

AKUT BRUSELLOZDA TETRASİKLİN-STREPTOMİSİN, DOKSİSİKLİN-STREPTOMİSİN VE KO-TRİMOKSAZOL TEDAVİLERİİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Paşa GÖKTAS

ÖZET

Akut bruseloz tanısı konulan, 129'u kadın, 83'ü erkek, toplam 212 hasta üç gruba ayrılarak, bunlara uygulanan tetrasiklin-streptomisin, doksisiklin-streptomisin ve ko-trimoksazol kombinasyonlarının tedavideki etkinliği araştırılmıştır. Grup A'da (88 hasta) 21 gün oral tetrasiklin (2 g/G) ve streptomisin (im, 1 g/G), Grup B'de (94 hasta) 45 gün oral doksisiklin (200 mg/G) ve 21 gün streptomisin (im, 1g/G), Grup C'de (30 hasta) 6 hafta trimetoprim (8 mg/kg/G) ve sulfametoksazol (40 mg/kg/G, oral) uygulanmıştır. Grup A'da 6 terapötik yetersizlik ve 10 relaps (% 18), Grup B'de 3 terapötik yetersizlik ve 3 relaps (% 6.4) ve Grup C'de 4 terapötik yetersizlik ve 7 relaps (% 37) gözlenmiştir. Grup A'da tedavide etkinlik % 82, Grup B'de % 93.6 ve Grup C'de % 63 olmuştur. Bu çalışmada, akut bruseloz tedavisinde en uygun rejimin 21 gün streptomisin ve 45 gün doksisiklinden oluşan kombinasyon olduğu, ko-trimoksazolun ise uygun bir seçenek olmadığı görüşüne varılmıştır.

SUMMARY

Comparative trial of streptomycin-doxycycline versus streptomycin-tetracycline and co-trimoxazole in the treatment of acute brucellosis.

Effectiveness and therapeutic value of the doxycycline plus streptomycin, tetracycline plus streptomycin and co-trimoxazole schedules of treatment of acute brucellosis have been assessed by carrying out a prospective study on 212 patients (129 females, 83 males) randomly distributed into three groups. The regimens were: oral tetracycline 2 g/day plus im streptomycin 1 g/day for 21 days (Group A=88 patients), oral doxycycline 200 mg/day for 45 days plus im streptomycin 1 g/day for 21 days (Group B=94 patients), and oral trimethoprim 8 mg/kg/day plus sulphamethoxazole 40 mg/kg/day for 6 weeks (Group C=30 patients). Six therapeutic failures and 10 relapses in group A (18 %), 3 therapeutic failures and 3 relapses in group B (6.4 %), 4 therapeutic failures and 7 relapses in group C (37 %) were observed. The cure rate was 82 % with group A, 93.6 % with group B and 63 % with group C. Thus regimen B presented the best efficacy rate, but regimen C can not be regarded as the treatment of choice for acute brucellosis.

GİRİŞ

Bruselloz, dünyanın gelişmekte olan birçok ülkesinde olduğu gibi, ülkemizde ve altyapının iyi organize edilemediği ve özellikle ilkbahar-yaz aylarında günlük ortalama 3-5 olgunun saptandığı Erzincan bölgesinde halen önemli bir sağlık sorunu durumundadır (14). Bruselloz tedavisinin etkin bir çözüme kavuşamamış olması güçlüklerimizi daha da artırmaktadır. Gerçekten, etkili bir tedavi şeması için çaba ve araştırmalar sürdürülerek birlikte, kesin üstünlük sağlanmış bir tedavi rejimi belirlenmemiştir. Tetrasiklin ve analoglarının etkinliği 1949'dan beri bilinmektedir. 1953'te Magill ve Killough'un (15) bruselloz tedavisi için önerdiği oksitetasiklin ve streptomisin kombinasyonu, küçük değişikliklerle FAO-WHO Bruselloz Ekspert Komitesi tarafından kabul edilmiştir. 14 gün streptomisin ve 21 gün tetrasiklin uygulanması şeklindeki kombinasyon WHO rejimi olarak tanımlanmaktadır (9, 10).

