

Bruselloz Tedavisinde Siprofloksasin/Rifampisin Kombinasyonunun Etkinliğinin ve Güvenirliğinin Doksisisiklin/Rifampisin Kombinasyonununki ile Karşılaştırılması: Prospektif Bir Çalışma

Sibel El, Serap Ural, Figen Kaptan, Işın Müftüoğlu, Nejat Ali Coşkun

Özet: Bu prospektif çalışmada 40 brusellozlu hasta iki gruba ayrıldı. Yirmi hastaya doksisisiklin 200 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün (DR grubu), 20 hastaya siprofloksasin 1000 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün (SR grubu) altışar hafta süre ile verildi. DR grubunda 2 (%10), SR grubunda 4 (%20) hastanın kan kültürlerinden *Brucella melitensis* izole edildi. Komplikasyon olarak DR grubunda birer hastada orşit, spondilit ve menenjit, her iki grupta da birer hastada sakroiliit saptandı. İyileşme zamanı DR ve SR gruplarında sırası ile 6.9 ve 5.8 gündü. Rölaps oranı DR grubunda %5, SR grubunda %10 olarak saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. Ancak gastrointestinal yan etkilerin insidansı SR grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu. Sonuç olarak bruselloz tedavisinde SR kombinasyonunun uygun bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, siprofloksasin.

Summary: Prospective study to compare the efficacy and safety of ciprofloxacin plus rifampin with doxycycline plus rifampin in the treatment of human brucellosis. In this prospective study 40 patients with brucellosis were divided in two groups to compare the efficacy and safety of two different drug combinations. Twenty patients received doxycycline 200 mg/day plus rifampin 600 mg/day (DR group), and 20 patients received ciprofloxacin 1000 mg/day plus rifampin 600 mg/day (CR group), both for 6 weeks. Blood cultures were positive for *Brucella melitensis* in 2 (10%) patients in the DR group and in 4 (20%) patients in the CR group. One patient in each group was complicated with sacroiliitis, and in the DR group 3 patients were complicated with either orchitis or spondylitis or meningitis. Mean times to defervescence were 6.9 and 5.8 days in the DR and CR groups, respectively. Relaps rates were 5% in the DR group and 10% in the CR group, and the difference between the two groups was statistically insignificant. However the incidence of gastrointestinal side effects was significantly lower in the CR group. As a result we suggest the use of CR combination for 6 weeks in the treatment of human brucellosis, and more studies should be done to compare the results and to make a conclusion.

Key Words: Brucellosis, ciprofloxacin.

Giriş

Bruselloz tüm dünyada, özellikle Akdeniz bölgesi ve gelişmekte olan ülkelerde önemini koruyan bir sağlık sorunudur. *Brucella*, intraselüler bir bakteri olduğu için eradikasyonu zordur. İnsan brusellozunda en etkili ve en az toksik tedavi rejimlerini saptamak için çalışmalar yapılmaktadır. 1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü doksisisiklin + rifampisin kombinasyonunun 6 hafta süre ile kullanımını önermiştir (1). Son yıllarda yapılan in vitro çalışmalarda kinolonların *Brucella* spp.'ye karşı etkili olduğu bildirilmektedir (2-6). Lökosit ve makrofağların içine iyi penetre olduklarından intraselüler mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olabilirler (7).

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada siprofloksasin + rifampisin kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği doksisisiklin + rifampisin kombinasyonununki ile karşılaştırılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmaya 1994 yılı Mart ve 1996 yılı Mayıs ayları arasında İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne başvuran 40 bruselloz olgusu alındı.

İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Basınsitesi-İzmir

Bruselloz tanısı uygun klinik bulgular varlığında (ateş, gece terlemesi, eklem ağrıları, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati), 1/160 ve üzerindeki titrede pozitif *Brucella* standard tüp aglütinasyon testi ve/veya kan kültüründen *Brucella* spp. izolasyonu ile konuldu. Hastalarda tedaviye başlamadan önce en az 3 kan kültürü alındı ve 30 gün süre ile inkübe edildi.

Sakroiliit, spondilit ve orşit, fizik muayenedeki bulgular ve uygun radyografik, tomografik incelemelerle tanımlandı. Hastalarda tedavinin başlamasını takiben ateşin düşmesine kadar geçen süre iyileşme zamanı olarak belirlendi. Tedavi sonunda semptom ve/veya bulguların devam etmesi terapötik başarısızlık olarak tanımlandı. Tedaviden sonraki 12 ay içinde semptom ve/veya bulguların tekrarlanması veya kan kültürü pozitifliği rölaps olarak değerlendirildi.

