

BRUSELLOZDA İKİ FARKLI İLAÇ KOMBİNASYONU İLE TEDAVİ SONUÇLARI*

Ali MERT, Fehmi TABAK, Ali DUMANKAR, Yıldırım AKTUĞLU

ÖZET

Ocak 1994-1996 tarihleri arasında başvuran 42 erişkin akut brusellozlu hasta iki gruba ayrılmıştır. Yirmiiki (%52) olguluk birinci gruba tetrasiklin (2g/gün, oral, 6 hafta)+streptomisin (1g/gün, IM, 3 hafta) kombinasyonu; 20 (%48) olguluk ikinci gruba ise doksisisiklin (200 mg/gün, oral, 6 hafta)+rifampin (600 mg/gün, oral, 6 hafta) kombinasyonu verilmiştir.

İki grupta da ilaçlar iyi tolere edilmiştir ve tedavide başarısızlık görülmemiştir. Tüm olgularda ateş 7 gün içinde kaybolmuştur. Onsekiz ay izlemede, 1.grupta 2 (%9), 2.grupta ise 1 (%5) olguda nöks saptanmıştır (p >0.05).

Sonuç olarak, iki kombinasyonda da klinik yanıt oranlarının yüksek, nöks oranlarının da düşük olduğu gösterilmiş, bruselloz tedavisinde doksisisiklin-rifampin kombinasyon tedavisinin, klasik tetrasiklin-streptomisin kombinasyonu kadar etkin olduğu bulunmuştur.

SUMMARY

Comparative trial of tetracycline-streptomycin versus doxycycline-rifampin in treatment of brucellosis.

Between January 1994 and January 1996, 42 adult patients with brucellosis were enrolled in the study. Twenty-two (52 %) patients received tetracycline (2 g/per day, PO, 6 weeks) plus streptomycin (1 g/per day, IM, 3 weeks), and 20 (48 %) patients were treated with doxycycline (200 mg/per day, PO, 6 weeks) plus rifampin (600 mg/per day, PO, 6 weeks).

The drugs were well tolerated and there was no therapeutic failure in both groups. All patients became afebrile within 7 days. The relapses at 18 months of follow-up were 2 (9 %) in Group I and 1 (5 %) in Group II, respectively (p > 0.05).

In conclusion, these results showed that clinical response rates are high and relapses are low in both groups. Doxycycline-rifampin combination therapy for 6 weeks is as effective as the classical tetracycline-streptomycin combination in patients with brucellosis.

GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakteriler (*Brucella abortus*, *B.melitensis*, *B.suis*, *B.canis*) ile oluşan bir zoonozdur (1,2). Günümüzde de gerek ülkemizde gerekse birçok ülkede önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir (5,8,9,16,18). Olguların büyük çoğunluğu hasta hayvanlardan elde edilen ve pişirilmeden kullanılan süt ve süt ürünlerinin yenilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

Brucella türleri hücre (makrofaj-monosit sistemi) içine yerleşen ve fagolizozomun asidik ortamına (pH 5.4) direnç gösterebilen bakterilerdir (2,9,18). Bu nedenle tedavide in-vitro etkin ve hücre içine yüksek yoğunlukta girebilen antibiyotiklerin kombine verilmesi önerilmektedir. Tetrasiklin, streptomisin, doksisisiklin, rifampisin, trimetoprim/sulfametoksazol, florokinolonlar ve seftriakson gibi antibiyotikler bu 2 özelliğe sahiptirler (2,9,18). Bruselloz olgularının tedavisinde iki tedavi rejiminin uygulandığı bu çalışmada, tetrasiklin+streptomisin kombinasyonunun etkinliği ve yan etkileri doksisisiklin+rifampisin ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1994-1996 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 42 akut bruselloz olgusu, tedaviye alınan klinik yanıt ve nüks oranları yönünden ileriye dönük olarak izlenmiştir. Gebe, endokarditli ve nörobrusellozlu olgu yoktu. Tümünde tanı uygun klinik bulgular ile standart tüp aglütinasyon testinin (Wright) 1/160 ve daha yüksek titrelerde pozitif olması ile konmuştur.