Diğer tedavi şekillerinden ko-trimoksazol halen değişik kliniklerde kullanılmasına rağmen, klasik tedaviye üstünlüğünün olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (3). Rifampisinin tek ve çeşitli kombinasyonları ile çalışmalar devam etmektedir. Ancak, rifampisinin tek başına uygulanmasının tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde dirençli mikrobakteri suşlarının artışına yol açabileceği olasılığı (7) yanında, kombinasyon rejimleri kadar etkili olmadığı da bildirilmektedir (17). Rifampisin ve doksisiklin kombinasyonu sinerjik bulunmuştur, umut verici görülmektedir ve WHO tarafından da önerilmiştir (11). Ancak, bu tedavi şemasının tetrasiklin-streptomisin tedavisinden etkin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (4). Rifampisin ile trimetoprim kombinasyonu invitro olarak antagonist bulunmuştur (2). Rifampisin-minosiklin kombinasyonunun da etkili olduğu bildirilmektedir (13).

Doksisiklin, *Brucella*'ya karşı invivo yüksek etkinliği, iyi intraselüler penetrasyonu, hızlı absorbsiyonu ve yüksek doku düzeyi sağlaması, oral olarak az dozda alım ile uzun süreli etki sağlaması ve gastrointestinal sisteme iyi tolere edilmesi gibi avantajları nedeniyle, son zamanlarda kombinasyonlarda diğer tetrasiklinlere göre daha fazla önerilmektedir. (8). Doksisiklin-streptomisin kombinasyonu halen en geçerli tedavi rejimlerinden biridir (1, 7). Tetrasiklin-streptomisin klasik tedavisinin etkinliği konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir (1, 4, 7, 17).

Son zamanlarda ofloksasin, siprofloksasin gibi kinolon türevlerinin brusellozdaki etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Halen biz de bu konudaki çalışmalarımızı sürdürmektediz.

Bu araştırmamızda, akut bruselloz tedavisinde uygulanan üç tedavi rejimi, streptomisin-tetrasiklin, streptomisin-doksisiklin ve trimetoprim-sulfametoksazolun etkinliğini karşılaştırdık. Bu çalışma aslında, kronik olguları da içeren daha geniş bir çalışmanın, yalnızca akut olgulara ilişkin bir kısmıdır. Çalışmanın diğer kısımları daha sonra yayınlanacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1987 yılı başından, 1990 yılı Mart ayına kadar olan üç yılı aşkın dönemde akut bruselloz tanısı konulan 212 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaşıları 4 ile 67 arasında değişmiştir. Hastaların 129'u kadın (% 61), 83'ü erkek (% 39) idi. Tanı kriterleri: 1. Akut bruselloz ile uyumlu klinik tablo bulunması (Yakınmalarının başlamasından itibaren ilk 20 gün içinde başvuranlar değerlendirmeye alınmıştır), 2. Kan ya da herhangi bir vücut sıvısından pozitif *Brucella* kültürü elde edilmesi, 3. Standart tüp aglutinasyonunun 1/160 ya da yüksek titrede saptanması, 4. Aralıklı olarak yapılan ölümlerde ilk titreye göre dört katı ya da daha fazla titre artışı saptanması. Tanı, ya klinik tablo ile uyumlu serolojik bulgular, ya da pozitif *Brucella* kültürleri ile konmuştur.

Wright aglutinasyonu için, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Ensitüsü'nden sağlanan *Brucella abortus* S. 99 kökeninden hazırlanan antijen kullanılmıştır. Hemokültürler Castaneda tekniğine göre yapılmış ve her hasta için iki ekim yapılarak, inkübasyon en az bir ay sürdürülmüştür (16).

Tedavi rejimi için hastalar üç gruba ayrılmıştır. Grup A'ya (88 hasta) 21 gün streptomisin 1 g/G im ve 21 gün tetrasiklin 2 g/G'den oluşan WHO rejimi uygulanmıştır. Grup B'ye (94 hasta) 21 gün streptomisin 1g/G im ve 45 gün doksisiklin 200 mg/G'den oluşan tedavi rejimi verilmiştir. 30 hastadan oluşan ve tümünün yaşı 12'nin altında (4-12 yaş arasında) olan Grup C'ye ise oral olarak 8 mg trimetoprim/kg/G ve 40 mg sulfametoksazol/kg/G'den oluşan 6 haftalık tedavi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması Grup A'da 34, Grup B'de 35, Grup C'de 9 olmuştur. 212 hastanın 144'ü yatırılarak izlenmiştir.

Ateş, terleme, eklem ağrıları, baş ağrısı, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati gibi klinik bulgular tedavinin başlangıcında, bir ve iki hafta sonra, tedavinin bitiminden 3 gün sonra kaydedilmiştir. Hastalar kontrole çağrılara, aynı bulgular tedavinin başlangıcından itibaren 3, 6 ve 12 ay sonra kontrol edilmiştir.

