
Bruselloz Tedavisi: Ülkemizde Hangi Kombinasyonu Tercih Etmeliyiz?

Dilek İNCE, Murat DİLMENER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden brusellozun tedavisi halen tartışmalıdır. Doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonu ile doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu karşılaştırıldığında etkinliklerinin çok yakın olduğu ancak doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonunun hepatotoksik etkisinin biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Nörobruselloz, osteoartiküler tutulum ve apse oluşumu ile seyreden vakalarda doksisisiklin, streptomisin ve rifampisin veya kotrimoksazolden oluşan üçlü antibiyoterapi uygulanmalıdır. Endokardit vakalarında tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi de gereklidir.

Anahtar Kelimeler : Bruselloz, Tedavi, Nüks.

SUMMARY

Treatment of brucellosis: Which antibiotic regimen should be preferred in our country?

Treatment of brucellosis, a disease which continues to be an important health problem in our country still presents problems for clinicians. The efficacies of doxycycline and streptomycin and doxycycline and rifampicin combination are very near. However doxycycline and rifampicin treatment is associated with a higher relapse rate as well as a higher risk of hepatotoxicity. For the treatment of neurobrucellosis, osteoarticular brucellosis and *Brucella* abscesses, a three drug regimen consisting of doxycycline, streptomycin and rifampicin or cotrimoxazole should be used. In *Brucella* endocarditis, combined antimicrobial and surgical valve replacement is indicated.

Key Words : Brucellosis, Treatment, Relapse.

Ülkemizde birçok bölgede önemli bir sağlık sorunu olarak karşılaşılan, zaman zaman küçük epidemiler yapabilen bruselloz, fakültatif hücre içi bakteriler olan *Brucella* suşları ile oluşan, akut, subakut veya kronik seyirli bir zoonozdur. 1850'lerden beri bilinen bir hastalık olmasına karşın brusellozun tedavisinde en etkili ve en az toksik tedavi seçeneği henüz tartışmalıdır (1,2).

İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotiğin *Brucella* suşlarına etkili olduklarının belgelendirilmesine karşın bu bakterilerin makrofaj ve retikuloendotelial sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücreler içinde yüksek konsantrasyona ulaşamayan antibiyotiklerle tedavi başarısız kalmakta, uygun antibiyotikler kullanılsa bile hücre içinde saklı kalabilen bakterilere bağlı nüksler görülebilmektedir. Tedavi başarısızlığı genellikle tedaviye başlandıktan sonraki bir veya iki hafta içinde hastada belirti ve bulguların gerilememesi, nüks ile tedavi kesildikten sonra tekrar ortaya çıkmaları olarak tanımlanır. Bruselloz tedavisinde başarılı olabilmek için kullanılacak antibiyotiğin mutlaka makrofajların içine girebilmesi ve bakterisid etkili olması gereklidir. Tetrasiklinler bruselloz tedavisinde en etkili ve seçkin ilaç grubudur ve tüm tedavi kombinasyonlarında yer almaları önerilir. Çeşitli çalışmalarda tetrasiklinin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 1.25 µg/mL'nin altında bildirilmektedir ve minimal bakterisidal konsantrasyon MİK değerlerine çok yakındır (1). Üç haftalık tedavi sonrası nüks oranının %29, 45 günlük tedavi sonrası %14 olarak bildirilmesine karşın bu oranlar kabul edilemeyecek kadar yüksektir ve tek antibiyotik tedavisinin yetersizliğini ortaya koymaktadır (3). Emiliminin %95-100 olması ve besinlerden etkilenmemesi, dokulara geçişinin iyi, gastrointestinal yan etkilerinin az olması, kolay tolere edilebilmesi ve günde dört kez yerine iki kez alınması sonucu hasta uyumunun daha yüksek olması nedeni ile doksisisiklin, son yıllarda tetrasiklinler arasında en çok önerilen ilaçtır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1971'de üç hafta tetrasiklin (4x500 mg, PO) ve iki hafta streptomisin (1 g, IM) kombinasyonunu seçkin tedavi olarak önermiştir (4). Tetrasiklin ve streptomisin sinerjik olmalarına karşın bu tedavi ile %15-26 arasında nüks saptanmış, tetrasiklin tedavisinin altı haftaya uzatılması ile nüks oranı %2.8-8.4'e düşmüştür (4-6).

