

KLİMİK Derneđi Kanıta Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi  
Rehberi-2023

Rehber ihtiyacının belirlenmesi



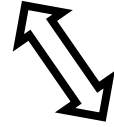
Ekibin oluşturulması



**KLİMİK Yönetim Kurulu**



Kanıta dayalı rehber



Ekibin yetkinliğinin artırılması

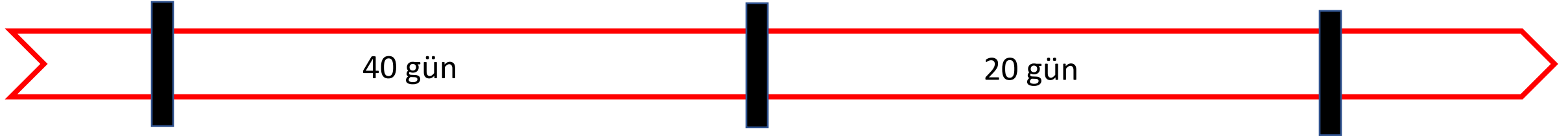
## Rehber ekibi

Serap ŐimŐek-Yavuz (BaŐkan), Őnder ErgŐnl, Alpay Azap, NeŐe Demirtürk, Őzlem Azap, Aysel Kocagl-ÇelikbaŐ, Gökhan Aygün, Selda Sayın-Kutlu, Mehtap Aydın, Nesrin Türker, Seniha BaŐaran, Ferit KuŐçu, Can AteŐ, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Emine Türkođlu-Yılmaz, H. Selçuk Őzger (Sekreter), Aysun Benli (Sekreter)



İlk toplantı 16.01.2022 tarihinde online olarak yapıldı  
**(Haftalık olarak planlanan toplantıların ilki)**

Rehberin oluşturulmasında **takip edilecek yol** (IDSA Handbook for clinical practice guidelines development, 2014), **rehberin adı** (Erişkinde Bruselloz Tanı ve Tedavi Rehberi ) ve **hedef kitle** (infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanları, İç Hastalıkları uzmanları ve Aile hekimleri) belirlendi.



- PICO soruların belirlenmesi ve rehber hazırlama süreçlerine dair sunumun paylaşılması

- PICO soruları için yöntemin belirlenmesi

- Tanımlar, popülasyon ve sonlanımların belirlenmesi

- Alt konu başlıkların ve alt grupların oluşturulması

- 30 PICO sorusu belirlendi.

- Her bir katılımcıdan PICO sorularını önem ve belirsizlik açısından değerlendirmesi ve 1-10 puan üzerinden puanlaması istendi.
- Toplam PICO sayısı 24'e indirildi.
- Son olarak PICO sayısı 20'e düşürüldü.

- Ön literatür değerlendirmesi sonucunda mevcut kanıtların analiz yöntemleri belirlendi.

- Meta-analiz
- IPD (Individual participant data) meta-analiz

- Literatür taraması (Anahtar kelimeler, tarama alanları, sonlanımlar...)

90 gün

90 gün

120 gün

- Tüm çalışma gruplarının literatür taramaları tamamlandı.

- Veri girişleri ve analizler tamamlandı.

- Alt gruplar tarafından elde edilen kanıtlara ve analiz sonuçlarına dair sunumlar yapıldı.

- Tüm katılımcıların katılımı ile her PICO sorusu için önerilerin değerlendirmesine geçildi.

- Elde edilen kanıtların değerlendirilmesi tamamlandı.

- Her bir PICO sorusu için kanıt düzeyleri ve öneri güçleri '**GRADE working group**' önerilerine göre değerlendirildi ve belirlendi.

- Rehber ve ek kısımlarının yazım sürecine başlandı.

- Rehber KLİMİK dergisine yüklendi.

- İngilizce taslak hazırlık süreci için son 15 gün...

- **ECCMID 2023**  
Tanı  
Nörobruselloz  
Endokardit

# KLİMİK Derneđi Kanıta Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi Rehberi-2023

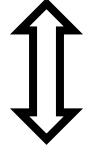
## Rehber metni ( 44 sayfa)

- Özet
- Önerilerin özeti
- Rehber hazırlama basamakları ve yöntemleri
- Genel bilgiler
- PICO soruları, öneriler ve önerileri destekleyen kanıtların özeti
- Kaynaklar

## Ek (75 sayfa)

- Literatür tarama yöntemi
- Literatür tarama akış şemaları
- PICO sorularına yanıt vermek için kullanılan yayınların özeti
- Meta-analiz sonuçları, bulguların özeti, kanıtların değerlendirilmesi
- Yanlılık riski tabloları ve diğer analiz sonuçları