Hastaların ateş, düştükten sonra da, 2 hafta süreyle, sabah ve öğleden sonra olmak üzere günde 2 defa ölçülmüştür.

Brucella aglutinasyonu tedavinin başlangıcında, 2 hafta sonra, tedavinin bitiminde, tedavinin başlangıcından 6 ve 12 ay sonra ölçülmüş, hemokültürler tedavinin başlangıcında ve bitiminden sonra, ayrıca tedavide yetersizlik ve relaps şüphesi olduğunda tekrar edilmiştir. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı ve karaciğer fonksiyon testleri tedavinin başlangıcında, 2 hafta sonra ve tedavinin bitiminden 2 gün sonra tekrar edilmiştir.

Tedaviden sonra, hastalığın bütün semptom ve bulguları kaybolmuş ve 12 ay boyunca hiç relaps olmamışsa, tedavi başarılı olarak kabul edilmiştir. Tedavinin başlangıcından 15 gün sonra halen semptom ve bulgularda belirgin devam etme durumu var ise veya yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmışsa, tedavi başarısız kabul edilmiştir. Tedaviden sonraki dönemde semptomlar tekrar ortaya çıkmışsa, bu durum relaps olarak değerlendirilmiştir.

Tedavinin başlamasından itibaren, ateşin normale düşüş süresi iyileşme-defervesans periyodu olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruplardaki hastalara ait çeşitli özellikler tablo 1'de gösterilmiştir. Hepatomegalı ve splenomegalı her üç grupta da önemli farklılık göstermemiştir. Splenomegalı % 36 olguda saptanmıştır. Hastaların 78'inde (% 37) tedaviden önce kan kültürü pozitif bulunmuştur. Tedavide başarısızlık görülen 9 olgudan 5 'inde ve relaps görülen 20 olgudan 12'sinde hemokültürde üreme saptanmıştır. Üç grup hastanın aglutinasyon titreleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Toplam olarak 212 hastadan 204'ünde aglutinasyon titresi 1/160 ve üzerinde olmuş, 8'inde titre artışı ile tanıya varılmıştır.

Tablo 1. Hastaların çeşitli bulgularının gruplara göre dağılımı.

	Grup A n=88	Grup B n=94	Grup C n=30
Yaş	34	35	9
Kadın/Erkek	52/36	63/31	14/16
Ağırlık (kg)	62	59	27
Hastaneye yatırılan	61	69	14
Splenomegalı	21	24	14
Lokalize tutulma	14	16	3

Tablo 2. Akut bruselozda farklı tedavi rejimlerinin karşılaştırılması*.

	Grup A n=88	Grup B n=94	Grup C n=30
Tedavide yetersizlik:			
- Semptomların devamı nedeniyle	4	2	3
- Yan etkiler nedeniyle son verme	2	1	1
Relaps	10	3	7
3 ay içinde	7	1	6
6 ay içinde	1	2	1
12 ay içinde	2	-	-
Toplam tedavide yetersizlik ve relaps	16 (% 18)	6 (% 6.4)	11 (% 37)

* Grup A: 21 gün streptomisin + tetrasiklin (SMS-tetra).

Grup B: 21 gün streptomisin, 45 gün doksisiklin.

Grup C: 6 hafta trimetoprim-sulfametoksazol (Ko-trimoksazol).

Defervesans (iyileşme) periyodu (tedaviye başlandıktan sonra ateşin düşme süresi) ortalama olarak Grup A'da 3.2 gün, Grup B'de 3.8 gün, Grup C'de 5.1 gün olmuştur.

Tedavi sonuçları tablo 2'de belirtilmiştir. Tedavide yetersizlik Grup A'da 4, Grup B'de 2 ve Grup C'de 3 olguda görülmüştür. Bunlarda 14 günlük tedavi sonucunda semptomlarda gerileme görülmemiş ve tedavi başarısız kabul edilmiştir. Tedavide yetersizlik en yüksek oranda trimetoprim-sulfametoksazol uygulanan grupta, en düşük oranda ise

streptomisin-doksisiklin uygulanan grupta görülmüştür. İlaç yan etkileri nedeniyle 4 hastada tedaviye devam edilememiştir ve tedavi kesilmiştir. Bunlar Grup A'da ve B'de streptomisine bağlı vertigo, Grup A'da tetrasikline bağlı baş, Grup C'de deri döküntüleridir. Grup A'da 10, Grup B'de 3 ve Grup C'de 7 olguda relaps gözlenmiştir.