Tüm hastalar tam bir sistemik muayeneden geçirildi. Tam kan sayımı, formül lökositler, eritrosit sedimentasyon hızı, ASO, CRP, RF, tam idrar tahlili, biyokimyasal tetkikler (SGOT, SGPT, bilirubinler, alkali fosfataz, üre, kreatinin) tedaviye başlamadan önce 1, 2, 4 ve 6. haftalarında yapılarak kaydedildi. Kan kültürleri başlangıçta ve ilk 3 aya kadar ayda bir, daha sonra 3. 6. ve 12. aylarda alındı. *Brucella* standard tüp aglütinasyon testi 3. 6. ve 12. aylarda

Tablo 1. Doksisisiklin + Rifampisin veya Siprofloksasin + Rifampisin ile Tedavi Edilen Hastaların Özellikleri

<i>Demografik Özellikler</i>	Doksisisiklin+Rifampisin	Siprofloksasin+Rifampisin
Hasta sayısı (kadın/erkek)	20 (10/10)	20 (9/11)
Yaş dağılımı (yaş ortalaması)	14-75 (39.9) yaş	25-56 (38.6) yaş
<i>Epidemiyolojik Özellikler</i>		
Hayvancılık	7 (%35)	9 (%45)
Süt ve süt ürünleri	4 (%20)	6 (%30)
Belli olmayan	9 (%45)	5 (%25)
<i>Başvuru Yakınmaları</i>		
Ateş	16 (%80)	14 (%70)
Artalji	12 (%60)	15 (%75)
Karın ağrısı	3 (%15)	-
Halsizlik	3 (%15)	11 (%55)
Terleme	12 (%60)	13 (%65)
İştahsızlık	6 (%30)	3 (%15)
Baş ağrısı	5 (%25)	1 (%5)
Kilo kaybı	7 (%35)	3 (%15)
<i>Klinik Bulgular</i>		
Hepatomegali	12 (%60)	10 (%50)
Splenomegali	8 (%40)	4 (%20)
Lenfadenopati	3 (%15)	4 (%20)
<i>Komplikasyonlar</i>		
Sakroiliit	1 (%5)	1 (%5)
Orşit	1 (%5)	-
Spondilit	1 (%5)	-
Menenjit	1 (%5)	-
<i>Laboratuvar Bulguları</i>		
Lökopeni	7 (%35)	6 (%30)
Lenfomonositoz	14 (%70)	13 (%65)
Anemi	12 (%60)	12 (%60)
Eritrosit sedimentasyon hızında artış	16 (%80)	11 (%55)
CRP pozitifliği	9 (%45)	11 (%55)
<i>Brucella STA Titresi</i>		
1/200	6 (%30)	3 (%45)
1/400	8 (%40)	8 (%40)
>1/800	6 (%30)	9 (%45)
<i>Hemokültür Pozitifliği</i>		
	2 (%10)	4 (%20)

ynelendi. Hastalar klinik durumlarına göre 10-14 gün hastanede yatırıldıktan sonra poliklinik kontrolleriyle 1 yıla kadar takip edildi.

Hastalara uygulanacak tedavi rejimleri rastgele belirlendi. Ancak siprofloksasin 18 yaşın altındaki hastalar, yaşlı ve nörolojik bulgusu olan hastalar ve gebelerde kullanılmadı. Doksisisiklin 200 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün (DR grubu) veya siprofloksasin

1000 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün (SR grubu) 6 hafta süreyle verildi.

Sonuçlar

Yirmi hastaya (10 erkek, 10 kadın) doksisisiklin + rifampisin, 20 hastaya (9 erkek, 11 kadın) siprofloksasin + rifampisin verildi. Epidemiyolojik yönden değerlendirildiğinde hayvancılıkla uğraşın en önemli bulaş yolu olduğu belirlendi. Ateş en sık görülen bulguydu. Ancak %20-30 hastada ateş normal sınırlarda idi.

DR grubundaki hastaların 2'sinin (%10), SR grubundakilerin 4'ünün (%20) kan kültürlerinde *Brucella* spp. üredi.

Her iki grupta da komplikasyon olarak birer hastada sakroiliit gelişti. DR grubunda ayrıca 1 hastada orşit, 1 hastada spondilit, 1 hastada menenjit saptandı. Menenjitli hastaya doksisisiklin + rifampisin yanı sıra sefotaksim 4 gr/gün tedaviye eklendi. Bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

DR grubunda iyileşme zamanı 4-21 (ortalama 6.9) gün, SR grubunda ise 2-17 (ortalama 5.8) gün olarak belirlendi. DR grubunda 1 (%5) hastada nüks saptanırken SR grubunda 2 (%10) hastada nüks görüldü.