## Bruselloz tanısı

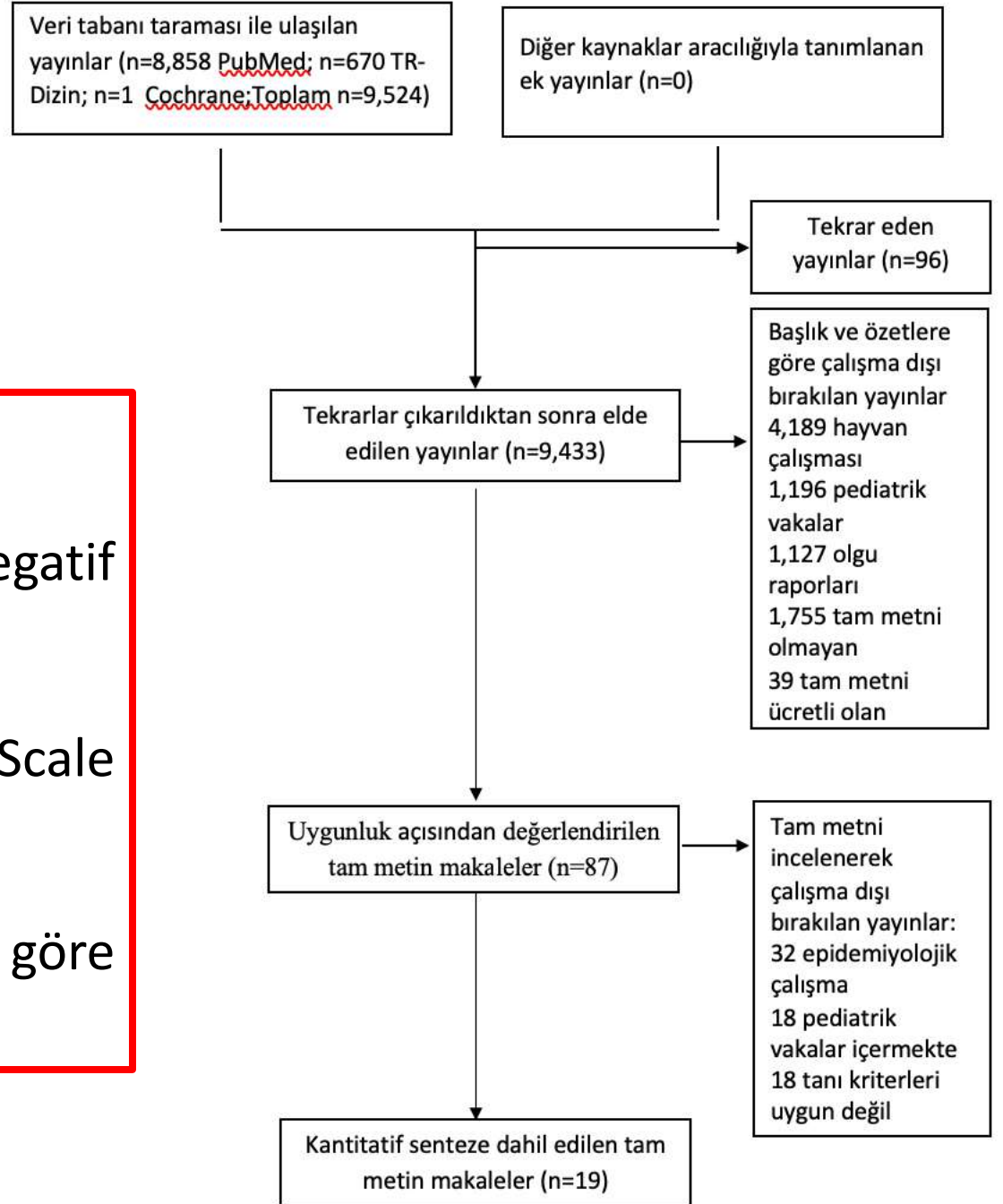


### 19 Kesitsel çalışmanın meta-analizi

**Sonlanım:** Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabilirlik oranları

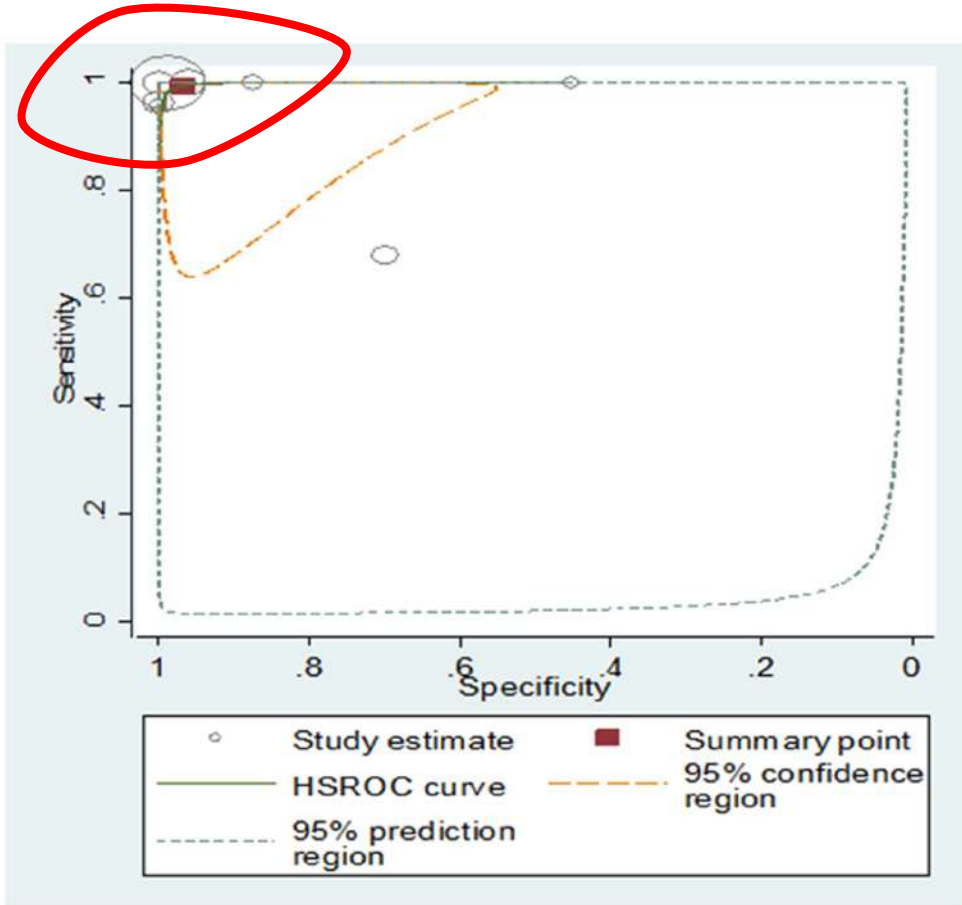
**Yanılılık değerlendirmesi:** Newcastle-Ottawa Scale ile değerlendirildi.

**Kanıtların kalitesi:** GRADE önerilerine göre değerlendirildi.





# 1- Brusellozdan kuşkulanan hastalarda **rose bengal** testinin tanıdaki yeri nedir?



Ek Tablo 2. PICO 1 için Bulguların Özeti

Örneklem büyüklüğü: 3347/ 2752

Bulguların özeti									
İndeks test	Katılımcı sayısı (Çalışma sayısı)	Duyarlılık (%) (% 95 GA)	Özgüllük (%) (% 95 GA)	OO+ (%95 GA)	OO- (%95GA)	Test edilen 1000 hasta başına*			
						GP	YN	GN	YP
<b>Referans testler:</b> Kültür pozitifliği veya uyumlu klinik bulgularla birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı -STA testinde $\geq 1:160$ pozitiflik veya 2 hafta ara ile tekrarlanan STA testinde 4 katlık titre artışı olması									
RB	3347 (n=8)	99 (90- 99)	96 (80- 99)	20.57 (4.21 - 100)	0.12 (0.01- 0.09)	49	1	903	47
<b>Referans test:</b> Kültür pozitifliği									
RB	2752 (n=6)	99% (47% - 99%)	94% (71% - 99%)	17.65 (2.91 - 106.96)	0.0003	50	-	893	57
<b>Kısaltmalar:</b> [GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek pozitif, GA: Güven aralığı, YN: Yalancı negatif, YP: Yalancı pozitif, OO+:pozitif olasılık oranı, OO-:negatif olasılık oranı									
*Bruselloz prevalansı %5 kabul edilmiştir.									

**Öneri:** Rose bengal testinin bruselloz tanısında duyarlılığı yüksektir. Temas öyküsü ve uyumlu semptomları olan hastalarda hızlı tanı testi olarak kullanılabilir **(Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri)**. Yapılan meta-analizlerde özgüllüğü de yüksek bulunmuştur. Ancak değerlendirilen kontrol grupları uygun olmadığı için, mevcut veriler bruselloz tanısında tek başına kullanılması konusunda yeterli değildir. **(Çok düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri)**.



**Öneri gerekçesi:** RB testi, yüksek duyarlılık düzeyi, kolay ulaşılabilir olması ve hızlı sonuç vermesi nedenleri ile bruselloz tanı yaklaşımında ilk uygulanacak testtir.

## 2- Brusellozdan kuşulanılan hastalarda **wright tüp aglütinasyon testinin** tanıdaki yeri nedir?

**P:** Brusellozdan kuşulanılan hastalar

**I:** Kültür pozitifliği

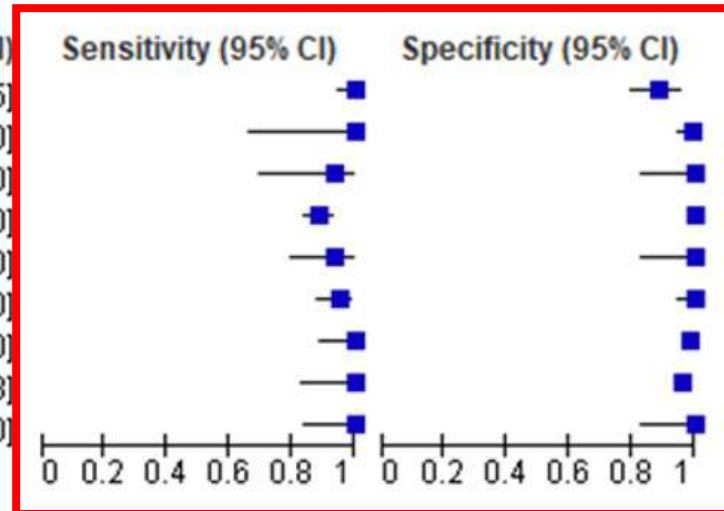
**C:** STA >1:160 titre de pozitiflik

**O:** Duyarlılık ve özgüllük

Örneklem büyüklüğü: 3015



Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Andriopoulos 2015	65	8	0	64	1.00 [0.94, 1.00]	0.89 [0.79, 0.95]
Arabaci-2 2012	9	1	0	104	1.00 [0.66, 1.00]	0.99 [0.95, 1.00]
Ceken 2015	15	0	1	20	0.94 [0.70, 1.00]	1.00 [0.83, 1.00]
Diaz 2011	185	3	23	1576	0.89 [0.84, 0.93]	1.00 [0.99, 1.00]
Ertek 2006	30	0	2	20	0.94 [0.79, 0.99]	1.00 [0.83, 1.00]
Memish 2002	65	0	3	70	0.96 [0.88, 0.99]	1.00 [0.95, 1.00]
Mert 2003	30	3	0	277	1.00 [0.88, 1.00]	0.99 [0.97, 1.00]
Purwar 2016	20	14	0	366	1.00 [0.83, 1.00]	0.96 [0.94, 0.98]
Sirmatel-2 2002	21	0	0	20	1.00 [0.84, 1.00]	1.00 [0.83, 1.00]



**Öneri: Erken tedavi başlanmasının gerekli olduğu durumlarda hızlı tanıda veya kültürün yapılamadığı durumlarda tanıda Wright STA testi kullanılabilir. Brusellozdan kuşkulanan hastalarda RB testi pozitif saptandığında da, tanının, daha özgül olması nedeniyle Wright STA testi ile doğrulanması önerilir (*Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri*).**



**Öneri gerekçesi: STA testi oldukça duyarlı ve özgül bir test olup kültürden daha kolay uygulanabilmektedir.**

### 3- Brusellozdan kuşkulanan hastalarda enzim işaretli immün deney (ELISA) temelli testlerin tanıldaki yeri nedir?

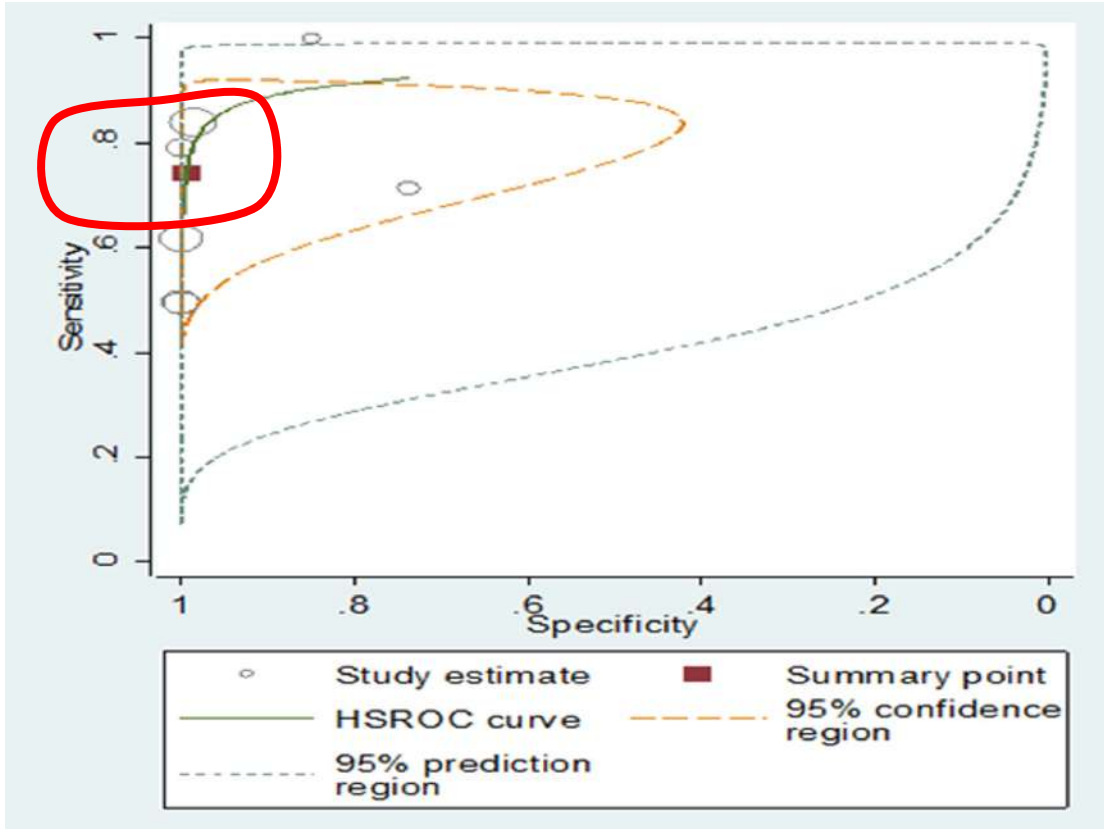
P: Brusellozdan kuşkulanan hastalar

I: Kültür pozitifliği veya STA >1:160 titre de pozitiflik veya STA'da 4 katlık titre artışı