Relapslar da dikkate alınınca, tedavideki toplam başarısızlık Grup A'da 16 (% 18), Grup B'de 6 (% 6.4) ve Grup C'de 11 (% 37) olguda gözlenmiştir. Diğer bir deyişle tedavide toplam başarı oranı Grup A'da %82, Grup B'de % 93.4 ve Grup C'de % 63 olarak bulunmuştur.

Relapslarda, hastalara normal tedavileri tekrarlanmıştır.

TARTIŞMA

Bulguların da anlaşılaceği gibi, bu çalışmamıza göre en etkin tedavi rejimi streptomisin-doksisiklinin uygulamasıdır, bu grupta % 93.6 oranda başarı gözlenmiştir. WHO (SMS-tetra) rejimindeki başarı oranı % 82'dir ve relapsların sıklığı dikkati çekmektedir. Ko-trimoksazol tedavisinde ise % 37 gibi yüksek oranda başarısızlık saptanmıştır.

Hernekadar doksisiklinin *Brucella*'ya karşı yüksek invivo etkinliği, iyi intraselüler penetrasyonu, hızlı absorbsiyonu ve yüksek doku düzeyleri, kolay alımı ve iyi toleransı nedeniyle en başta tercih edilmesi gereken tetrasiklin derivesi olduğu belirtiliyorsa da, bütün tetrasiklinlerin *Brucella*'lara karşı aktiviteleri iyidir (8). Kanımızca, çalışmamızda doksisiklin-streptomisin tedavisinin tetrasiklin-streptomisin tedavisine oranla çok daha başarılı sonuç vermesi ve relapsların çok daha az görülmesi, ilkindे tedavi süresinin 45 gün, ikincisinde 21 gün olarak uygulanmasındandır. Çünkü, bu kombinasyonlarda yer alan streptomisinin 14 ya da 21 gün uygulanması yeterli sayılmaktadır (7) ve relaps oranını belirleyen tedavi, muhtemelen tetrasiklin derivelerinin uygulama süresine ilişkindir. Ariza ve arkadaşları (4) 30 gün rifampisin-doksisiklin ve streptomisin-tetrasiklin klasik tedavisinde de tedavi süresini 30 güne çıkararak uygulamalarında SMS-tetra tedavisinde % 92.9 oranında başarı sağlarken, rifampisin-doksisiklin tedavisinde ancak % 61.2 oranında başarı sağlayabildiklerini belirtmişlerdir. Bertrand ve arkadaşları (5) rifampisin-doksisiklin tedavi süresini 45 güne çıkarınca, başarı oranını % 95 olarak bildirmişlerdir. Acocella ve arkadaşları (1) 45 günlük rifampisin-doksisiklin tedavisinde % 95, 21 gün streptomisin ve 45 gün doksisiklin kombinasyonunda % 96 başarı sağladıklarını, buna karşılık 21 günlük WHO rejimi uygulamasında ise ancak % 59 oranında başarı sağladıklarını belirtmektedirler. Feiz ve arkadaşları (12) da WHO rejimi ile 3 haftalık tedavi sonrasında relaps oranını % 15 olarak bildirmektedirler. Bertrand ve arkadaşları (6) ise streptomisin tedavisi üç haftaya, tetrasiklin süresini 6 haftaya çıkardıklarında, relaps oranının % 3.7'ye gerilediğini belirtmektedirler.

Bruselloz tedavisinde, ko-trimoksazol uygulamasında relaps oranı %40 olarak bildirilmiş ve ko-trimoksazolin alternatif tedavi olarak iyi bir seçenek olmadığı belirtilmiştir (3). Çalışmamızda da ko-trimoksazol ile tedavide başarı oranı % 63 olarak bulunmuş ve yan etkiler nedeniyle,

diğer tedaviler uygulanamayan çocukların kullanılma endikasyonu dışında, uygun bir alternatif olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuçlarımız genel anlamda diğer araştırmacıların sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda klasik 21 günlük streptomisin-tetrasiklin tedavisi ile 21 gün streptomisin ve 45 gün doksisisiklinden oluşan kombinasyonun başarı oranları arasındaki fark önemlidir ve ikincisinin bruselloz tedavisinde iyi bir seçenek olduğu ortaya çıkmaktadır. Yukarıda da, tetrasiklin deriveleri ile tedavide relaps oranını belirleyen durumun, muhtemelen, tetrasiklin derivelerinin uygulama süresine bağlı görüldüğünü belirtmiştik. Bu durumda, yukarıda da belirtilen üstünlükleri nedeniyle, kombinasyonlarda doksisisiklin tercih edilmelidir. Ayrıca, bütün kaynaklar, WHO'nun en son önerdiği 45 gün rifampisin-doksisisiklin tedavisi ile 21 gün streptomisin ve 45 gün doksisisiklinden oluşan tedavinin benzer etkinlikte, hatta bazıları relapslar açısından ikincisinin daha etkin olduğunu belirtmektedirler (7). Streptomisin-doksisisiklin tedavisinin tek dezavantajı, streptomisin nedeniyle, içinde enjeksiyon formu barındıran bir tedavi rejimi oluşudur.