DR grubundakilerin %30'unda gastrointestinal sisteme ait yan etkiler saptanmasına karşın SR grubunda böyle bir yan etki gözlenmedi. Her iki grupta da birer hastada normalin iki katını aşmayan transaminaz değerleri gözlemlendi. Hiçbir hastada yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmedi. Çalışmanın sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

İrdeleme

Bruseloz tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği 6 haftalık doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu ile rölaps oranı çeşitli yayınlarda %8.4 (6), %10.8 (8), %14.4 (9), %29 (10) ve %38.8 (11) olarak bildirilmiştir. Yürdümüzde yapılan çalışmalarda ise Aygen ve arkadaşları (12), doksisisiklin + rifampisin verdikleri 44 hastanın hiçbirinde rölaps saptamamıştır. Akova ve arkadaşları (2) ise bu oranı %3.3 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise rölaps oranı %5 olarak saptanmıştır.

İnsan brusellozunda değişik kemoterapi rejimlerinin etkinliklerini saptamak için birçok çalışma yapılmıştır. In vitro olarak *Brucella* bakterilerine karşı tetrasiklinler, aminoglikozider, aminopenisilinler, bazı sefalosporinler ve bazı yeni fluorokinolonlar etkili bulunmuştur (3,6). Kinolonlar içinde ilk tanımlanan nalidiksik asid olmuştur. Ancak bruselloz gibi sistemik infeksiyonlarda oral uygulamadan sonra yeterli serum seviyesine ulaşmadığı, in vitro olarak da *Brucella* türlerine karşı sadece orta derecede (MİK 7.5-10 µg/ml) etkili olduğu için bruselloz tedavisinde kullanılmamıştır (6). Daha sonra geliştirilen fluorokinolonlar, oral biyoyararlanımlarının iyi olması, yüksek doku konsantras-

Tablo 2. Doksisisiklin + Rifampisin ve Siprofloksasin + Rifampisin Gruplarının Sonuçlarının Karşılaştırılması

<i>Parametre</i>	Doksisisiklin+Rifampisin	Siprofloksasin+Rifampisin
Ortalama iyileşme zamanı	6.9 (4-21) gün	5.8 (2-17) gün
Rölaps	1 (%5)	2 (%10)
<i>Yan Etkiler</i>		
Bulantı, kusma	2 (%10)	-
Karın ağrısı	4 (%20)	-
Transaminaz yükselmesi	1 (%5)	1 (%5)

yonlarına ulaşmaları, hücre içine penetrasyonları ve in vitro olarak *Brucella* spp'ye karşı etkileri nedeniyle *Brucella* gibi intraselüler bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ilgi çeken antimikrobiyal ajanlar arasında yer almışlardır (13). İspanya'da yapılan bir çalışmada Gubernado ve arkadaşları (14), klinik örneklerden izole edilen 68 *B. melitensis* suşunda MİK değerlerini siprofloksasin için 0.5-1 µg/ml, norfloksasin için 0.25-16 µg/ml, nalidiksik asid için 64 µg/ml olarak bulmuştur. Khan ve arkadaşları (15) Suudi Arabistan'da 47 *B. melitensis* suşu ile yaptıkları in vitro çalışmada MİK değerlerini siprofloksasin ve ofloksasin için sırasıyla 1.25-2.5 µg/ml ve 0.02-0.3 µg/ml olarak bildirmiştir. Bosch ve arkadaşları (3), in vitro olarak 95 *B. melitensis* suşunun hepsinin 0.5 mg/lt siprofloksasin ile inhibe olduğunu bildirmiştir. Doğanay ve arkadaşları (4), 8 *B. melitensis* suşunun hepsinin siprofloksasine duyarlı olduğunu (MİK 0.125-0.250 mg/lt) bildirmiştir.

Garcia-Rodriguez (5) ise birçok önceki çalışmanın aksine in vitro olarak *B. melitensis*'e karşı siprofloksasinin ofloksasinden daha etkili olduğunu bildirmiştir.

