

Lokomotor Sistem Tutulması Görülen Bruselloz Olgularının Tedavisinde Streptomisin ve Tetrasiklin İle Rifampin ve Tetrasiklin Uygulamasının Karşılaştırılması

Refik Tanakol*, Meral Tanakol*, Orhan Aral*, Haluk Alban**, Mehmet Demirhan**

Özet: Lokomotor sistem brusellozunun tedavisinde değişik ilaç kombinasyonları ve değişik şemalar önerilmektedir. Çalışmamızda en sık kullanılan iki değişik ilaç kombinasyonunu birbiriyle karşılaştırdık. Lokomotor sistem tutulması görülen 61 bruselloz olgusu (23 erkek, 38 kadın) randomize, karşılaştırmalı, prospektif bir çalışmaya alınmıştır. A grubundaki 31 olguya günde 1 gr streptomisin ve 2 gr oral tetrasiklin 21 gün; B grubundaki 30 olguya günde 2 gram oral tetrasiklin ve 600 mg rifampin 30 gün verildi. A grubundaki 29 (% 93.5) olguda tam veya kısmi iyileşme, 2 (%6.5) tedavi başarısızlığı, 3 (% 9.6) olguda nüks görüldü. B grubunda 26 (% 87) olguda tam veya kısmi iyileşme, 4 (% 13.4) olguda tedavi başarısızlığı, 7 (% 23.3) olguda nüks görüldü. Tedavi başarısı, laboratuvar değerlerinin düzelmesi ve nüks yönünden iki grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da ciddi yan etki saptanmadı. Lokomotor sistem tutulması görülen bruselloz olgularında streptomisin-tetrasiklin ve rifampin-tetrasiklin tedavilerinin birbirine üstünlüğü olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Bruselloz, infeksiyöz artrit.

Summary: Comparative Trial of Tetracycline plus Streptomycin versus Tetracycline plus Rifampin in the Therapy of Brucellosis with Musculoskeletal System Involvement. Various drug combinations are suggested in the treatment of brucellosis involving the musculoskeletal system. We compared two different drug combinations with each other in a randomized, comparative, prospective study in which 61 patients with brucellosis involving the musculoskeletal system were included (23 men and 38 women). 31 patients in group A were given one gram of intramuscular streptomycin and two grams of oral tetracycline daily for 21 days; and 30 patients in group B were given 2 grams of oral tetracycline and 600 mg rifampin for 30 days. 29 (93.5 %) patients belonging to group A recovered completely or partially as did 26 (87 %) from group B though the difference was insignificant ($p>0.05$). Recurrence occurred in 4 (13.4 %) patients from group A and in 7 (23.3 %) cases from group B but of no significance ($p>0.05$). No serious side effects were detected. So, both drug regimens were equally effective.

Key words: Brucellosis, infectious arthritis.

Giriş

Bruselloz ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesinde oldukça sık rastlanan bir infeksiyon hastalığıdır. Brusellozda lokomotor sistem tutulması geniş olarak incelenmiş, değişik tedavi şekil ve süreleri önerilmiştir (1,2,3). Ancak bu olgularda en etkili tedavinin ve tedavi süresinin belirlenebilmesi için kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır.

Çalışmamızda klinik olarak eklem tutulmasının ön planda olduğu bruselloz olgularında streptomisin-tetrasiklin kombinasyonu ile rifampin-tetrasiklin tedavisinin etkinliğini karşılaştırdık.

Yöntemler

1986-1988 yılları arasında SSK Şanlıurfa Hastanesine başvuran, lokomotor sistem tutulmasının ön planda olduğu 61 bruselloz olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların 38'i (% 62.2) kadın, 23'ü (% 37.8) erkek olup yaş ortalaması 29 ± 12 idi. Her olguda ya tek başına periferik artrit, spondilit, sakroiliit, artralji, myalji ya da bunların kombinasyonu vardı (Tablo 1). Periferik artrit klinik ve radyolojik muayene, sakroiliit ve spondilit radyolojik, artralji ve myalji klinik muayene ile ortaya konuldu. Radyolojik bulgular bir radyolog ve romatolog tarafından değerlendirildi. Bu olgularda bruselloz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler kullanılarak kondu. Hiçbir olguda kan veya doku kültürü yapılmadı. Bruselloz tanısı koyabilmek için brusella aglütininlerinin 1/160 veya daha fazla titrede olması veya takip sırasında en az 4 kat artmış olması şartı arandı (3,4,5,6,7,8). Her hastada lökosit, Hb, sedimantasyon, idrar tahlili, stan-