Streptomisin üç hafta kullanımı da önerilmiş ancak iki haftadan uzun kullanımın nüks oranını azaltmadığı ve işitme kaybı riskini arttırdığı bildirilmiştir (1,3). Streptomisine bağlı başdönmesi de te-

davi sırasında sık görülen bir başka yan etkidir, ancak genellikle tedavi değişikliği yapılmasını gerektirmez. Diğer aminoglikozidler, özellikle gentamisin in vitro olarak *Brucella* suşlarına etkilidir ancak rutin kullanıma girebilmeleri için henüz yeterli klinik veri bulunmamaktadır (1).

İn vitro etkinliği, lökosit ve makrofajlara girişi, dokulara diffüzyonu yüksek olan rifampisin diğer bir tedavi seçeneğidir. Tek başına kullanıldığında tedavi başarısızlığı ve nüks oranı çok yüksektir ve hızla direnç gelişmektedir. Montanari ve arkadaşları 1985'te doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonunun en iyi seçenek olduğunu bildirmişler, daha sonra Ariza ve arkadaşları bu kombinasyonun uzun süreli kullanımı ile nüks riskinin azaldığını ve yan etkilerin doksisisiklin ve streptomisin tedavisinden daha az görüldüğünü gözlemişlerdir (7). Dört haftalık tedavi sonrası nüksün %38.8, altı haftalık tedavi sonrası %0-13 arasında bildirilmesi bu kombinasyonun en az altı hafta uygulanması gerektiğini gösterir (4). Bu verilere dayanarak DSÖ 1986'da altı hafta rifampisin ve doksisisiklin kombinasyonunu seçkin tedavi olarak önermiştir (4,8). Altı hafta doksisisiklin (2x100 mg, PO) ve rifampisin (15 mg/kg/gün, PO) tedavisi ile aynı doz ve süre doksisisiklin ve iki hafta streptomisin (1 g/gün, İM) tedavileri karşılaştırdığında tedavi başarısızlığı ve nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (9). Buna karşılık Cisneros ve arkadaşları altı hafta doksisisiklin ve iki hafta streptomisin tedavisi sonrası nüks oranını %3.9, tedavi başarısızlığını ise %0.7 olarak saptamış ve bu kombinasyonun en etkili tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmışlardır (2). Altı hafta süre ile uygulanan doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonlarında nüks %0-13 ve %0-7 arasında bildirilmiştir (4). Montejo ve arkadaşları da iki ya da üç hafta streptomisin ve altı hafta doksisisiklin tedavisi ile altı hafta doksisisiklin ve rifampisin tedavisini karşılaştırdıklarında doksisisiklin ve streptomisin tedavisinin daha etkili olduğunu göstermişlerdir (3). Bu çalışmalar doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonunun birinci seçenek olduğunu düşündürmektedir. Kombinasyon seçiminde hastanın klinik durumu, tedaviye uyumu, tedavinin maliyeti ve istenmeyen etkileri de dikkate alınmalıdır. Ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü ülkelerde uzun süreli rifampisin kullanımının direnç gelişimini artırması ve rifampisine karşı antikor gelişimi de gözardı edilmemelidir (7). Bruselloz tedavisinde kotrimoksazolün tek başına kullanımında nüks oranı %40'a kadar çıkmaktadır; başarı ise doksisisiklin ve streptomisin kom-

binasyonu ile karşılaştırıldığında düşüktür. Bu nedenle kotrimoksazol sadece tetrasiklin kullanımının kontrendike olduğu vakalarda veya üçlü kombinasyon gerektiren durumlarda kullanılmalıdır. Tetrasiklin sekiz yaşından küçük çocuklarda diş minesinde hipoplazi ve sarı lekelerle neden olduğu için kullanılmamaktadır. Böyle vakalarda üç hafta kotrimoksazol ve beş gün gentamisin veya kotrimoksazol ve rifampisin tedavisi önerilir (1,8). Sekiz yaşından büyük çocuklarda ise üç hafta doksisisiklin (5 mg/kg/gün) veya oksitetrasiklin (30 mg/kg/gün) ile beş gün gentamisin (5 mg/kg/gün) tedavisi uygundur (8).