C: ELISA

O: Duyarlılık ve özgüllük

Örneklem büyüklüğü: 1380/408



#### ELISA-IgM+IgG

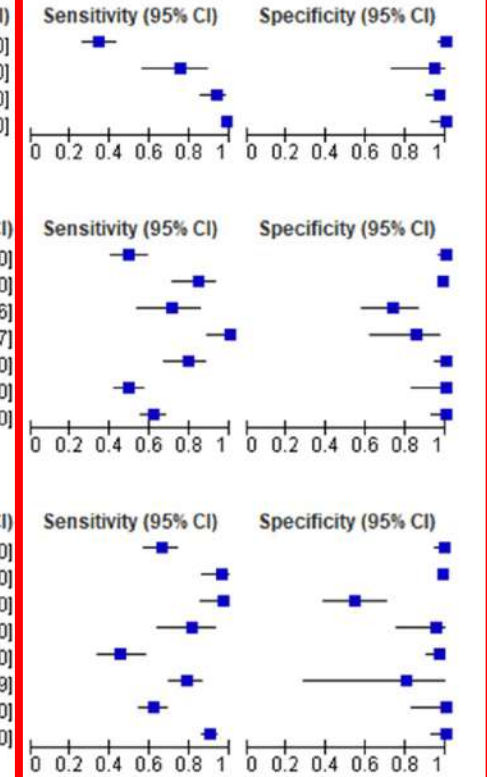
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arabaci 2012	45	0	86	105	0.34 [0.26, 0.43]	1.00 [0.97, 1.00]
Ertek 2006	24	1	8	17	0.75 [0.57, 0.89]	0.94 [0.73, 1.00]
Memish 2002	62	2	4	68	0.94 [0.85, 0.98]	0.97 [0.90, 1.00]
Vrioni 2004	240	0	3	50	0.99 [0.96, 1.00]	1.00 [0.93, 1.00]

#### ELISA-IgM

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arabaci 2012	65	0	66	105	0.50 [0.41, 0.58]	1.00 [0.97, 1.00]
Asaad 2012	42	4	8	286	0.84 [0.71, 0.93]	0.99 [0.97, 1.00]
Ciftci 2005	25	11	10	31	0.71 [0.54, 0.85]	0.74 [0.58, 0.86]
Ertek 2006	32	3	0	17	1.00 [0.89, 1.00]	0.85 [0.62, 0.97]
Memish 2002	53	0	14	70	0.79 [0.67, 0.88]	1.00 [0.95, 1.00]
Sirmatel 2002	91	0	93	20	0.49 [0.42, 0.57]	1.00 [0.83, 1.00]
Vrioni 2004	150	0	93	50	0.62 [0.55, 0.68]	1.00 [0.93, 1.00]

#### ELISA-IgG

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arabaci 2012	86	1	45	104	0.66 [0.57, 0.74]	0.99 [0.95, 1.00]
Asaad 2012	48	4	2	286	0.96 [0.86, 1.00]	0.99 [0.97, 1.00]
Ciftci 2005	34	19	1	23	0.97 [0.85, 1.00]	0.55 [0.39, 0.70]
Ertek 2006	26	1	6	19	0.81 [0.64, 0.93]	0.95 [0.75, 1.00]
Memish 2002	31	2	37	68	0.46 [0.33, 0.58]	0.97 [0.90, 1.00]
Reda 2017	75	1	20	4	0.79 [0.69, 0.87]	0.80 [0.28, 0.99]
Sirmatel 2002	114	0	70	20	0.62 [0.55, 0.69]	1.00 [0.83, 1.00]
Vrioni 2004	220	0	23	50	0.91 [0.86, 0.94]	1.00 [0.93, 1.00]



**Öneri:** Brusellozdan kuşkulanan, rose bengal testi pozitif hastalarda doğrulama amacıyla STA testi yerine ELISA temelli testler de kullanılabilir. Tanıda ELISA temelli testler kullanılacaksa IgM ve IgG testlerinin kombine kullanılması önerilir **(Çok düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri).**



**Öneri gerekçesi:** Duyarlılığın RB ve STA testlerinden daha düşük olması, testin çalışılması için cihaz ve kit gereksinimi, daha maliyetli olması nedeniyle ilk basamak tanıda kullanımı önerilmemiştir.



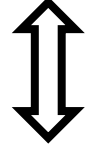
#### 4- Brusellozdan kuşkulanan hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli testlerin tanıdaki yeri nedir?

Ek Tablo 8. PICO 4 Bulguların Özeti

Örneklem büyüklüğü: 3607

Bulguların Özeti									
İndeks test	Katılımcı sayısı (Çalışma sayısı)	Duyarlılık (% 95GA)	Özgüllük (%95 GA)	OO+	OO –	Test edilen 1000 hasta başına*			
						GP	YN	GN	YP
<b>Referans testler:</b> Kültür pozitifliği veya, Uyumu klinik bulgularla birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı -STA testinde $\geq 1:160$ pozitiflik-2 hafta ara ile tekrarlanan STA testinde 4 katlık titre artışı olması									
PCR	3607 (n=11)	93 (75 - 98)	98 (92 - 99)	78.0 (11.1- 679.6)	0.06 (0.01- 0.3)	46	4	931	19
<b>Kısaltmalar:</b> [GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek pozitif, GA: Güven aralığı, YN: Yalancı negatif, YP: Yalancı pozitif, OO+:pozitif olasılık oranı, OO-:negatif olasılık oranı									
*Bruselloz prevalansı %5 kabul edilmiştir.									

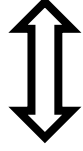
**Öneri:** Bruselloz tanısında PCR temelli testlerin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir, ancak pahalı olmaları, deneyimli personel ve teknik donanım gerektirmeleri nedeniyle ilk aşamada tanı testi olarak kullanımı önerilmez. *(Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri).*



**Öneri gerekçesi:** Testin çalışılması için **deneyimli personel ve ekipman** gereksinimi, **yüksek maliyet** ve aglutinasyon testlerinde en az PCR kadar duyarlı olması nedeniyle ilk basamak tanıda kullanımı önerilmemiştir.



## Nörobruselloz Tanısı

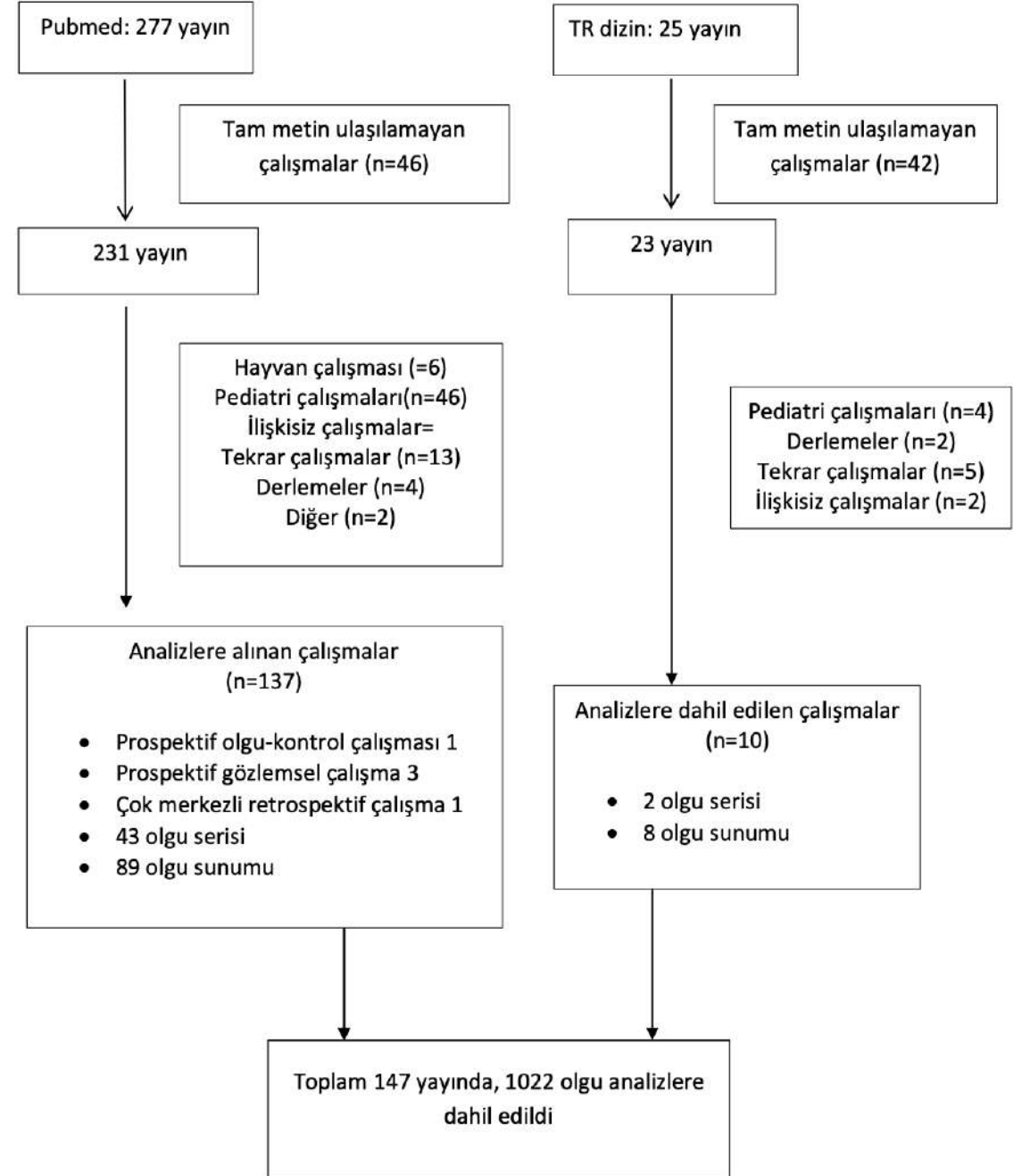


147 Olgu ve olgu serilerinde toplam 1022 olgu değerlendirildi.

Sınırlı olgu verisi ile IPD meta-analiz

**Sonlanım:** Kullanılan tanısal yaklaşımlar değerlendirildi.

Kültür pozitifliğine göre tanısal değerlilikleri belirlendi.



