

120 BRUSELLOZ OLGUSUNUN FARKLI İLAÇ KOMBİNASYONLARI İLE TEDAVİLERİNİN SONUÇLARI

İbrahim BAYDAR*, Fatma SIRMATEL**, İclal BALCI***
Mesih TÜRKER****, Mustafa NAMIDURU****, Serpil BAYDAR*****

Anahtar Terimler: Brusellozis, Bruselloz Tedavisi

Key words: Brucellosis, Treatment of Brucellosis

ÖZET

Son iki yıl içinde akut bruselloz tanısı konulan 120 olgu 45 gün süreyle tedaviye alındı. Hastalar 4 farklı antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildi. Birinci gruba ofloxacin (800mg/gün), ikinci gruba Streptomycin (1 gr/gün) + Tetracyclin (2 gr/gün), üçüncü gruba Rifampin (900 mg/gün) + Doxycycline (200 mg/gün) + Trimethoprim-Sulfamethoxazole (320-1600 mg/gün), dördüncü gruba ise Rifampin (900 mg/gün) + Doxycycline (200 mg/gün) tedavi şemaları uygulandı.

Streptomycin 15 gün süreyle hergün, daha sonra haftada iki gün 1 gr/gün dozunda verildi. Diğer tedavi rejimleri hergün verilerek 45 gün süreyle uygulandı.

Yapılan karşılaştırmalı çalışmada en fazla nüks oranı Streptomycin + Tetracycline kombinasyonunda görüldü.

SUMMARY

The Results of the Therapies with Different Drug Combinations in 120 Brucellosis Cases.

120 acute brucellosis cases diagnosed within last 2 years were treated for 45 days. The patients were treated with 4 different antibiotic combinations.

First, second, third and fourth patient groups were treated with Ofloxacin (800 mg/day), Streptomycin (1 gr/day) + Tetracyclin (2 gr/day), Rifampin (900 mg/day) + Doxycycline (200 mg/day) + Trimethoprim-Sulfamethoxazole (320-1600 mg/day), Rifampin (900 mg/day) + Doxycycline (200 mg/day), respectively.

Streptomycin was given every day during the first 15 days and twice a week for following 30 days. Other therapeutic regimens were given every day for 45 days.

Relapses occurred most frequently in the Streptomycin + Tetracyclin group.

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf.Hast. ve Kl.Bakt. ABD. Prof.Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf.Hast. ve Kl.Bakt. ABD. Yrd.Doç.Dr.

*** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Kln.Mik. ABD. Yrd.Doç.Dr.

**** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf.Hast. ve Kl.Bakt. ABD. Arş.Gör.

***** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Kln.Mik. ABD. Arş.Gör.

GİRİŞ

Bruselloz başlıca hayvan atıkları veya hayvansal ürünler ile insanlara sindirim sisteminden bulaşan bir zoonozdur (1,2,3). Brucella bakterilerinin insanlara cilt, hava, cinsel temas yolu ile de geçebileceği bilinmektedir (1,4).

Bruselloz bölgemizde genellikle enfekte hayvanların pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin oral yolla alınmasıyla oluşmaktadır. Brucella bakterilerinin antijenik gücü zayıf olduğu ve bakteriler intrasellüler olarak yerleştikleri için antikor oluşması ve klinik immün cevabın başlaması 3 haftalık bir süreyi gerektirir (1,4).

Klasik bruselloz tedavisi yakın zamanlara kadar 21 günlük Streptomycin + Tetracyclin kombinasyonu ile yapılmakta idi. Bu tedavi sonunda hastaların önemli bir kısmında nöksler görülmesi tedavideki yetersizliği gündeme getirmiş, değişik kombinasyonların denenmesine neden olmuştur (5,6,7,8).

Bruselloz tedavisinde en sık uygulanan tedavi rejimleri Streptomycin + Tetracyclin, Rifampin + Doxycycline, Rifampin + Doxycycline + Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Kinolon grubu antibiyotikler, 3. jenerasyon sefaro sporinler ve levamizoldur (8,9,10). Kronikleşmiş vakalarda bu tedavilerden herhangi birine ek olarak düşük dozlarda kortekosteroid verenler de vardır (11).