Bruselloz Tedavisinde Diğer Seçenekler

Son yıllarda bruselloz tedavisinde kinolon kullanımı da araştırılmaktadır. Kinolonlar hücre içi konsantrasyonları yüksek, kolay tolere edilebilen antibiyotiklerdir. Baykal ve arkadaşları siprofloksasin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 0.39 ve 0.78 µg/mL, ofloksasin için MİK değerini 0.02-2 µg/mL ve pefloksasin için 1.6-4 µg/mL arasında bildirmişlerdir (5). Bu düşük MİK değerlerine karşın dört ile sekiz hafta arasında değişen kinolon tedavileri sonucu tedavi başarısızlığı ve nüks oranları %16-66 olarak bildirilmektedir (2,5). Bu veriler kinolonların tek başına bruselloz tedavisinde kullanılmayacaklarını göstermektedir. Akova ve arkadaşları altı hafta ofloksasin-rifampisin ve doksisisiklin-rifampisin tedavisine yanıtı sırasıyla %97 ve %100 olarak saptamışlar, her iki kombinasyonla da spondilit vakalarının tedavi edilebildiğini göstermişlerdir. Yan etki görülme sıklığı doksisisiklin-rifampisin kombinasyonunda %46.7, ofloksasin-rifampisin kombinasyonunda %9.7, nüks oranı iki tedavi grubunda da %3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ofloksasin-rifampisin kombinasyonunun tercih edilebileceğini düşündürse de kesin sonuç varmak için daha büyük gruplarda yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır (10). Seftriazonun da in vitro olarak *Brucella* suşlarına etkili olduğunun gösterilmesi ve beyin omurilik sıvısına (BOS) yüksek oranda geçişi nedeniyle menenjit de dahil olmak üzere brusellozun çeşitli klinik şekillerinde etkinliği araştırılmıştır. Lang ve arkadaşlarının tedavide %88 başarısızlık bildirmeleri ve yeterli klinik çalışma olmaması nedeniyle bu antibiyotiklerin kullanımını henüz önerilmemektedir (11). MİK değerleri düşük (0.5-1 µg/mL), doku, lökosit ve makrofajlar içindeki yoğunluğu yüksek olan aztreonamın toksik etkilerinin de az olması nedeniyle bruselloz tedavisindeki yeri araştırılmaktadır, ancak henüz in vitro çalışma aşamasındadır (12).

Lökomotor Sistem Tutulumu Olan Bruselloz Vakalarında Tedavi

Osteoartiküler tutulum gösteren vakaların tedavisinde doksisisiklin, streptomisin ve rifampisin veya kotrimoksazolden oluşan üçlü antibiyoterapi uygulanmalıdır. Arıza ve arkadaşlarının osteoartiküler tutulumda altı haftalık tedavinin yeterli olduğunu göstermelerine karşın bu vakalarda tedavi süresi eritrosit sedimentasyon hızı normale dönene ve radyolojik iyileşme bulguları saptanana kadar uzatılmalıdır. Tedavi üç aya kadar sürebilmektedir (8,9). Apse oluşan vakalarda da tedavi mutlaka üç ay olmalıdır.

Nörobruselloz Tedavisi

Nörobruselloz tedavisinde antimikrobiklerin mutlaka bakterisidal konsantrasyonda kullanılmaları gerekmektedir. Tetrasiklinin bakteriyostatik olması ve streptomisin BOS'a geçmemesi nedeniyle BOS'a geçişi iyi olan, hücre içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşan rifampisin tüm kombinasyonlarda kullanılmalı ve üçlü antibiyoterapi uygulanmalıdır. Tedavi süresi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte altı hafta ile altı ay arasında tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (7). Tedavinin mutlaka hastanın kliniği düzeliyor BOS proteini normale dönene, hücre sayısı mL'de 100'ün altına inene ve BOS'ta antikor titresi azalmaya başlayana kadar sürdürülmesi gereklidir. Doksisisiklin, rifampisin ve streptomisin veya doksisisiklin, rifampisin ve kotrimoksazol tedavisi önerilmektedir (8,13). İki ile altı ay arasında uygulanan doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonuna ek olarak iki aya varan sürelerle uygulanan üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının da etkili olduğu bildirilmiştir (14).