Ek Tablo 10. Nörobruselloz tanısında kullanılan testlerin değerlendirilmesi

Laboratuvar tetkikleri (N=1022)	Pozitif n (%)
Kan kültürü (n=767)	332 (43,29)
Serum Rose bengal (n=363)	319 (87,88)
Serum Wright aglutinasyon testi ± coombs testi (n=754)	671 (88,99)
Serum ELISA (n=183)	167 (91,26)
Serum IFA (n=29)	26 (89,66)
Serum PZR (n=51)	18 (35,29)
Serum kompleman fiksasyon testi (n=1)	1
BOS kültürü (n=752)	138 (18,35)
BOS Rose bengal (n=255)	146 (57,30)
BOS Wright aglutinasyon testi ± coombs testi (n=795)	549 (69,06)
BOS ELISA (n=143)	131 (91,61)
BOS PZR (n=72)	57 (79,10)
BOS IFA (n=29)	25 (86,21)
BOS multiplex PCR (n=1)	0
BOS NGS (n=6)	6 (100)
BOS kompleman fiksasyon testi (n=1)	1
BOS analizi (n=820)	
BOS lökosit sayısı (n=755)	156 (%84 lenfosit)
BOS lökosit sayısı >5 hücre/ml (n=752)	654 (86,97)
BOS proteini, mg/dl (n=647)	211,75
BOS proteini ≥45 mg/dl (n=523)	446 (85,28)
BOS glukoz <45 mg/dl (n=403)	229(56,82)
BOS/kan glukoz (n=404)	0,36
BOS/kan glukoz: <0,4 (n=249)	132 (53,01)
Kraniyal BT veya MRI (n=444)	220 (49,55)

## 5- Nörobruselloz tanısında hangi tanısal testler tercih edilmelidir?

Bulguların Özeti: Nörobruselloz tanısı konulmuş ve BOS'unda ya Wright STA, ya da BOS ELISA <i>Brucella</i> spp. IgM ve/veya IgG bakılan hastalardaki pozitiflik oranları.						
İndeks test	Katılımcı sayısı (Çalışma sayısı)	Duyarlılık (% 95GA)	Test edilen 1000 hasta başına*			
			GP	YN	GN	YP
			Referans testler: BOS'da kültür pozitifliği			
BOS Wright STA testi	52	78.8 (76.2-81.3)	788	211	-	-
BOS ELISA <i>Brucella</i> IgM ve/veya IgG testi	20	95 (93.4-96.2)	950	50	-	-
<b>Kısaltmalar:</b> [GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek pozitif, GA: Güven aralığı, YN: Yalancı negatif]						

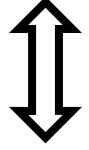
**Öneri: Nörobrusellozdan kuşkulanan hastalarda kesin tanı için, BOS'ta hücre sayımı, protein ve glukoz ölçümleri, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, serum ve BOS'ta Wright STA testlerinin hepsinin bir arada yapılması önerilir (**Çok düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri**).**

BOS'da ELISA ile *Brucella* spp. IgM ve/veya IgG bakılmasının, BOS Wright STA testine kıyasla daha duyarlı olduğu görüldüğünden, ulaşılabilen yerlerde BOS'ta Wright STA yerine BOS'ta ELISA IgM/IgG testinin tercih edilebileceği düşünülmüştür (**Çok düşük kanıt düzeyi, Zayıf öneri**).



**Önerilerin Gerekçesi: Hastalığın ağırlığı, neden olabileceği morbidite ve mortalite dikkate alındığında, yeterli duyarlılık ve özgüllüğü sahip bir test olmaması nedeniyle tüm tanısal testlerin bir arada kullanımı önerilir.**

## Bruselloz tedavisi

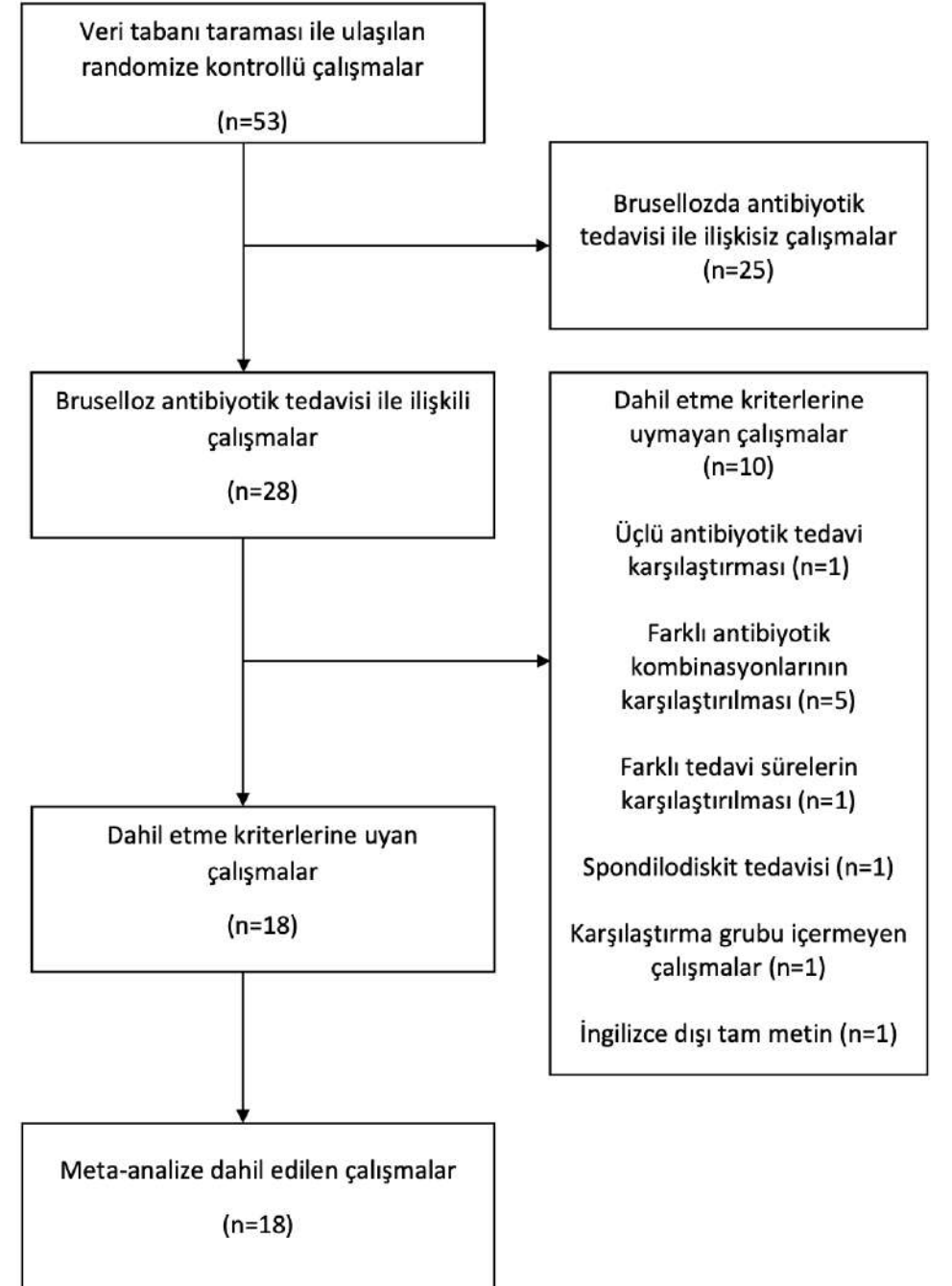


18 randomize- kontrollü çalışmanın meta-analizi

**Sonlanım:** Tedavi başarısızlığı, Yineleme, Yan etki

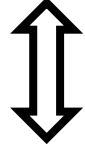
**Yanılık değerlendirmesi:** Cochrane Bias Risk assessment tool ile değerlendirildi.