Son zamanlarda nöks kriteri olarak klinik bulguların yeniden belirginleşmesi ve serolojik pozitifliğin aktive olması esas alınmaktadır. Bu durumda uygulanmakta olan tedavi rejimi bir kez daha verilmekte ya da tedavi şeması değiştirilerek başka bir kombinasyona geçilmektedir (1,2,3,11).

GEREÇ VE YÖNTEM

1990-1991 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 120 akut brusellozlu hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların tanısı klinik, bakteriyolojik ve serolojik verilerle konulmuştur. (Tablo I ve II). Hastaların tümü erişkin yaşta olup, yaş ortalaması 35'tir.

TABLO-II HASTA SERUMLARINDA BRUCELLA AGLUTINASYON TİTRELERİ

ANTİKOR TİTRESİ	OLGU SAYISI	GÖRÜLME SIKLIĞI(%)
1/40	11	9
1/80	29	24
1/160	31	26
1/320	30	25
1/640	15	13
1/1280	4	3

TABLO-I HASTALARDA SAPTANAN BULGULAR

BULGU	HASTA SAYISI	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Ateş	110	92
Terleme	115	96
Baş Ağrısı	90	75
Halsizlik, Kırgınlık	118	98
Zayıflama	60	50
Eklem Ağrıları	112	93
Bel Ağrısı	95	79
Artrit ve Artralji	85	71
Lenfadenomegali	98	82
Hepatomegali	85	71
Anemi	15	13
Döküntü	15	13
GİS Bulguları	15	13
Dizüri	20	17
Proteinüri ve piüri	30	25

BULGULAR

Olgular otuzar kişilik dört gruba ayrılmış, her gruba ayrı bir tedavi protokolu uygulanmıştır (TABLO-III). Hastalar genellikle tedavinin ilk 1-2 haftasında yatırılarak tedavi edilmiştir. Tüm olgularda toplam 45 gün süre ile düzenli bir tedavi uygulanmıştır. Tedavi protokolunu tam olarak uygulamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

TABLO-III OLGU GRUPLARI

Tedavi Rejimi	Olgu Sayısı	Nüks Görülen Olgu Sayısı	İyileşmeyen Olgu Sayısı
Ofloxacin	30	3	1
Streptomycin+Tetracyclin	30	8	1
Rifampin+Doxycycline+			
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	30	1	-
Rifampin+Doxycycline	30	1	-

45 günlük tedavi sonunda klinik bulgu ve belirtilerin düzelmesi ile Brucella antikor titrelerindeki belirgin belirgin bir düşüş iyileşme olarak kabul

edilmiştir. Hastalar tedavi kürlerinin bitiminden sonra 6 ay süre ile aylık kontrollere çağırılmıştır. Bu kontrollerde klinik olarak şikayetlerin yinelenmesi ve serokonversiyon nüks olarak değerlendirilmiştir.

Birinci grup hastalara 800 mg/gün oflaxacin verilmiştir. Bu tedavi ile bir hasta dışındaki tüm olgular iyi olmuştur. 45 günlük tedaviyi izleyen 6 aylık sürede 3 hastada nüks görülmüştür.

İkinci gruptaki hastalara Streptomycin (1 gr/gün)+Tetracyclin (2 gr/gün) uygulanmıştır. Bu ilaçlardan Tetracyclin 45 gün süre ile verilmiş, Streptomycin ise ilk 15 gün hergün, bunu izleyen 4 hafta ise iki gün birer gram uygulanmıştır. Tedavi kürlerinin tamamlanmasından sonra 8 olguda nüks izlenmiştir.

Üçüncü grubu oluşturan hastalara Rifampin (900 mg/gün)+Doxycycline (200 mg/gün)+Trimethoprim-Sulfamethoxazole (320-1600 mg/gün) 45 gün süre ile uygulanmıştır. Bin olguda nüks olduğu saptanmıştır.