Siprofloksasin ve ofloksasini içeren çeşitli klinik çalışmalarda da birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmektedir. Bulos ve Shaker (16), tek başına ofloksasin verdikleri 5 hastanın 3'ünde, Akalın ve arkadaşları (17) ise hastalarının %16'sında rölaps bildirmiştir. Tek başına siprofloksasinin kullanıldığı klinik çalışmalarda Al Sibai ve arkadaşları (7), 6 hastanın 1 tanesinde kültür pozitif kaldığı için tedavinin değiştirilmek zorunda kalındığını 4 (%27) olguda da rölaps görüldüğünü; Wendell (6) 6 hastanın 5'inde (%83.3) ilk 1 ay içinde rölaps saptadıklarını bildirmiştir. Doğanay ve Aygen (4) %21 oranında rölaps saptamışlardır.

Her ne kadar akut semptomların tedavisinde etkili olsalar da fluorokinolonlarla monoterapide yüksek oranda rölaps görülmektedir. Yapılan çalışmalarda fagolizozomlardaki düşük pH seviyesi nedeniyle ilacın *Brucella* bakterilerine karşı bakterisidal etkisinin kaybolduğu gösterilmiştir (2,5). Tedavi sırasında *Brucella* bakterilerinde fluorokinolonlara karşı direnç geliştiği de bildirilmektedir (13,18). Bu nedenle bruselloz tedavisinde tek başına kullanılmaları uygun değildir.

Akova ve arkadaşları (2), 1989-1992 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada ofloksasin + rifampisin kombinasyonu ile tedavi ettikleri hastaların %3.2'sinde rölaps bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda siprofloksasin + rifampisin verdiğimiz hasta grubunda rölaps oranı %10 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada iki ayrı kombinasyonun 6 haftalık süre ile kullanımında rölaps oranı, iyileşme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı, üstelik SR grubunda ilaca bağlı yan etkiler belirgin olarak daha az görüldüğü için tedaviye daha kolay uyum sağlandığı saptanmıştır. Bruselloz tedavisinde siprofloksasin + rifampisin kombinasyonunun uygun bir alternatif olduğu, ancak yapılacak başka klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. 6th Report. WHO Technical Report Series No. 740, 1986: 56-7
2. Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in the treatment of human brucellosis. Comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1831-4
3. Bocsh J, Linares J, Lopez de Goicoechea MJ, Ariza J, Cismal MC, Martin R. In vitro activity of ciprofloxacin, ceftriaxone and five other antimicrobial agents against 95 strains of *Brucella melitensis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 459-61
4. Doğanay M, Aygen B. Use of ciprofloxacin in the treatment of brucellosis [Letter]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 74-5
5. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Trujillano I. Lack of effective bactericidal activity of new quinolones against *Brucella* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 756-9
6. Wendell HW. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1060-99
7. Al Sibai MB, Halim MA, El-Shaker MM, Khan BA, Qadri SMH. Efficacy of ciprofloxacin for the treatment of *Brucella melitensis* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 150-2
8. Montejo MJ, Alberola I, Glez-Zarate P, Alvarez A, Alonso J, Canovas A, Aguirre C. Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial agents in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 671-6
9. Ariza J, Guidol F, Pallares P, Viladrich F, Rufi G, Corredoira J, Miravittles R. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med* 1992; 117: 25-30
10. Solero J, Medrano F, Rodriguez M, Geigo P, Paulino J. Comparative therapeutic and multicenter trial of rifampicin and doxycycline versus streptomycin and doxycycline in human brucellosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 96(1): 649-53
11. Ariza J, Guidol F, Pallares R, Rufi G, Viladrich F. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-51
12. Aygen B, Sümerkan B, Kardeş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1995; 8: 13-6
13. Quadri SMH, Ueno Y. Antibacterial activity of the new fluoroquinolone CI-960 against clinical isolates of *Brucella melitensis* and its comparison with ciprofloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, pefloxacin and norfloxacin [Abstract]. In: Tümbay E, Hilmi S, Anç Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 16, 1991: 185
14. Gubernado M, Canton E, Santos M. In vitro activity of ciprofloxacin against *Brucella melitensis* [Letter]. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3:371
15. Khan MY, Dizon M, Kiel FW. Comparative in vitro activities of ofloxacin, difloxacin, ciprofloxacin and other selected antimicrobial agents against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1409-10
16. Bulos NK, Shaker K. Relaps of brucellosis following ofloxacin therapy [Letter]. *J Infect*. 1991; 22: 302-3
17. Akalın E, Ünal S, Gür D, Baykal M. Ofloxacin in the treatment of brucellosis [Abstract]. In: *3rd International Symposium on Quinolones* (Vancouver, Canada, July 12-14, 1990) Book of Abstracts, 1990:117
18. Badaji M, Quadri SMH. Development of ciprofloxacin resistance in *Brucella melitensis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 302-3