dart brusella aglütinasyon testi, lateks romatoid faktör, CRP, ASO, SGOT, SGPT, bazı olgularda ayırıcı tanı için Gruber-Widal testi yapıldı. Brusella antijenleri Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Mikrobiyoloji Enstitüsü Pendik-İstanbul'dan sağlandı. Lokomotor sistem tutulması ön planda olan 61 bruselloz olgusu prospektif, randomize, karşılaştırmalı tedavi protokolüne alındı.

Klinik sonuçlar tam iyileşme, kısmi iyileşme, tedavi başarısızlığı ve nüks terimleri ile tanımlanmıştır. Tam iyileşme, lokomotor sistemle ilgili ve genel belirti bulguların ortadan kalkması, laboratuvar değerlerinde düzelmedir. Kısmi iyileşme, genel ve lokomotor sistem bulgularının ve laboratuvar değerlerinin kısmen düzelmesidir. Tedavi başarısızlığı, tedavi sırasında veya hemen bitiminde dahi klinik belirti ve bulguların devamı, laboratuvar bulgularının düzelmemesidir. Nüks, tedavinin bitiminden sonra tam düzelme görülen olgularda, tedavi kesildikten bir süre sonra klinik ve laboratuvar bruselloz bulgularının tekrar ortaya çıkması, brusella aglütinin titrelerinde artmadır.

Tedavi Grupları:

A Grubu: Randomize seçilmiş 31 hastaya 21 gün süreyle oral olarak günde 4 defa 0.5 gr tetrasiklin hidroklorür oral ve günde 1 gr streptomisin İM verildi.

B Grubu: Rastgele (randomize) seçilmiş 30 hastaya 30 gün sabah bir defada oral rifampisin 600 mg ve günde 4 defa 0.5 gr oral tetrasiklin hidroklorür verildi. Randomizasyonu sağlamak için ilk müracaat eden hasta A grubuna, sonraki hasta B grubuna alınarak böylece devam edildi. Hastaların lokomotor sistem muayeneleri her hafta, laboratuvar tetkikleri tedavinin başlangıcı ve bitiminde tekrarlandı. Toksik bir durum gösteren olgularda antimikrobik tedavinin ilk 1 veya 2 gününde Herxheimer tipi reaksiyonlara engel olmak için 4-8 mg deksametazon İM uygulandı (6,9).

* İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

** SSK Hastanesi, Şanlıurfa

Tablo 1. Brusellozda lokomotor sistem tutulmasının özellikleri ve tedavi ile ilişkisi

	A Grubu*					B Grubu*			
	Hasta sayısı	Tam iyileşen	Kısmi iyileşen	Başarısız	Nüks ⁺⁺	Tam iyileşen	Kısmi iyi	Başarısız	Nüks ⁺⁺
Sakroiliit	11 (% 18)	2	-	1	1	3	5	-	2
Monoartrit	4 (% 6,6)	1	1 (kalça)	-	-	2	-	-	1
Vertebra (Spondilodissit)	5 (% 8)	1	1	-	1	-	1	2	-
Sakroiliit+Vertebra	3 (% 4,9)	1 (orşit)	-	-	-	2	-	-	-
Sakroiliit+Periferik artrit	1 (% 1,7)	1 (diz)	-	-	-	-	-	-	-
Vertebra+Periferik artrit	1 (% 1,7)	-	1 (diz)	-	-	-	-	-	-
Artralji-Myalji	36 (% 59)	15	5	1	1	11	2	2	4
Toplam	21 (% 67.7)	8 (% 25.8)	2 (% 6.5)	3 (% 9.6)	18 (% 60)	8 (% 26.6)	4 (% 13.4)	7 (% 23)	