Dördüncü gruptaki hastalara Rifampin (900 mg/gün)+Doxycycline (200 mg/gün) kombinasyonu verilmiştir. Tedavinin tamamlanmasını izleyen 6 aylık süre içinde bir hastada nüks izlenmiştir (TABLO-III).

TARTIŞMA

Akdeniz ülkelerinde oldukça yaygın olan brusellozis tedavisinde farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda klasik tedaviye cevabın azalması ve nüks oranlarındaki artışlar bu konuda yeni arayışlara yol açmıştır. Yıllardan beri uygulanan klasik ikili kombinasyon tedavisi artık güncelliğini yitirmiş bulunmaktadır. Özellikle Japonya, İtalya, Yunanistan ve Fransa'da bu konuda değişik antibiyotik kombinasyonları denenmiş ve sonuçlar memnuniyet verici olarak bulunmuştur (12,13).

Son zamanlarda kinolon grubu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarında denenmesi birçok tedavi şemasına değişiklikler getirmiştir. Bu antibiyotikler hücre içi etkili olup bakterilerin genetik yapısını bozmaktadırlar. In vitro çalışmalarda Ciprofloxacin ve Ofloxacin Brucella bakterilerine karşı en etkili kinolonlar olarak bulunmuştur (14). İsrail'de yapılan bir çalışmada Ciprofloxacin kullanılan brusellozli bir popülasyonda 6 haftalık bir tedavi sonucunda 5/6 oranında nüks olduğu saptanarak bu tedavi terk edilmiştir (14). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada Ofloxacin kinolonların en etkili bulunarak Rifampin+Doxycycline tedavisine alternatif olarak gösterilmiştir (15). Akalın (6) ve Baykal'ın (7) yaptığı çalışmalarda da Ofloxacin ile iyi sonuçlar alınmıştır.

Bizim yaptığımız bir çalışmada Oflaxacin ile (800 mg/gün) 6 haftalık tedavi sonucu 30 hastadan üçünde nüks (% 10) görülmüş, bir olguda ise hiç bir yararlı sonuç alınamamıştır. Bu durum literatürdeki en iyi tedavi kombinasyonlarındaki orana uymaktadır (4).

Kılıç ve arkadaşları (5) yaptıkları bir çalışmada Streptomycin+Tetracyclin kombinasyonu ile % 33 oranında nüks izlenmiştir. 1989 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada bu kombinasyonda nüks oranı % 10 civarında bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızın en yüksek nüks yüzdesi bu grupta bulunmaktadır. % 27 dolaylarındaki bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalara da uygunluk göstermektedir. Nüks oranının yüksekliği ve ilaçların kullanımındaki güçlüklerin yeni tedavi arayışı içinde olan hekimlerimize ışık tutacağı kanısındayız. Özellikle bu tedavi kombinasyonunun çocuk ve yaşlılardaki komplikasyonları gözönüne alındığında dezavantajları daha da belirginleşmektedir.

Rifampin+Doxycycline+Trimethoprim-Sulfamethoxazole kombinasyonukullanan hastalarda dispeptik yakınmalardan başka bir yan etki izlenmemiştir. 30 hastadan birisinde nüks gözlenmiştir. Havas'ın (11) yaptığı bir çalışmada 500 bruselloz olgusunun tedavisinde bu kombinasyonla % 11.2 oranında nüks görülmüştür. 1988'de Ürdün'de yapılan bir çalışmada 85 çocuktan 2'sinde nüks izlenmiştir (4). Kılıç'ın (5) yaptığı çalışmada bu kombinasyonda nüks oranı % 17 olarak bulunmuştur.

Bruselloz tedavisinde önerilen en son kombinasyon Streptomycin+Doxycycline'dir. Ancak bu kombinasyon ile çalışmalar devam etmekte olup kesin sonuçlar alınamamıştır.