**Kanıtların kalitesi:** GRADE önerilerine göre değerlendirildi.





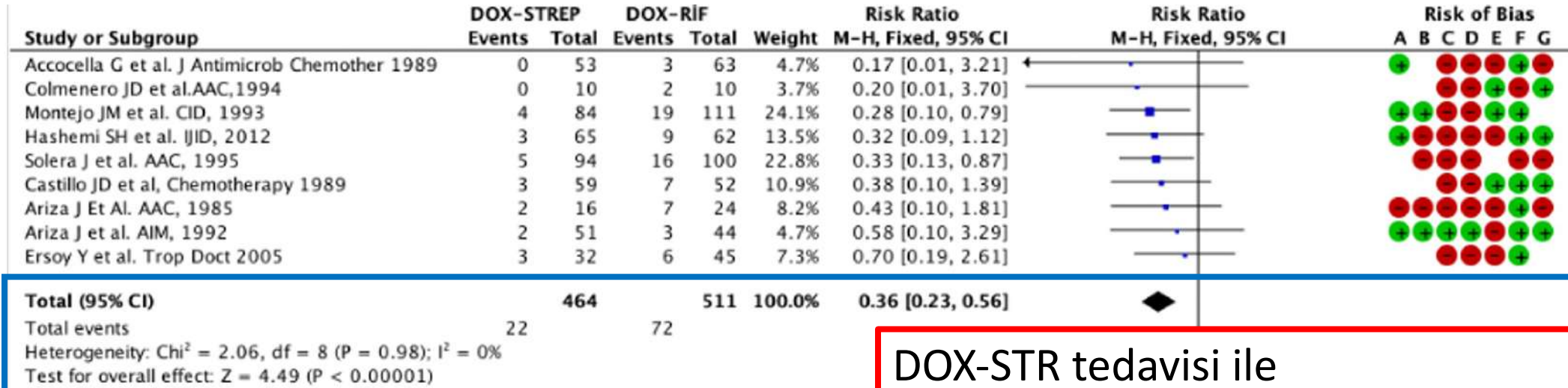
**Öneri: Akut bruselloz tanısı konulan hastalarda 6 haftalık tedavi kullanılması önerilir**  
***(Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri).***



**Öneri gerekçesi: Komplike olmayan bruselloz olgularında 4 hafta tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığında 6 hafta antibiyotik tedavisinin **yinelemeyi azaltmadaki etkinliği, daha uzun antibiyotik tedavisinin olası zararlarından fazladır.****



## 7- Bruselloz tedavisinde doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu, doksisisiklin + rifampisin kombinasyonundan üstün müdür?



### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

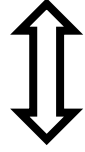
DOX-STR tedavisi ile

1000 hastada 93 daha az yineleme

1000 hastada 25 hastada daha az tedavi başarısızlığı



Öneri: Kullanım zorluğu ve tedaviye uyum sorunu yaşamayacak hastalarda öncelikle doksisisiklin-streptomisin kombinasyonunun kullanılması önerilir *(Düşük kanıt düzeyi, Zayıf öneri).*



Önerinin Gerekçesi: Doksisisiklin-rifampisin ile karşılaştırıldığında yineleme ve tedavi başarısı açısından doksisisiklin-streptomisin tedavisi **daha etkin bulunmuştur.** Ancak etkinlik kadar tedavinin **uygulanma şekli** ve hastanın tedaviye uyumunu etkileyecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Streptomisin tedavisinin parenteral uygulanma zorunluluğu hastanın **tedaviye uyumunu** etkileyecek önemli bir faktördür.

8- Bruselloz tedavisinde **doksisiklin + streptomisin (DOX-STR)** kombinasyonu, **doksisiklin + gentamisin (DOX-CN)** kombinasyonundan üstün müdür?

DOX-STR İLE DOX-CN karşılaştırmasında **tedavi başarısızlığı (RR 2.03 (0.62-6.62) (n=176/179))**, **yineleme ((RR 1.62 (0.54-4.88) (n=176/179))** ve **yan etki ((RR 5.16 (0.25-106.0) (n=176/179))** açısından fark saptanmadı.

**Öneri:** Tedavide doksisiklin ile kombinasyonda streptomisin veya gentamisinden biri tercih edilebilir **(Orta kanıt düzeyi, Güçlü öneri).**



**Öneri gerekçesi:** Gentamisin kullanımının streptomisine göre daha kısa süreli olması (5-7 gün), hasta uyumunu artırabilir ve olası yan etki riskini azaltabilir.

9- Bruselloz tedavisinde kinolon içeren kombinasyonlar, kinolon içermeyen kombinasyonlardan üstün müdür?

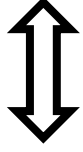
Kinolon içeren ve içermeyen tedavi rejimleri karşılaştırıldığında **tedavi başarısızlığı (RR 1.03 (0.57-1.85) (n=327/368)), yineleme ((RR 0.84 (0.52-1.37) (n=301/347)) ve yan etki ((RR 0.73 (0.43-1.25) (n=322/362))** açısından fark saptanmadı.

**Öneri:** Bruselloz tedavisinde kinolonların, sadece ilk seçenek ilaçların yan etki, ilaç etkileşimi gibi herhangi bir nedenle kullanılmadığı durumlarda, kombinasyonun bir bileşeni olarak düşünülmesi önerilir (**Çok düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri**).



**Öneri gerekçesi:** Kinolonların ciddi **yan etkilere** yol açma olasılıkları nedeniyle ancak ilk seçenek tedavilerin uygulanamaması durumlarda kullanılması önerilmektedir.

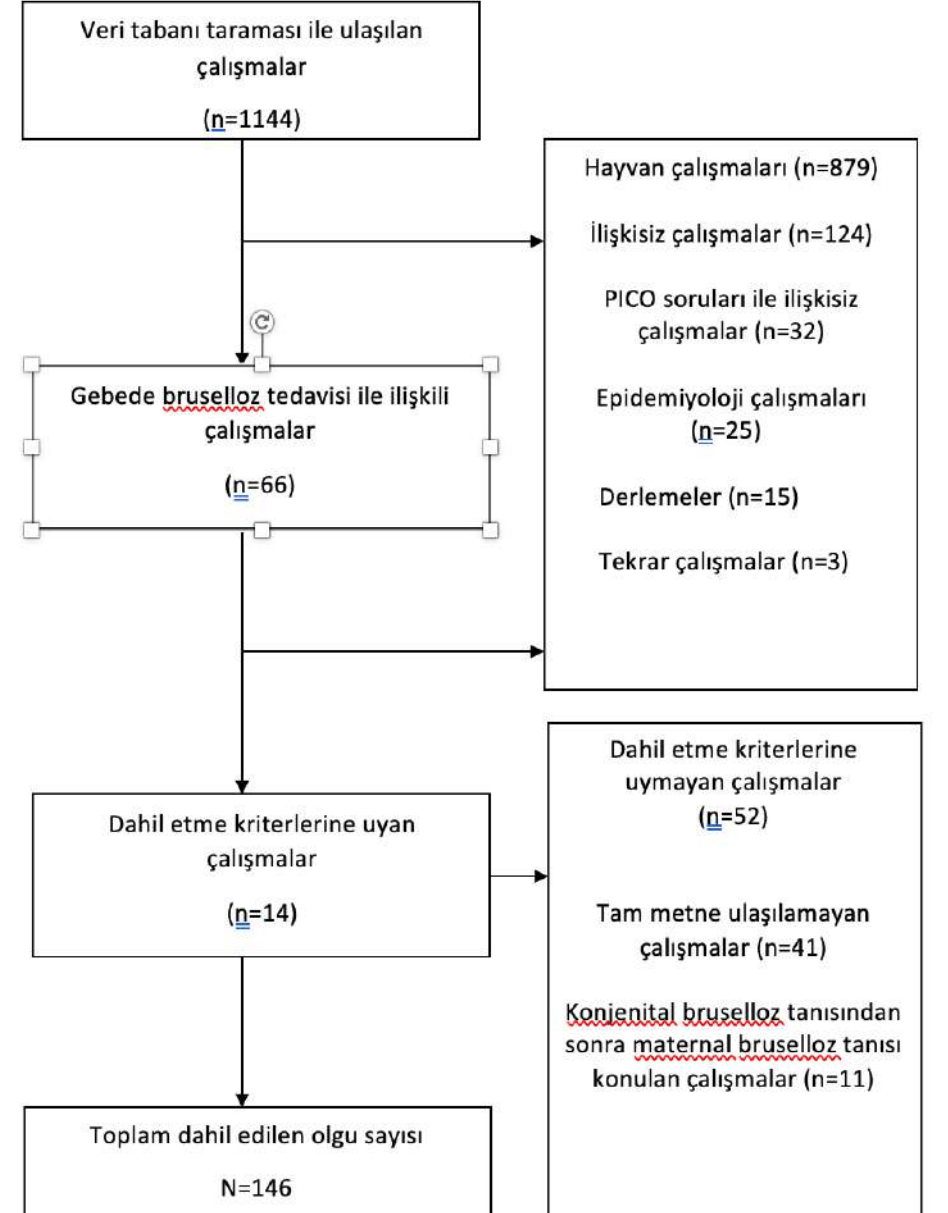
## Gebede bruselloz tedavisi



Olgu ve olgu serilerinin değerlendirmesi  
sonucunda IPD meta-analiz gerçekleştirildi.

Toplam 146 olgu verisine ulaşıldı.