* p>0.05

++ p>0.05

Tablo 2. Tedavi başlangıcı ve sonundaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	A Grubu		B Grubu	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Hemoglobin (gr/dl)	12,1±1	12,1±1	12±1	12±1
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	35±28	13±10	45±29	26±24
Sedimentasyonu yüksek olgu sayısı	15	3	23	8
CRP (+) vaka sayısı	10	2	11	6
Lateks RF (+) vaka sayısı	11	1	11	2
Lökopenili vaka sayısı	6	2	8	1
Wright testi 1/160'dan yüksek vaka sayısı	31	6	30	2

(Bütün parametreler için p>0.05)

İstatistik analiz Yates x², Fisher kesin olasılık, Smirnow Kolmogrow, t testi ile yapıldı. p değerinin 0.05'den büyük olduğu durumlar anlamsız kabul edildi (10).

Sonuçlar

Eklem bulgusu saptanan 61 bruselloz olgusu karşılaştırılmalı tedavi çalışmasına alındı. Bu olgulardan rastgele seçilen 31'i A grubuna alınarak streptomisin-tetrasiklin verildi. Bunların 14'ü (% 45) erkek, 17'si (% 55) kadın olup yaş ortalaması 27±12 idi. B grubuna alınan 30 olguya rifampin-tetrasiklin kombinasyonu uygulandı. Bu gruptaki hastaların 21'i (% 66) kadın, 9'u (% 34) erkekti. Yaş ortalaması 29±12 idi. A grubunda tedaviye başlamadan önce geçen süre 56±63 gün, B grubunda 51±49 gün idi. A grubunda tedavi süresi 22±2 gün, B grubunda 29±8 gündü. A grubunda tedavi sonrası takip süresi 8±9 hafta, B grubunda 13±14 hafta idi. Tedavi

sonuçlarına göre hastaların lokomotor sistem bulguları ve laboratuvar değerleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. A grubunda 21 (% 67.7) olguda tam iyileşme, 8 (% 25.8) olguda kısmi iyileşme, 2 (% 6.5) olguda tedavi başarısızlığı; B grubunda 18 (% 60) olguda tam iyileşme, 8 (% 26.5) olguda kısmi iyileşme, 4 (% 13.4) olguda tedavi başarısızlığı saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Smirnow-Kolmogrow testi. $d_t 0.348 < d_{max} 0.077 = p > 0.05$). A grubunda tam ve kısmi iyileşme toplam 29 (% 93.5) olguda, B grubunda toplam 26 (% 86.6) olguda saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Yates $\chi^2: 0.002 < \chi_1^2 0.05 (3.84)$). Tedaviye başlamadan önce tutulan ortalama eklem sayısı, lokomotor sistemin tutulma şekli (spondilit, sakroiliit, artralji vs gibi) prognostik önem taşıymıyordu. A grubunda bir sakroiliitli ve bir artralji-myaljili olguda tedavi başarısız kalırken, B grubunda artraljili iki olgu ve vertebra tutulması gösteren iki olguda tedaviye yanıt alınmamıştı. A grubunda tam iyileşme

görülen olgularda başlangıçta tutulan ortalama eklem sayısı 2.1; tedavi başarısızlığı görülenlerde 2 idi. B grubunda tam iyileşme görülenlerde ortalama 2.5 eklem tutulmuşken tedavinin başarısız kaldığı olgularda 3.5 eklemde tutulma vardı. Her iki grupta da lökosit, sedimentasyon, Hb, CRP ve lateks RF müspetliği gibi laboratuvar bulguları prognozu belirleyici olarak gözüküyordu.

Yan etki olarak A grubunda 4 (% 12.9) olguda mide şikayetleri; B grubunda 1 (% 3.3) olguda transaminazlarda yükselme görüldü. İki grupta da tedavinin kesilmesini gerektirecek ölçüde ciddi yan etkiye rastlanmadı.