Rifampin+Doxycycline kombinasyonu kullanım kolaylığı ve sonuçları itibariyle tercih ettiğimiz bir rejimdir. Çalışmamızda 30 olgudan bir tanesinde nüks saptanmıştır. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışma sonuçlarına yakındır (5). Manguez ve arkadaşları (4) bir çalışmada % 8.4 oranında nüks saptarken, bir olguda ise kombinasyonun etkisiz olduğunu bulmuşlardır. Fransa, Japonya ve Yunanistan'ı kapsayan geniş bir çalışmada nüks oranı % 10 olarak bulunmuştur (8).

Bruselloz tedavisinde temel ilkenin uzun süreli ve kombine tedavi uygulamak ve yeni kombinasyonları denemek olduğuna inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Mikolich D., Boyce JM.: Brucella Species in Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. By Mandell GL., Douglas RG, Bennett JE. Third Edition. Churchill Livingstone Inc. 1735-1741, 1990.
- 2- Onul B.: İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını. Sayı:391. 715-725, 1980.
- 3- Sözen TH.: Brusellozis ve Tedavi İlkeleri. Türkiye Klinikleri 4:277, 1984.
- 4- Hall WH.: Modern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. Review of Infectious Diseases. 12:1060-1096, 1990.
- 5- Kılıç S.: Bruselloz Tedavisinde Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Ankem 3:521-525, 1989.

- 6- Akalın HE., Ünal S., Gün D., Baykal M.: Ofloxacin in the Treatment of Brucellosis. Third International Symp. On New Quinolones. Book of Abs. Los Angeles, S:117, 1988.
- 7- Baykal M., Akalın E., Fırat M., Serin A.: In Vitro Activity and Clinical Efficacy of Ofloxacin in Infections Due to *Brucella melitensis*. Reviews of Inf.Dis. 11:993,1989.
- 8- Bertrand GA., Beytout JB.: Comparison of Three Different Regimens in the Treatment of Acute Brucellosis. A Multicenter Multinational Study. Journal of Antimicrobial Chemoth. 23:433-439, 1989.
- 9- Boshch J., Linaeres J., Goicoechea JL., Cisnal M., Martin R.: In Vitro Activity of Ciprofloxacin, Ceftriaxone and Five Other Antimicrobial Agents on 95 Strains of *Brucella Melitensis*. J. Antimicrob. Chemoth. 17:459-461, 1986.
- 10- Ariza J., Guodiol F., Pallares R.: Comparative Trial of Rifampin+Doxycycline versus Tetracycline+ Streptomycin in the Therapy of Human Brucellosis. Antimicrobiol Agents Chemother. 28:548, 1985.
- 11- Havas L.: Problems and New Developments in the Treatment of Acute and Chronic Brucellosis in Man. Acta Trop. 37:281-286,1980.
- 12- Calmenero JD., Marguez SH., Iglesias JMR., Franguela FC., Diaz FR., Alonso A.: Comparative Trial of Doxycycline plus Streptomycin versus Doxycycline plus Rifampicin for the Therapy of Human Brucellosis. Chemotherapy 35:146-152, 1989.
- 13- Ariza J., Gudiol F., Pallares R., Fernandez P.: Comparative Trial of Co-Trimoxazole versus Tetracycline-Streptomycin in Treating Human Brucellosis. The Journal Inf.Dis.152:358, 1985.
- 14- Khanmy., Diozon M., Kiel FW.: Comparative In Vitro Activities of Ofloxacin, Ciprofloxacin, and Other Selected Antimicrobial Agents Against *Brucella melitensis*. Antimicrobial Agents And Chemoth. 1409-1410, 1989.
- 15- Sibal MB., Salvador MH., Hussain SM.: The Efficacy of Ciprofloxacin in the Treatment of *Brucella* in One Year Follow up. Third International Symp. On New Quinolones. Book of Abs. S:116, 1990.
- 16- Bashir R., Kami MZ., Harder EJ., Jenkins J.: Nervous System Brucellosis Diagnosis and Treatment. Neurology 35:1576-1580,1985.
- 17- Llorens J., Busquets RM.: Brucellosis Treated with Rifampicin. Arch. of Dis. in Childr. 55:486-489, 1980.