Periferik artritli, spondilitli ve sakroileitli olgularda tanı fizik muayene ve radyolojik (düz grafi ve gerekli görülenlerde BT) bulgulara göre konmuştur. Tutulan vertebra korpusu bölgesinde veya sakroiliak eklemde ağrı tanımlayan ve/veya fizik muayenede ağrı saptanan olgularda düz grafiler ve BT çekirilmiştir. Eklem aralıklarında daralmalar pozitif bulgu olarak kabul edilmiştir. Klinik yanıt süresi olarak tedavi başından ateşin düştüğü güne kadar geçen süre alınmıştır. Nüks kriteri olarak tedaviden sonraki izlendiği süre içinde klinik belirti ve bulguların oluşması, Wright testinde titre artışının saptanması alınmıştır.

Tüm olgular tedaviye klinik yanıtın ve yan etkilerin izlenmesi açısından en az 2 hafta hastanede izlenmiştir. Fizik muayeneleri, tam kan sayımları, eritrosit sedimentasyon hızları ve karaciğer fonksiyon testleri yattığı süre içinde ve poliklinikte izlendiği dönemde belli aralıklarla kontrol edilmiştir.

Tedavi olarak DSÖ tarafından önerilen eski (1971) ve yeni (1986) iki kombinasyon uygulanmıştır. Yirmiiki (%52) olguluk birinci gruba tetrasiklin (2 g/gün, oral, 6 hafta)+streptomisin (1g/gün, IM, 3 hafta); 20 olguluk ikinci gruba ise doksisisiklin (200 mg/gün, oral, 6 hafta) + rifampisin (600 mg/gün, oral, 6 hafta) kombinasyonu verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler için X^2 testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Yirmiiki hastaya (12 kadın ve 10 erkek) tetrasiklin+streptomisin (TS grubu) ve 20 hastaya (11 kadın ve 9 erkek) doksisisiklin + rifampisin (DR grubu) verilmiştir (Tablo). İstatistiksel olarak iki grup arasında önemli farklılık saptanmamıştır. Olgularda ateşin başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre 1-4 ay arasında değişmiştir. Tüm olgularda tedaviye klinik yanıt 7 gün içinde alınmıştır. Onsekiz aylık izlemede 1.grupta 2 (%9), 2.grupta ise 1 (%5) olguda nüks saptanmıştır. İstatistiksel olarak nüks oranları bakımından aradaki fark anlamsız bulunmuştur (X^2 testi; $X^2=0.26$, $p>0.05$). Olguların hiçbirinde tedaviyi sonlandıracak yan etki oluşmamıştır.

Tablo. Tetrasiklin+streptomisin ve doksisisiklin+rifampisin ile tedavi edilen hastaların özellikleri.*

Özellikler	TS	DR
Toplam hasta sayısı	22	20
Kadın/Erkek	12/10	11/9
Yaş sınırları (yıl)	16-71	15-64
Ortalama yaş \pm SD (yıl)	35.6 \pm 17.2	40.2 \pm 16.3
Epidemiyolojik özellik		
Hayvancılıkla uğraş	7	5
Çiğ süttten yapılmış peynir yeme öyküsü	6	7
Aglütinasyon titreleri		
Sınır	1/160-10240	1/160-10240
Ortanca	1/640	1/640
Ateşin kaybolma süresi (gün)	7 gün içinde	7 gün içinde
Komplikasyonlar		
Spondilit	4	3
Sakroileit	2	2
Monoartirit (10 diz, 1 kokso-femoral)	6	5
Toplam	12	10

* İki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu.

TARTIŞMA

Brucella türleri intrasellüler bakterilerdir; bu nedenle tedavide mononükleer fagositler içine yüksek yoğunlukta girebilen antibiyotikler verilmelidir (2,9,18). Direnç gelişimini önlemek ve yüksek nüks oranını düşürmek için antibiyotiklerin mutlak kombine edilmesi ve yeterli süre kullanılması önerilmektedir (2). Rifampisin veya kinolonlar tek başına kullanıldığında yüksek nüks oranları görülmüştür (2). Akalın ve ark. (1) tek başına ofloksasinle %16, Lang ve ark. (13) siprofloksasinle %66 oranında nüks bildirmişlerdir. Gökteş (10) yaptığı bruselloz tedavisi çalışmasında, siprofloksasinle toplam başarısızlık oranını % 24.4, ofloksasin ile %28.5 olarak bulmuştur. Buna karşın Akova ve ark. (2) ofloksasin+rifampin kombinasyonunu doksisisiklin + rifampin kadar etkin bulmuşlardır (her bir grupta 1 nüks; %3.2 karşın %3.3). Fagolizozomun asidik ortamında florokinolonların bakterisidal aktivitesi azalmakta, rifampisininki ise artmaktadır (2). Birlikte verildiklerinde rifampinin fagolizozomda florokinolonların azalmış bakterisidal aktivitesini kompanse ettiği varsayılmaktadır.