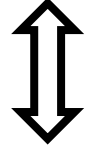
**Sonlanım:** Gebelik komplikasyonu gelişmesi



**10- Bruselloz tanisi konulmuş gebelerde rifampisin + seftriakson (CRO-RIF) tedavisi rifampisin + trimetoprim-sulfametaksazol (RIF-SXT) tedavisine göre daha etkili midir?**

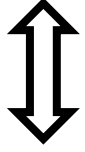
	<b>Gebelik komplikasyonu gelişen hastalar (n=58)</b>	<b>Gebelik komplikasyonu gelişmeyen hastalar (n=88)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş, ortanca(min-maks)	28(18-50)	28(17-41)	0,792
Gebelik haftası, ortanca(min-maks)	16(4-34)	21(2-37)	<b>0,029</b>
Semptom süresi, ortanca(min-maks)	2(1-13)	3(1-53)	0,581
STA titresi, ortanca(min-maks)	320(40-2560)	320(40-1280)	0,179
STA titresi >640, n(%)	9(17)	8(9,6)	0,207
Tedavi rejimleri, n(%)			0,375
TMP-SMX+Rif	24(41,4)	43(48,9)	
CRO+Rif	34(58,6)	45(51,1)	
Yineleme	2(3,4)	1(1,1)	0,563

**Öneri: Gebe bruselloz vakalarının tedavisinde rifampisin + trimetoprim-sulfametaksazol veya rifampisin + seftriakson kombinasyonlarından birinin kullanılması önerilir. Birinci ve üçüncü trimesterde rifampisin + seftriakson kombinasyonunun tercih edilmesi önerilir (*Çok düşük kanıt düzeyi, Zayıf öneri*).**



**Öneri gerekçesi:** TMP-SMX+Rif ve CRO+Rif kombinasyonlarının gebelik komplikasyonu gelişimi açısından **benzer etkinlikte** olup gebe bruselloz vakalarında kullanılabilir. **TMP-SMX'ün birinci trimesterde teratojenite, üçüncü trimesterde ise kernikterus riski** nedeni ile kullanımına dikkat edilmeli, bu dönemlerde alternatif olarak seftriakson ve rifampisin kombinasyonunu tercih edilebilir.

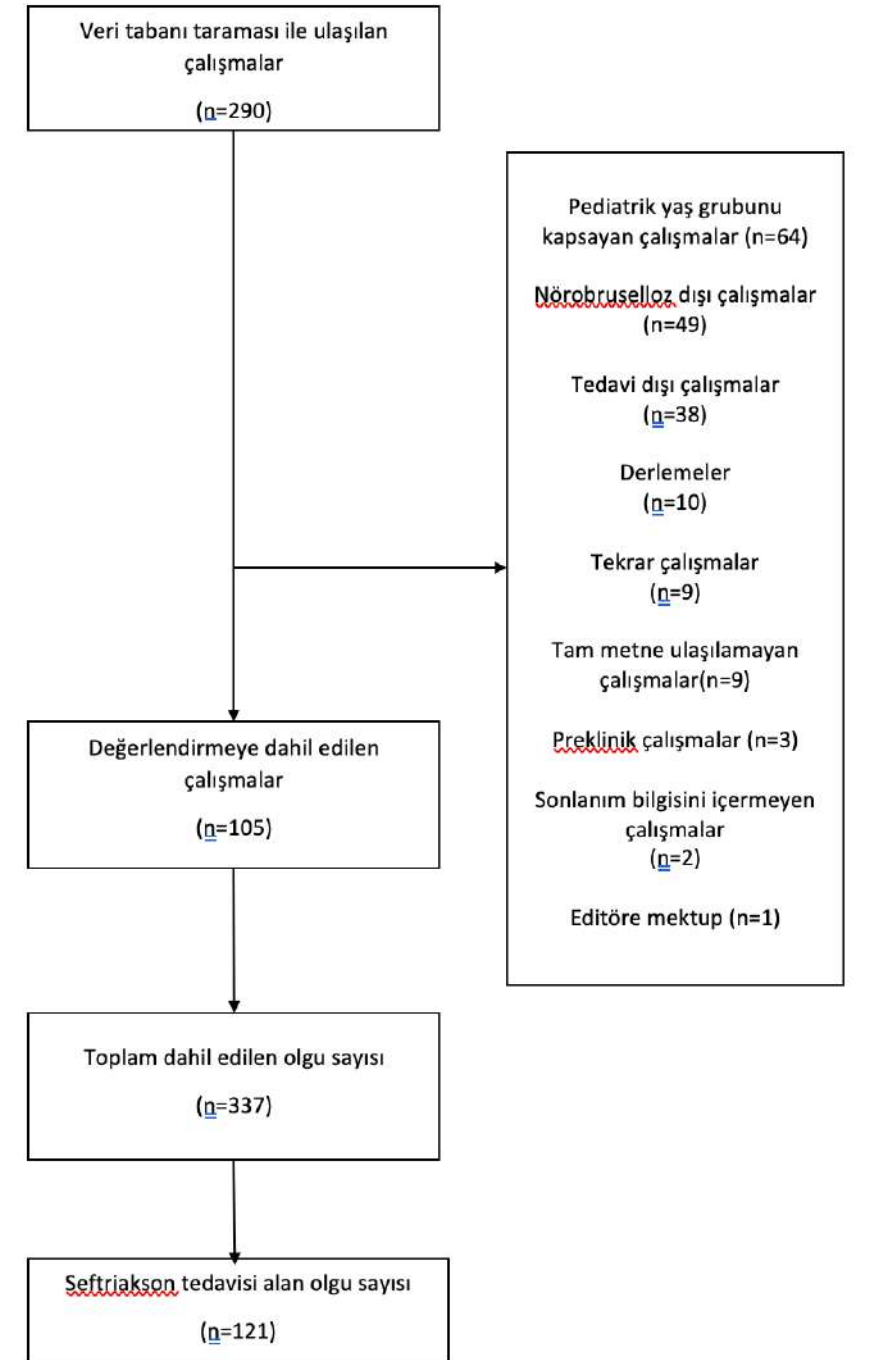
## Nörobruselloz tedavisi



Olgu ve olgu serilerinin değerlendirilmesi sonucunda IPD meta-analiz gerçekleştirildi.

Toplam 121 olgu verisi meta-analize dahil edildi.

**Sonlanım:** Klinik iyileşme



# 11- Nörobruselloz tedavisinde seftriakson içeren kombinasyon rejimi, seftriakson içermeyen rejime göre daha etkili midir?

Ek Tablo 22. IPD Meta-analize dahil edilen 121 nörobrusellozlu olgunun iyileşen ve iyileşmeyenlerin karşılaştırılması.

	Toplam n=121 (%)	İyileşme var n=70 (%)	İyileşme yok n=51 (%)	p
Yaş ortalaması (sd) Min-max	38.8 (sd:14.4) (17-71)	37 (sd: 14.6)	41 (sd: 13.9)	0.128
Yaş >30	88 (68)	47 (61)	41(79)	0.033
Cinsiyet				
Kadınlar	47 (38)	27 (38)	20 (38)	0.961
Erkekler	74 (62)	44 (62)	32 (62)	
Seftiakson eklenmesi	63 (48)	52 (68)	11 (21)	<0.001
Tedavi süresi (ay)	4.9 (sd:3.4)	5.4 (sd:3.7)	4.2 (sd:2.8)	0.074
Tedavi süresi > 6 ay	60 (47)	42 (55)	18 (35)	0.026

Ek Tablo 23. IPD Meta-analize dahil edilen 121 nörobrusellozlu olguda klinik iyileşmeye etki eden faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi.

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	Güven aralığı	P	OR	Güven aralığı	p
Yas >30	0.42	0.18-0.94	0.035	0.35	0.14-0.89	0.027
Seftriakson eklenmesi	7.75	3.41-17.58	<0.001	7.48	3.19-17.53	<0.001
6 aydan fazla süren tedavi	2.26	1.09-4.68	0.027	1.78	0.78-4.09	0.168



**Öneri:** Nörobruselloz tedavisinde standard tedaviye seftriakson eklenmesi önerilir (*Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri*).



**Önerinin gerekçesi:** Nörobrusellozda doksisisiklin ve rifampisin tedavisine seftriakson eklenmesi ile tedavi başarısı artmaktadır.

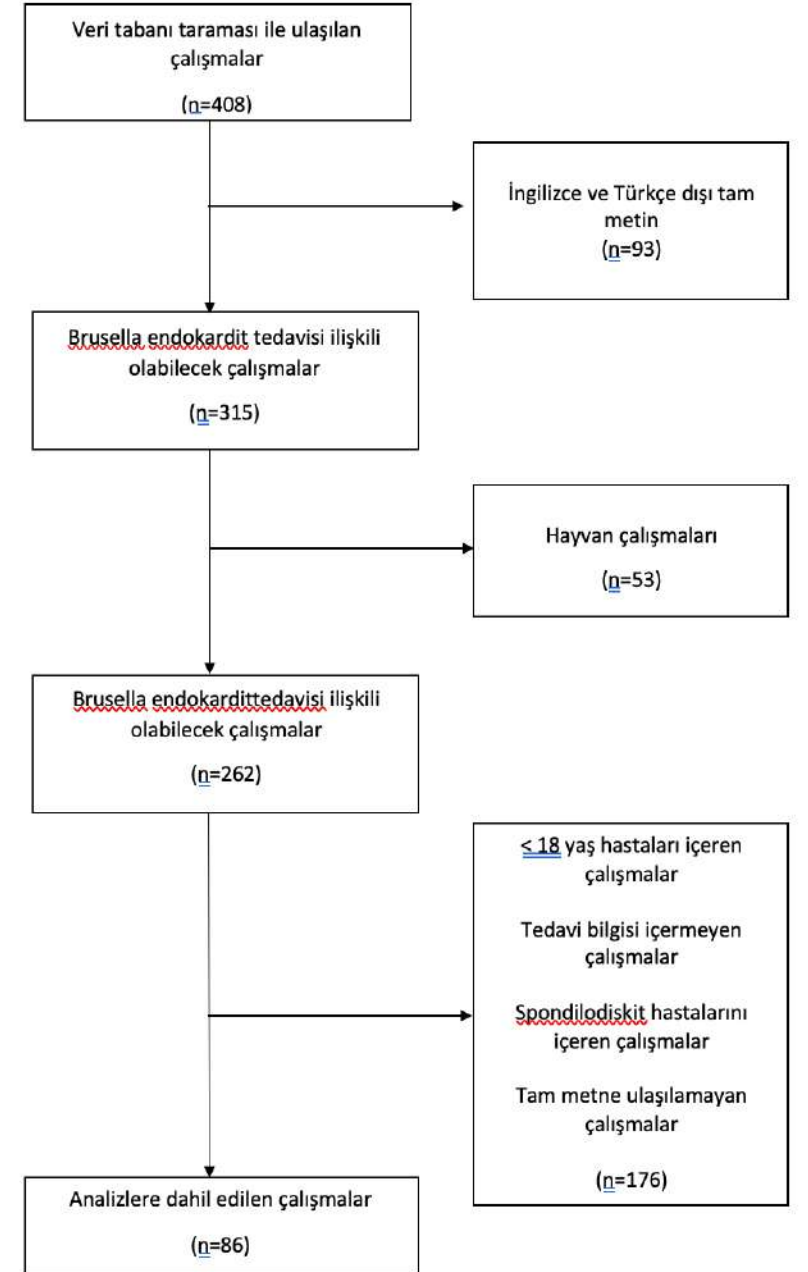
## Brusella endokarditinde prognoz ve tedavi



Olgu ve olgu serilerinin değerlendirmesi sonucunda IPD meta-analiz gerçekleştirildi.

