş
- Hastalarda hiç relaps görülmemiş

• [Ioannou S, Karadima D, Pneumaticsos S, et al. Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis. Clin Microbiol Infect 2011; 17:756.](#)

TEDAVİ

- **Nörobruselloz**
- Doksisiklin ve rifampisin tedavisine başlangıçta seftriakson veya TMP-SMX ilave edilebilir

Regimens for treatment of neurobrucellosis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Ceftriaxone	2 g intravenously twice daily for the first 4 to 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
Pregnant women*	Ceftriaxone	2 g intravenously twice daily for the first 4 to 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg daily orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	TMP-SMX	1 double-strength tablet (160 mg TMP/800 mg SMX) orally twice daily for at least 12 weeks

Neurobrucellosis	Ceftriaxone, 2 g IV twice daily for at least 1 mo	Trimethoprim-sulfamethoxazole, 160/800 mg PO twice daily for 5–6 mo
	<i>Plus</i>	<i>plus</i>
	Doxycycline, 100 mg PO twice daily for 4–5 mo	Doxycycline, 100 mg PO twice daily for 5–6 mo
	<i>Plus</i>	<i>plus</i>
	Rifampin, 600–900 mg (15 mg/kg) PO once daily for 4–5 mo	Rifampin, 600–900 mg (15 mg/kg) PO once daily for 5–6 mo

- Toplam tedavi süresi en az 3 ay
 - 6 aya kadar veya daha uzun olabilir
- Tedavi süresi;
 - Klinik değerlendirme
 - Beyin omurilik sıvısı bulguları
 - Takip radyografik görüntüleme olmak üzere bireysel hasta koşullarına göre ayarlanmalı

• [Gul HC, Erdem H, Gorenek L, et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases. Intern Med 2008; 47:995.](#)

- Rifampin, doksisisiklin ve seftriakson veya TMP-SMX ile tedavi edilen nörobrusellozlu 215 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada
- Seftriakson bazlı tedavi ile tedavi edilen hastalarda nüks ve tedavi başarısızlık oranı daha düşük bulunmuş (%3.6 'a, % 14.3)

• [Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:1523.](#)

- Nörobruselloz tedavisinde kortikosteroidlerin rutin kullanımının bir rolü yok
- İritis
- Papilödem
- Miyelopati
- Polinöropati
- Radikülopati
- Ensefalit
- Kraniyal sinir felçleri
- İle komplike olan nörobruselloz durumunda steroid kullanımı uygun olabilir
 - [Bosilkovski M, Keramat F, Arapović J. The current therapeutical strategies in human brucellosis. Infection 2021; 49:823.](#)
 - [Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, et al. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. Q J Med 1988; 66:39.](#)

TEDAVİ

- **Endokardit**
- Sıklıkla medikal tedavi cerrahi ile kombine edilir
- Cerrahi girişim sonrası tedavi devam etmeli
- Doksisisiklin ve streptomisin tedavisine, rifampisin veya TMP-SMX ilave edilir
- Tedavi süresi hastanın durumuna göre uzatılmalı

- 308 brusella endokardit vakasını içeren bir retrospektif çalışmada,
 - cerrahi + medikal tedavi (sadece medikal tedaviye göre)
 - mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (%7'e %33)

[Keshtkar-Jahromi M, et al. Ann Thorac Surg 2012; 94:2141](#)

- Tek başına antimikrobiyal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen az sayıda vaka bildirilmiştir;
 - Kalp yetmezliği, büyük vejetasyonlar, kapak yıkımı, apse veya protez kapak olmadığı gibi durumlarda kabul edilebilir bir yaklaşım olabilir

[Mert A ve ark. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2002; 8:381.](#)

[Requera JM. et al.. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:647.](#)

Regimens for treatment of *Brucella* endocarditis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	Streptomycin	1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 4 weeks
	or	
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
Gentamicin	5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 to 3 doses for the first 4 weeks	
Pregnant women*	Ceftriaxone	2 g intravenously once daily for first 4 to 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
TMP-SMX	1 double-strength tablet (160 mg TMP/800 mg SMX) orally twice daily for at least 12 weeks	

- Minimum tedavi süresi 3 aydır;
 - Tedavi süresi genellikle 4-6 ay
- Tedavi süresi;
 - Klinik değerlendirme
 - Takip ekokardiyografi dahil olmak üzere bireysel hasta koşullarına göre ayarlanmalı
- Protez kapağı veya apsesi olan ve ameliyat edilmeyen hastalarda uzun süreli bir tedavi gerekir

TEDAVİ

- **Tedavi başarısızlığı- Relaps**
- Akut olgularda 3. haftanın sonunda semptom ve kültür pozitifliğinin devamı
- Subakut, kronik olgular: tedavi sonu enfeksiyona ait semptom ve bulguların artması, IgG titre artışı, CRP, Sedim düzeylerinde artış
- Relaps: Genellikle tedavinin tamamlanmasını takip eden ilk altı ay içinde ortaya çıkar. Tedavi bitimi 1 yıl içine de sarkabilir
- Radyolojik relaps sıklıkla 3-6 ay sonra ortaya çıkar
- Etkin tedaviye rağmen %5-15 relaps

- Relaps durumunda hastalar mutlaka fokal hastalık açısından değerlendirilmeli
- Ağrı, anormal FM bulgularının iki yıldan uzun sürmesi sekel olarak tanımlanır
- Çoğu relaps, standart bir rejimin tekrarlanmasıyla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. İkinci veya üçüncü relaps olan hastalar alternatif bir rejimle tedavi edilmelidir

Sonuç

- ❖ Brusellada rutin duyarlılık testi zorunlu değil
- ❖ Brusella tedavisinde kullanılan çoğu geleneksel antibiyotik in-vitro olarak etkilidir ancak bakterisidal etkileri in-vivo olarak farklı olabilir
- ❖ Streptomisin içeren rejimlerde tedaviye yanıt daha yüksek, relaps daha düşük
- ❖ Spondilit ve nörobruselloz gibi komplikasyonlarda tedavi süresi daha uzun ve 3'lü kombinasyonlar önerilmekte
- ❖ Endokardit tedavisinde medikal+cerrahi tedavi birlikte uygulanmalı



• *Teşekkürler*