A grubunda nüks saptanan 3 (% 9.6) olgudan birinde sakroiliit, birinde vertebra tutulması, birinde de artralji vardı. Bu grupta nüks tedavinin kesilmesinden 2 ay ile 1 yıl sonra (ortalama 23.6 hafta sonra) ortaya çıktı. B grubunda 7 (% 23.3) olguda nüks görüldü. 2 olgu sakroiliit, bir olgu periferik artrit, 4 olgu da artralji gösteriyordu. Nüks tedavinin ke-

silmesinden 2.5 ay ile 1 yıl (ortalama 17.7 hafta) sonra ortaya çıktı. İki grup arasında nüks sıklığı bakımından anlamlı bir fark yoktu (Fisher testi $p=0.10$). Ayrıca tedavinin başlangıcındaki herhangi bir klinik ve laboratuvar bulgu daha sonra nüks ortaya çıkacak olguları belirlemeye yaramıyordu.

İrdeleme

Brusellozun romatolojik özellikleri ve brusellozda genel tedavi ilkeleri geniş olarak incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda brusellozda artrit ve sakroiliitin reaktif artrit olduğunu ileri süren araştırmacılar olduğu gibi septik artrit tarzında geliştiğini bildirenler de vardır (1,8). Bu sebeple, genel olarak bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkisi lokomotor sistem bruselloz olgularında farklı olabilir düşüncesinden yola çıktık. Olgularımızda sinovya ve doku kültürü yapamadığımız için septik artrit varlığı konusuna kanıt getiremedik. Ancak olgularımıza hiçbir antiinflamatuvar ilaç vermeksizin sadece iki değişik antibiyotik kombinasyonunu uyguladık. Olgularımızın çoğu antibiyotiklerle iyileşti. Antibiyotiklerle sonuç alamadığımız olgulara tedavinin bitiminden sonra verdiğimiz antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidlerle hemen hiçbir yarar sağlayamadık. Bununla birlikte antibiyotiklerle iyi sonuç alınması veya antiinflamatuvarlara cevapsızlık artrit septik artrit olduğunu ispat etmez (9). Herxheimer reaksiyonu % 55'e yakın bir oranda görülmekte, hastayı tehdit etmekte ve bizzat kendisi artritlere yol açmaktadır (3,6,9). Bruselloz tanısı koyarken olgularımızda hemokültür, merkaptotetanollü tüp aglütinasyon testi, ELISA, Coombs antiglobulin testi yapamamış olmamız bölgenin yetersiz şartlarından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gelişmiş şartlarda bile kültürlerin bazı araştırmacılara göre % 20, bazılarına göre % 70 oranında sonuç verdiği belirtilmektedir (2,3,4,6,7). Bu durumda klinik ve serolojik verilere hassasiyetle bağlı kalarak doğru tanıya varmak mümkündür. Brusella aglütinasyon testinde 1/160 ve üzerindeki titrelerin veya hastalık sürecinde 4 kat veya daha fazla titre artışının saptandığı olguların akut bruselloz olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (3,4,5,6,7,8). Biz olgularımızda radyolojik olarak desteklenmedikçe sakroiliit, spondilit, artrit tanısı koymaktan kaçındık. Bu sebeple gerçekte olduğundan daha az artrit bulmuş olabiliriz. Çünkü kemik radyolojileri ve hasta teknesyum sintigrafilerinde haftalarca sonra artrit bulguları ortaya çıkmaktadır (2). Ayrıca bölgede sık rastlanan ve brusella antikorları ile çapraz reaksiyon verebilen salmonella, kolera infeksiyonlarını, brusellozun lokomotor sistem bulgularını taklit edebilecek febris römatisma ve tüberküloz gibi hastalıkları ayırıcı tanıda elimine ettik.