Toplam 86 alıřma ve 273 olgu verisi meta-analize dahil edildi.

**Sonlanım: Ölüm** ve ölüm dışı istenilmeyen olay (yineleme, yeniden hastane yatış, yeniden cerrahi, istenmeyen ilaç etkileri)



Ek Tablo 27. IPD Meta-analiz çalışmasına dahil edilmiş 273 *Brucella* spp. endokarditi olgusunda çok değişkenli analizde belirlenmiş **mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörleri**

Değişken	p	OR	% 95 Güven Aralığı
<b>Yaş</b>	0.006	<b>0.941</b>	0.902 - 0.983
<b>Erkek cinsiyet</b>	0.047	<b>6.002</b>	1.021 - 35.276
<b>Başvuruda Wright STA titresi &gt;1280</b>	0.003	<b>7.009</b>	1.965 - 24.997
<b>Kalp yetmezliği gelişmesi</b>	<0.001	<b>15.400</b>	3.991 - 59.431
<b>Aminoglikozid içersen kombinasyonlar</b>	0.024	<b>0.250</b>	0.075 - 0.831
<b>Endokardit nedeniyle kalp cerrahisi yapılması</b>	<0.001	<b>0.068</b>	0.019 - 0.237

**Ek Tablo 28. IPD Meta-analiz çalışmasına dahil edilmiş 273 *Brucella* spp. endokarditi olgusunda çok değişkenli analizde belirlenmiş, ölüm dışı istenmeyen sonuçlara (yineleme veya istenmeyen ilaç etkileri veya yeniden hastane yatışı veya hastane yatışında postoperatif komplikasyonlar veya 1 yıl içinde yeniden ameliyat edilme etki eden bağımsız risk faktörleri**

Değişken	P	OR	<u>%95</u> Güven Aralığı
<b>Perivalvuler apse Varlığı</b>	0.014	<b>3.634</b>	1298 – 10.176
Başvuruda STA titresi >1280	0.093	2.244	0.875 – 5.756
<b>DOX içeren kombinasyonlar</b>	0.041	<b>0.192</b>	<u>0.039</u> -0.,938
<b>Aminoglikozid içermeyen kombinasyonlar</b>	0.036	<b>2.848</b>	1.069- 7.583

**12- *Brucella* spp. endokarditinde tanı anındaki STA testi titresi olumsuz sonuçları gösterir mi?**

**Öneri:** *Brucella* spp. endokarditi olan hastalarda, tanı anındaki Wright STA testi titresinin 1/1280'in üzerinde olması ölüm riskinin yüksek olabileceğini öngörmek açısından kullanılabilir (**Düşük kanıt düzeyi, Zayıf öneri**).



STA <1280 vs. STA >1280 ölüm

% 8.6 vs. % 17 (**1000 hastada 84 daha az ölüm**)

% 12.1 vs.% 28.2 (**1000 hastada 161 daha az ölüm dışı istenmeyen olay**)

**Önerinin Gerekçesi:** Başvuru anındaki Wright STA testi titresinin düşük olması, ölümü ön görebilmek için yeterli değildir. Bu nedenle, *Brucella* spp.'ye bağlı endokardit tanısında STA testi titresinin prognostik değerlendirilmede kullanılabileceği düşünülmemiştir.

**13- *Brucella* spp. endokarditinde, üçlü antimikrobik tedavi rejimleri, ikili antimikrobik tedavi rejimlerinden daha üstün müdür?**

**Öneri:** *Brucella* spp. endokarditi olgularının tedavisinde 3'lü antimikrobik tedavi rejimleri önerilir

**(Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri).**



**2'li vs. 3'lü tedavi mortalite karşılaştırması**

**%13.5 vs. %11.4 (1000 hastada 21 daha fazla ölüm)**

**%20.4 vs. % 9.7 ( 1000 hastada 107 daha az ölüm dışı istenmeyen olay)**

**Önerinin Gerekçesi:** Brusellozun tek ölümcül şekli

ölüm dışı diğer istenmeyen sonlanımları azaltabileceği

istenmeyen sonlanımların 3'lü tedavi alan grupta daha az görüldüğü için, endokardit olgularında

da 3'lü antimikrobik tedavi kombinasyonlarının kullanımı önerilmiştir.

**14- *Brucella* spp. endokarditinde aminoglikozid içeren ve içermeyen tedaviler arasında olumsuz sonuçlar açısından fark var mıdır?**

**Öneri: *Brucella* spp. endokarditlerinde aminoglikozid içeren rejimlerle tedavi önerilir, ancak aminoglikozid verilen hastalarda, nefrotoksisite yönünden yakın izlem yapılmalı, ek nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır (*Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri*).**



**Önerinin gerekçesi:** Mevcut veriler, aminoglikozid kullanımının mortaliteyi azaltırken, başta istenmeyen ilaç etkileri olmak üzere istenmeyen olayları düşündürmektedir.

AG alan vs. AG almayanlarda istenmeyen etki

%8.19 vs. %16.1 ( **1000 hastada 68 daha az ölüm**)

%19.7 vs. %5.1 ( **1000 hastada 146 daha fazla istenilmeyen olay**)

**15- *Brucella* spp. endokarditi olan hastalarda kapak cerrahisi uygulamasının olumsuz sonuçları azaltmada etkisi var midir?**

**Öneri:** *Brucella* spp. endokarditi tanısı konulan hastalarda, “İnfektif endokardit” ekibi tarafından acil veya elektif kapak cerrahisi indikasyonları dikkatle değerlendirilerek, **uygun bulunan hastalarda cerrahinin yapılması önerilir (Düşük kanıt düzeyi, Güçlü öneri).**



Cerrahi yapılan vs. yapılmayan İE’lerde mortalite

% 5.4 vs. %25.4 **(1000 hastada 201 daha az ölüm)**

**Önerinin Gerekçesi** IPD meta-analiz çalışmasında ameliyatı yapılanlarda mortalitenin belirgin olarak **mortaliteyi belirgin olarak azaltan önemli bir faktör olduğu** görülmüştür.



**16- *Brucella* spp. endokarditinde  $\leq 3$  aylık antimikrobiyal tedaviler ile  $>3$  aylık tedaviler arasında olumsuz sonuçlar açısından fark var mıdır?**



**Öneri:** *Brucella* spp. endokarditi olgularının IPD meta-analizinde, ölen hastaların hemen hepsinin ilk 3 ayda ölmüş olduğu görülmüştür. Bu nedenle tedavi süresinin ölüm üzerine etkisi belirlenememiştir. **Bilgi boşluğu nedeniyle öneri yapılamaz.**

