

BRUSELLOZİS TEDAVİSİ

Murat AKOVA

Brusellosis ülkemizde ve diğer Akdeniz ülkelerinde endemik olarak bulunan bir hastalıktır. Hastalığın en sık rastlanan etkeni *Brucella melitensis* intrasellüler yerleşim gösteren ve bu nedenle tedavide ciddi sorunlara yol açan bir patojendir. Hücre içi lokalizasyonu nedeniyle, brusellosis tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin: a) makrofajlar içine penetre olabilmeleri, b) hücre içindeki asidik ortama direnç göstermeleri gereklidir.

Brusellosis tedavisinde günümüze dek kullanılan tedavi protokollerini aşağıdaki biçimde özetlenebilir:

- 1) Tetrasiklin-streptomisin kombinasyonu: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nın önerdiği ilk rejimdir. Tetrasiklin günde 4 eşit dozda toplam 2 gram, streptomisin günlük tek injeksiyon biçiminde 1 gram süreyle kullanılmıştır. Tetrasiklinin 3 hafta, streptomisinin 2 hafta süreyle kullanımı sonucunda % 26'ya varan oranda relaps bildirilmiştir (7,8). Tetrasiklinin kullanım süresinin 6 haftaya çıkartılması relaps oranını % 8.5'a düşürmüştür (7).
- 2) Tek başına ko-trimoksazol kullanımı: Bu tedavi rejiminde çok yüksek relaps oranları görülmesi nedeniyle hiç önerilmemektedir (7,8).
- 3) Tek başına rifampisin kullanımı: Rifampisin hücre içine çok iyi penetre olup, yüksek anti-brusella aktivite göstermekle birlikte, tedavi sırasında relaps gelişimi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (7,8).
- 4) Tek başına doksisisiklin kullanımı: 1970'li yılların başında denenmiş ve % 30'a varan relaps nedeniyle kullanımı terkedilmiştir (7).
- 5) Doksisisiklin-rifampisin veya doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu: Günümüzde en sık önerilen kombinasyonlardır (5,7,8). Streptomisin 2 hafta süreyle, diğerleri ise 6 hafta süreyle uygulanmaktadır. Streptomisinli kombinasyonda relapsın daha düşük olduğu bildirilmiştir (5,8). Son yıllarda streptomisin yerine netilmsin veya gentamisin kullanımının da etkili olduğunu gösterir çalışmalar yayınlanmıştır (5,7).
- 6) Rifampisin ve ko-trimoksazol kombinasyonu: Bu kombinasyonun etkili olduğuna dair az sayıda çalışma olmakla birlikte, genellikle önerilen bir tedavi protokolü değildir (7).

Daha önceden de belirtildiği üzere, akut brusellosisin tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin intrasellüler penetrasyon göstermesi ve hücre içinde, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmamaları gereklidir. Kinolon türevlerinin Gram negatif bakteriler üzerine gösterdikleri iyi bakterisidal etki ve in-vivo koşullarda yüksek hücre içi yoğunluklara ulaşmaları, brusellosis tedavisinde kullanılabilecekleri konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan in-vitro çalışmalarda ofloksasin ve siprofloksasin ile elde edilen sonuçlarda MIC₅₀ ve MIC₉₀ düzeyleri, bu antibiyotiklerin kan ve doku düzeylerine kıyaslandığında tedavide kullanılabilir olduğunu düşündürmüştür (2,6). Ancak tek başına kinolon türevlerinin kullanıldığı tedavi rejimlerinde % 66'ya varan oranlarda relaps görülmüştür (1,4). Bunun tüzüğine kinolonların "geleneksel anti-brusella" antibiyotiklerle kullanılması düşünülmüş ve ilk kez 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde 61 hasta randomize edilerek, bir gruba doksisisiklin (200 mg/gün)+ rifampisin (600 mg/gün), diğer gruba ise ofloksasin (400 mg/gün) ve rifampisin 6 hafta süreyle verilmiştir (3). Her iki grupta da 6 aylık takip süresi sonunda bi-

rer olguda relaps saptanmıştır (% 3). Ofloksasin-rifampisin kullanan bir hastada ise etkin tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak doksisiklinli kombinasyonu kullanan hastalarda % 43 oranında gastrik irritasyona ilişkin yan etki saptanırken, ofloksasinli rejimde bu yan etkinin sıklığı % 6.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak ofloksasin-rifampisin rejiminin akut brusellosis tedavisinde kullanılabilecek etkin bir rejim olduğu kanısına varılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptığımız bir in-vitro çalışmada ise kinolon ve rifampisin kombinasyonunun intrasellüler etkinliğini araştırmaya yönelik deneyel bir model kullanılmış ve hücre içi asidik ortamda değişik antibiyotiklerin ve kombinasyonlarının etkinlikleri araştırılmıştır (2). Bu amaçla pH 5.0 ve 7.0'de eritromisin, azitromisin, streptomisin, doksisiklin, rifampisin, siprofloksasin ve ofloksasinin tek tek ve değişik kombinasyonlarda *B. melitensis* suşlarına karşı in-vitro etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece doksisiklin ve rifampisinin pH 5.0'de (hücre içi lizozomal pH) etkinliklerini sürdürdüğü, diğer tüm antibiyotiklerin asidik ortamda aktivitelerinin azaldığı veya tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir. Doksisiklin ve rifampisin kombinasyonu gerek pH 7.0, gerekse asidik pH'da sinerjistik etki gösterirken, doksisiklin-streptomisin kombinasyonunun sinerjistik aktivitesi asidik pH'da azalmıştır. Çalışmanın en ilginç sonuçlarından birisi gerek nötral gerekse asidik pH'da ofloksasin ve rifampisin kombinasyonunun genellikle antagonistik aktivite göstergesidir. In-vitro antagonizmaya karşın in-vivo etkinlik, kombinasyondaki farklı antibiyotiklerin değişik vücut sıvalarında ve hücre içinde farklı kompartmanlarda etkin olması ile açıklanmıştır. Bu sonuçlardan çıkarılacak bir diğer yorum ise intrasellüler yerleşim gösteren mikrororganizmalara karşı in-vitro antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanırken dikkatli olma gerekliliğidir.

Yeni kinolon türevlerinin anti-brusella aktivitesi henüz klinik çalışmayı bekleyen alanlar içinde yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Ünal S, Gür D, Baykal M: Ofloxacin in the treatment of brucellosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:326 (1990). (Special issue: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Quinolones*, Vancouver, Canada, 1990).
- 2- Akova M, Gür D, Livermore DM, Kocagöz T, Akalın HE: In vitro activities of antibiotics alone and in combination against *Brucella melitensis* at neutral and acidic pHs, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1298 (1999).
- 3- 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, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1831 (1993).
- 4- Baykal M, Akalın HE, Fırat M, Serin A: In vitro activity and clinical efficacy of ofloxacin in infections due to *Brucella melitensis*, *Rev Infect Dis* 11 (Suppl 5):S993 (1989).
- 5- Corbel MJ: Brucellosis: an overview, *Emerg Infect Dis* 3:213 (1997).
- 6- Lang R, Rubinstein E: Quinolones for the treatment of brucellosis, *J Antimicrob Chemother* 29:357 (1992).
- 7- Madkour MM: *Brucellosis*, Butterworths, London (1989).
- 8- Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis, *Drugs* 53:245 (1997).