Biz bu çalışmamızda lokomotor sistem tutulması görülen bruselloz olgularında en etkili tedavi şeklini ve süresini saptamak, nüksleri önleyecek en uygun ilaç kombinasyonunu bulmak, nüks gelişebilecek veya tedaviye cevapsız kalacak olguları önceden belirleyecek klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri ortaya koymak amacıyla güttük. 21 gün streptomisin-tetrasiklin kullanan A grubundaki olgularla, 30 gün rifampin-tetrasiklin kullanan B grubundaki olgular arasında klinik ve laboratuvar düzelme açısından ve nüks sıklığı bakımından anlamlı bir fark bulmadık. A grubunda tedavi başarılarımız % 93.5; B grubunda % 86.6 idi. Castillo ve diğer araştırmacılar streptomisin-tetrasiklin kombinasyonunda % 91.6 başarı bildirmişler, rifampin-tetrasiklin grubunda başarıları %

86.6 olmuştur (7). Yan etki oranını ilk grupta % 11.2 ikinci grupta % 13.9 bildirmişlerdir. Bizim yan etki oranlarımız % 12.9 ve % 3.3 olmuştur. Arıza ve ark. her iki grupta % 100 başarı oranı bildirmişler, streptomisin - tetrasiklin - trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu ile de aynı sonuç alınmıştır (3,6). Bizim hastalarımızda A grubunda % 9.6 olguda, B grubunda % 23.3 olguda nüks saptanmıştır. Feiz ve ark. streptomisin 2 hafta, tetrasiklinin 3 hafta uygulandığı olgularda % 15 nüks bildirirken, Bertrand ve ark. 3 hafta streptomisin ve 6 haftalık tetrasiklin tedavisi ile nüks oranını % 3.7 buldular (7). Oksitetrasiklin veya doksisisiklin + rifampin kombinasyonunda %1 ile %55 arasında nüks bildirilirken Bertrand ve ark. nüks oranını %5, Arıza ve ark. % 38, Castillo ve ark. % 3.4 olarak bulmuşlardır (4,5,7).

Sonuç olarak lokomotor sistem tutulması görülen bruselloz olgularının tedaviye cevabı ve nüks oranı, genel ve fokal belirti ve bulgularla seyreden bruselloz olgularından farklı değildir. Tutulan eklem sayısı, artraljilerin şiddetli olması, kombine şekilde sakroiliit, spondilit, periferik artrit bulunması, vertebrada birden fazla bölgede spandilodissit bulunması, lökopeni, sedimantasyon yüksekliği, anemi, lakteks RF veya CRP müspelliği, Wright türesinin yüksekliği tedaviye cevabı etkilememekte, nüks insidensini arttırmamaktadır. Brusellozlu olgular başarılı tedavinin bitiminden sonra da nüks yönünden uzun süre izlenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü 600-900 mg/gün rifampin ile kombine edilen 200 mg/gün doksisisiklinin sabahları tek dozda olmak üzere en az 6 hafta verildiği tedavi şekillerinde nükslerin pek görülmediğini bildirmektedir (11). Makrofaj içine etkili yeni kinolon grubu antibiyotiklerin de nüksü önleme yönünden araştırılması gerekir (11).

Kaynaklar

1. Kelly JP, Martin WJ, Schinger A- Weed LA. Brucellosis of the bones and joints. *JAMA* 1960; 174: 85-91.
2. Arıza J, Gudiol F, Valverde J. Brucellar spondylitis: A detailed analysis based on current findings. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 656-64.
3. Mousa ARM, Muhtaseb SA, Almudallal DS. Osteoarticular complications of brucellosis: A review. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 531-43.
4. Wright PW. Brucellosis. *Am Fam Physician* 1987; 35: 155-9.
5. Arıza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi R, Vilandich P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-51.
6. Hall HW, Khan MY. Brucellosis. In: Hoeprich PD, ed. *Infectious Diseases: A Modern Treatise of Infectious Processes*. Philadelphia: Harper Row, 1983: 1213-19.
7. Castillo C, Marquez SH, Iglesias JM, Franquello FC, Diaz RF, Alonso A. Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis. *Chemotherapy* 1989; 35: 146-152.
8. Andonopoulos AP, Asimakopoulos G, Anastasiou E, Bassaris H. Brucella arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 377-80.
9. Magill GB, Killough JH. Oxytetracycline-streptomycin therapy in brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Arch Intern Med* 1953; 91: 204.
10. Şenocak M. Tıbbi İstatistik. İstanbul: Arkadaş Tıp Kitapları Servisi, 1986.
11. 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* 1989; 11: 993-4.