Tedavi olarak olgularımıza Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen eski (1971'de) ve yeni (1986'da) iki kombinasyon uygulanmıştır. Tüm olgularda tedaviye klinik yanıt 7 gün içinde alınmıştır. Onsekiz aylık izlemede, 1.grupta 2 (%9), 2.grupta ise 1 (%5) olguda nüks saptanmıştır ($p>0.05$).

1993 ve 1994 yıllarında yayınladığımız 2 ayrı çalışmada tetrasiklin+streptomisin kombinasyonları ile nüks oranları sırasıyla %2.5 ve %12.5 bulunmuştur (14,15). Tetrasiklin+streptomisin kombinasyonu ile yurt dışı yapılan çalışmalarda nüks oranı %10-15 (3,11), ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %2.6-33 arasında saptanmıştır (14,17). Doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu ile yurt dışı çalışmalarda nüks oranı %8.4-10 (7,11), ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0-3.3 arasında bildirilmiştir (4,6,7,12,17).

Bu sonuçlar her iki kombinasyonda da klinik yanıt oranlarının yüksek, nüks oranlarının da düşük olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Ünal S, Gür D, Baykal M: Ofloxacin in the treatment of brucellosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis (Special issue)*: 326 (1990). (Proceedings of the Third International Symposium on Quinolones, Vancouver, Canada, 1990).
- 2- Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D: Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin, *Antimicrobial Agents Chemother* 37: 1831 (1993).
- 3- Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladirch P: Comparative trial of cotrimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis, *J Infect Dis* 152: 1358 (1985).
- 4- Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M: Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 8: 13 (1995).
- 5- Badur S: Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji, *Klinik Derg* 3: 17 (1990).
- 6- Baydar İ, Sırmatal F, Balcı İ, Türker M, Namıduru M, Baydar S: 120 bruselloz olgusunda farklı ilaç kombinasyonları ile tedavilerinin sonuçları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23: 8 (1993).
- 7- Bertrand GA, Beytout JB: Comparison of three different regimen in the treatment of acute brucellosis. A multicenter multinational study, *J Antimicrob Chemother* 23: 433 (1989).
- 8- Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan H, Sipahioğlu Ü, Gürel M, Kılıçturgay K, Arıkan E, Özenci H, Babacan M, Mutlu G, Yılmaz S, Sarısayan F, Eroğlu M: Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması, *Doğa-Tr J Med Sci* 14: 324 (1990).
- 9- Gotuzzo E, Cellillo C: Brucella, “Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*” kitabında s.1513, W.B. Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 10- Göktaş P: Bruselloz tedavisinde kinolonlar: 74 olgu çalışması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 182 (1990).
- 11- Hall WH: Modern chemotherapy for brucellosis in humans, *Rev Infect Dis* 12: 1060 (1990).
- 12- Kılıç S, Felek S, Aslan N, Işık A: Bruselloz tedavisinde karşılaştırmalı bir çalışma, *ANKEM Derg* 3: 521 (1989).
- 13- Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M: Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute brucellosis, *J Antimicrob Chemother* 26: 841 (1990).
- 14- Mert A, Tabak F, Dumankar A, Seyhan AC, Aktuğlu YA: Akut bruselloz ve nüks sorunu, *ANKEM Derg* 8: 159 (1994).
- 15- Tabak ÖF, Dumankar A, Aşlamacı M, Mert A, Aktuğlu Y, Demircan O: Bruselloz, *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 24: 281 (1993).
- 16- *Türkiye İstatistik Yıllığı*, T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, s.151 (1993).
- 17- Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem I, Yüce K, Büke M, Karakartal G, Günhan C, Serter D, Ertem E: Akut brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 9: 263 (1995).
- 18- Young EJ: Brucella species, “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı” kitabında s.2053, Churchill-Livingstone, New York (1995).