Endokardit Tedavisi

Uygun tedavi yapılmazsa ölümcül seyreden endokardit tedavisinde de doksisisiklin, streptomisin ve rifampisin veya kotrimoksazolden oluşan üçlü antibiyoterapi uygulanmalı ve tedavi en az altı hafta sürdürülmelidir (15). Bu vakaların hemen hepsinde kalb kapak replasmanı gerekmektedir.

Akalın ve arkadaşları üç vakayı oral ofloksasin ile tedavi etmişlerdir ancak bu konudaki çalışmalar henüz çok sınırlıdır (7).

Gebelikte Tedavi

Gebelere kotrimoksazol ve gentamisin kombinasyonu önerilmektedir (8). Rifampisin plasentayı geçip fetusta teratojen etki yapabileceği için kullanımından kaçınmak gerekir.

Sonuç olarak bruselloz tedavisinde en etkili tedavi doksisisiklin ve streptomisin veya doksisisiklin ve ri-

fampisin kombinasyonudur. Doksisiklin ve streptomisin kombinasyonu ile nüks oranı biraz daha az görülmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyo-
loji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda da klasik seyir gösteren vakaların tedavisinde altı hafta doksisiklin (2x100 mg/gün, PO) ve üç hafta streptomisin (1 g/gün, IM) uygulanmaktadır.

Karaciğer hastalığı olmayan ve streptomisin kul-
lanılmayan hastalarda ise altı hafta süre ile rifampisin 600 mg/gün ve doksisiklin 200 mg/gün uygulanmaktadır. Kemik tutulumu, spondilit ve apse oluşan vakalarda doksisiklin 200 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün ve streptomisin 1 g altı hafta, hatta klinik yanıtı göre üç aya kadar varan sürelerle uygulanabilmektedir. Nörobruseloz vakalarında rifampisin ve kotrimoksazol kombinasyonu kullanılmakta, endokardit gelişen hastalarda streptomisin, rifampisin ve doksisiklin kombinasyonunun yanında genellikle kapak replasmanı gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Gotuzzo E, Cellito C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. First edition, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1992:1513-21.
2. Al-Sibai MB, Halim MA, El-shaker MM, Khan BA, Qadri SMH. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of *Brucella melitensis* infections. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:150-2.
3. Montejo JM, Alberola I, Glez-zarate P, et al. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. Clin Infect Dis 1993;16:671-6.
4. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon J, Martinez C, Alarcan A. multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for six weeks plus streptomycin for two weeks. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:881-3.
5. Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M. Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to *Brucella melitensis*. J Antimicrob Chemother 1990; 26:841-6.
6. Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. J Antimicrob Chemother 1992;29:357-63.
7. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. Klimik Derg 1990;3:26-9.
8. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth edition, New York: Churchill-Livingstone, 1995:2053-60.
9. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double blind study. Ann Intern Med 1992;117:25-30.
10. Akova M, Uzun Ö, Akalin E, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of Ofloxacin-Rifampicin versus Doxycycline-Rifampicin. Antimicrob Agents Chemother 1993;37: 1831-4.
11. Lang R, Dagan R, Potastnan I, Einhorn M, Raz R. Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis. Clin Infect Dis 1992;14:506-9.
12. Landinez R, Martin R, Baquero F. In vitro activity of azithromycin and tetracycline against 358 clinical isolates of *Brucella melitensis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:265-7.
13. Dilmener M. Bruselloz. Ed: Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. First edition, İstanbul: Bayda AŞ, 1992:1021-3.
14. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Serhatoğlu S, Ocak S, Mürgen B. Kronik rekürren *Brucella* meningoensefaliti: Bir olgu bildirisi. Klimik Derg 1993;6:42-4.
15. Yavuz AS, Türkmen A, Gören T ve ark. *Brucella* endokarditi: Bir olgu bildirisi. Klimik Derg 1993;4:36-7.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Murat DİLMENER

İstanbul Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyo-
loji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı,

34390 Çapa-İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 25.11.1996, Kabul Tarihi: 18.12.1996

FLORA DERGİSİ

Yeni abone olacaklar için abone bedeli 15 Nisan 1997 tarihine kadar
1.500.000 TL yerine 1.200.000 TL.

Dergimize yeni abone olacakların abone bedelini Bilimsel Tıp Yayınevi'nin 106310 nolu posta çeki hesabına yatırmaları ve abone olmak istediklerini Flora Dergisi P.K. 99 Cebeci-ANKARA adresine bildirmeleri yeterlidir.