Bu çalışmadan çıkardığımız sonuçlar: 1. Bruselloz tedavisi aynen tüberküloz gibi düşünülmeli, monoterapiden kesinlikle kaçınılmalı, kombinasyon rejimleri uygulanmalıdır, 2. Akut bruselloz tedavisinde, 21 gün streptomisin ve 45 gün doksisisiklinden oluşan kombinasyon iyi bir seçenekdir, 3. Ko-trimoksazol tedavisi çocuk yaşlarında uygun bir alternatif değildir, 4. Streptomisin-doksisisiklin tedavisinin alternatif rifampisin-doksisisiklin olabilir, 5. Monofokal yerleşim gösterenlerde tedavi süresi 3 aya, multifokal yerleşim gösteren olgularda 6 aya uzatılabilir, 6. Varılan tüm bu sonuçlar, bu alanda yeni araştırma ve çalışmaların gerekliliğini de ortaya çıkarmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Acocella G, Bertrand A, Beytout J, Durrande J B, Rodriguez J A G, Kosmidis J, Micoud M, Rey M, Zapate M R, Roux J, Stahl J P: Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: a multicenter multinational study, *J Antimicrob Chemother* 23: 433 (1989).
- 2- Alvarez S, De Maria A Jr, Kulkarni R, Klein J O: Interaction of rifampin and trimethoprim in vitro, *Rev Infect Dis* 4: 390 (1982).
- 3- Ariza J, Gudiol F, Fernandez-Viladrich P, Garau J, Rufi G, Linares J: Comparative trial of trimethoprime-sulphamethoxazole versus tetracycline-streptomycin in acute brucellosis (Abstract Nos. 4 and 5), *2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Nizza (1980).
- 4- Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P: Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 548 (1985).
- 5- Bertrand A: Estudio terapeutico en la, brucelosis aguda mediante la asociacion doxiciclina-rifampicina, *Proceedings of International Meeting on Brucellosis*, p. 119, Madrid (1985).
- 6- Bertrand A, Jambon F, Jourdan J: Le traitement antibiotique de la brucellose à la Clinique des Maladies Infectieuses de Montpellier de 1960-1980 (Abstract Nos. 90 and 121), *2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Nizza (1980).

- 7- Castillo J D C, Marquez S H, Iglesias J M R, Franquelo F C, Diaz F R, Alonso A: Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis, *Chemotherapy* 35: 146 (1989).
- 8- De Mello Vieira J: Treatment of brucellosis with doxycycline and rifampicin: a study of 50 cases, *Curr Ther Res* 35: 944 (1984).
- 9- FAO-WHO Expert Committee on Brucellosis (fourth report): *WHO technical report series* 289, WHO, Geneva (1965).
- 10- FAO-WHO Expert Committee on Brucellosis (fifth report): *WHO technical report series* 464, WHO, Geneva (1971).
- 11- FAO-WHO Expert Committee on Brucellosis (sixth report): *WHO technical report series* 740, WHO, Geneva (1986).
- 12- Feiz J M- Sabbaghian H, Saurabi F: A comparative study of therapeutic agents used for treatment of acute brucellosis, *Br J Clin Pract* 27: 410 (1973).
- 13- Grasso E, Mondino P, Spirolazzi M P, Dalmasso G, Rineri G, Vitiello C: La nostra esperienza con l'associazione rifampicina-minociclina nella terapia della brucellosi, *Minerva Med* 79: 235 (1988).
- 14- Göktaş P: Erzincan bölgesinde bruseloz olgularında artış, 2. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Serbest Bildiri, İstanbul (1989).
- 15- Magill G B, Killough J H: Oxytetracycline-streptomycin therapy in brucellosis due to *Brucella melitensis*, *Arch Intern Med* 23: 204 (1953).
- 16- Ruiz-Castaneda M: Laboratory diagnosis of brucellosis in man, *Bull WHO* 24: 73 (1961).
- 17- Shehabi A, Shakir K, Khateeb M, Qubain H, Fararjeh N, Shamat A R A: Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis, *J Infect* 20: 5 (1990).