## Brusella spondilodiskit tedavi

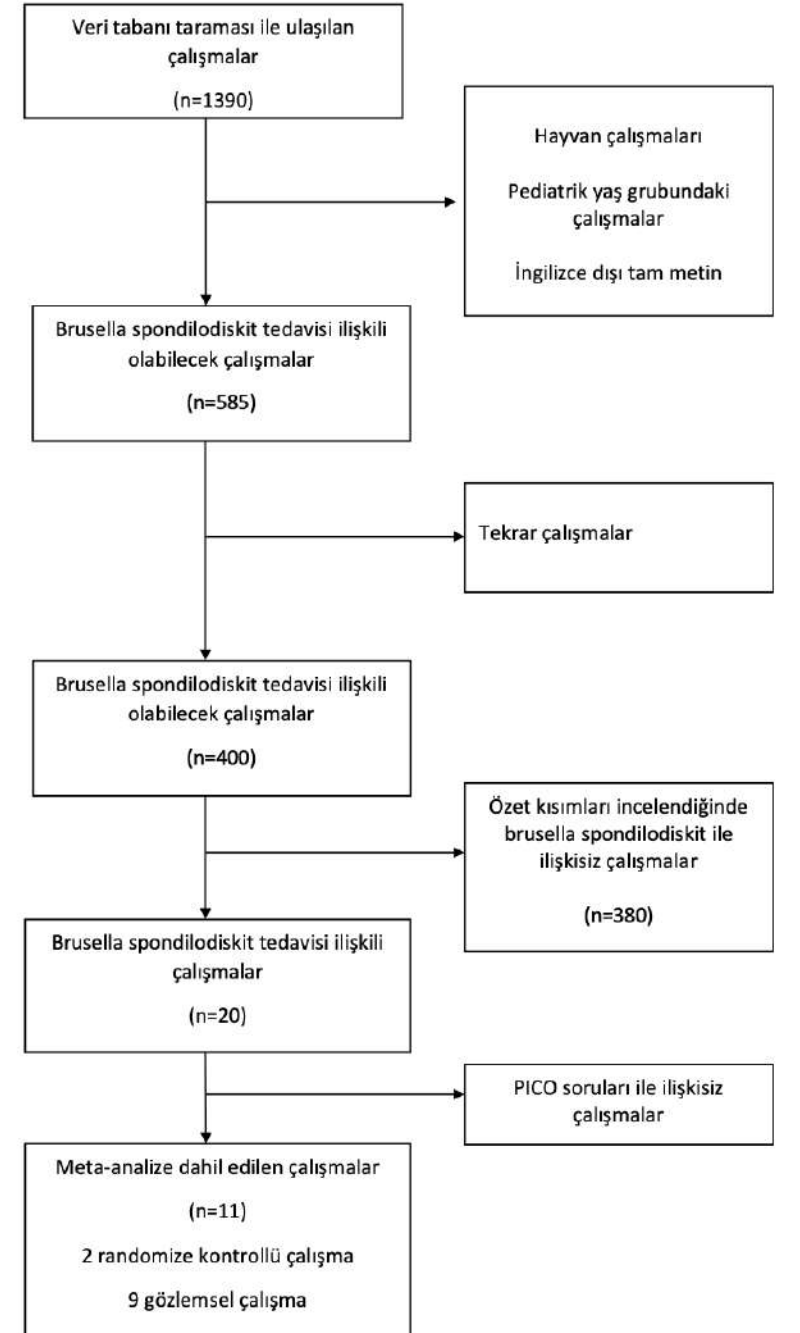


2 randomize kontrollü, 9 gözlemsel çalışmanın meta-analizi

**Sonlanım:** Tedavi başarısızlığı, Yineleme

**Yanlılık değerlendirmesi:** Cochrane Bias Risk assessment tool ve Newcastle-Ottawa Scale ile değerlendirildi

**Kanıtların kalitesi:** GRADE önerilerine göre değerlendirildi.

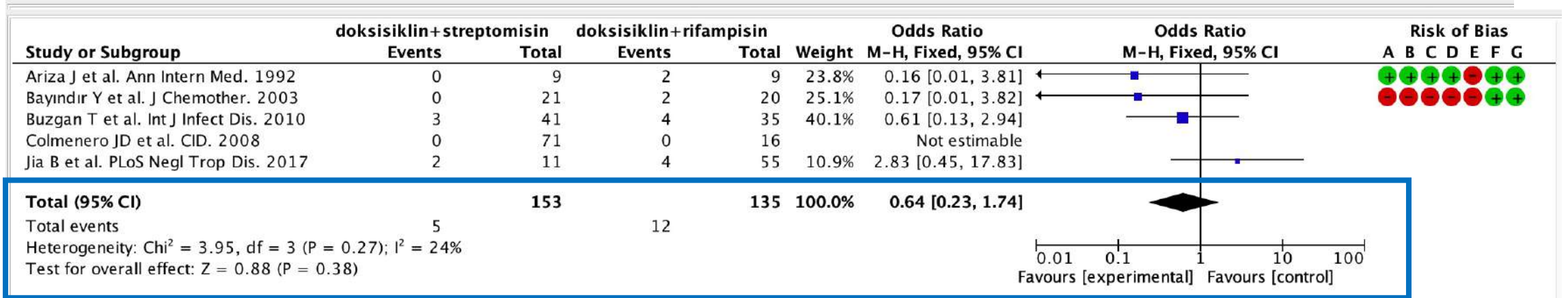


# 17- Brucella spp. spondilodiskiti tedavisinde doksisisiklin + streptomisin rejimi, doksisisiklin + rifampisin rejimine üstün müdür?

2 RKÇ, 4 gözlemsel çalışma, n=382

Yineleme

Yüksek yanlılık riski



## Risk of bias legend

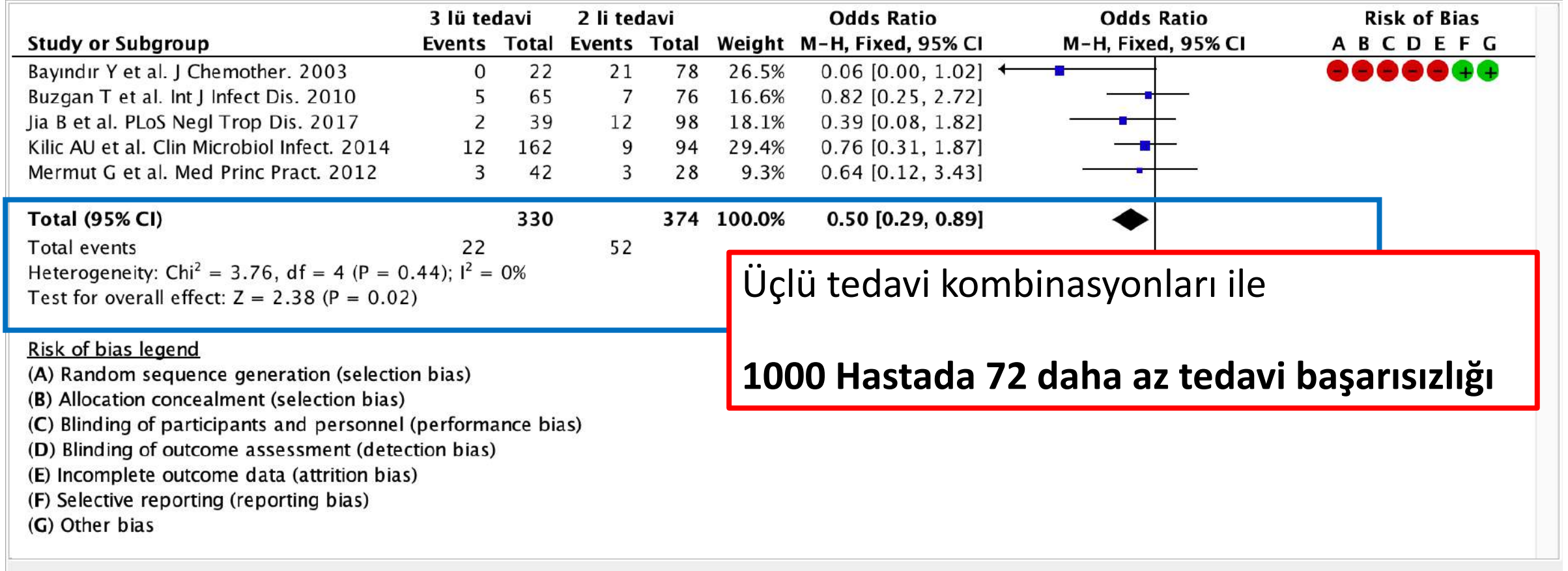
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Öneri:** *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde antimikrobiyal tedavi rejimi konusunda **bilgi boşluğu vardır.** Akut bruselloz tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde **streptomisin içeren rejimin daha etkili bulunmuş olması nedeniyle, ek olarak rehber grubunda yer alan uzmanların da uzlaşısıyla, *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde de doksiklin + streptomisin rejimine öncelik verilmesi önerilmiştir.**



**Önerinin gerekçesi:** Çalışmalarda relaps tanımları belirsiz, relaps takip süreleri değişkendir. Spondilodiskitlere ait alt grup içeren çalışmalar değerlendirmeye alınmakla birlikte bu çalışmalar brusella spondilodiskiti için tasarlanmış çalışmalar değildir. ***Brucella* spp. spondilodiskitinde çalışmaların kalitesinin yetersiz olduğu görülmüştür.**

# 18- *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde üçlü antimikrobiyal kombinasyon rejimleri, ikili kombinasyon rejimlerinden üstün müdür?



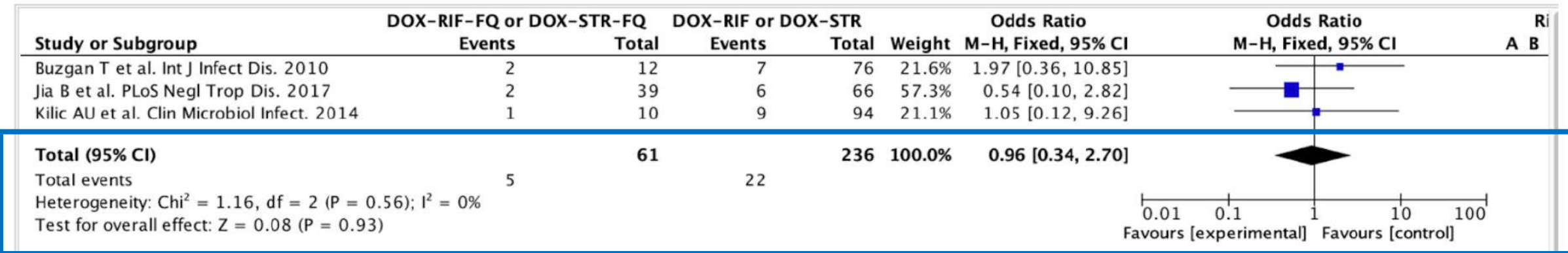
**Öneri:** *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde 3 antimikrobiyal içeren kombinasyon tedavisi önerilir. **(Çok düşük kanıt düzeyi, Zayıf öneri).**



**Önerinin gerekçesi:** *Brucella* spp. spondilodiskiti olan hastalarda tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, 3'lü antimikrobiyal kombinasyonların, 2'li kombinasyonlardan **daha başarılı olduğu görülmüştür.**

# 19- *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde kinolon içeren tedavi rejimleri içermeyen rejimlere üstün müdür?

**Fig 9b. Forest plot:** Comparison of regimens with DOX-RIF or DOX-STR and DOX-RIF-FQ or DOX-STR-FQ in treatment of brucella spondylodiscitis for treatment failure



### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

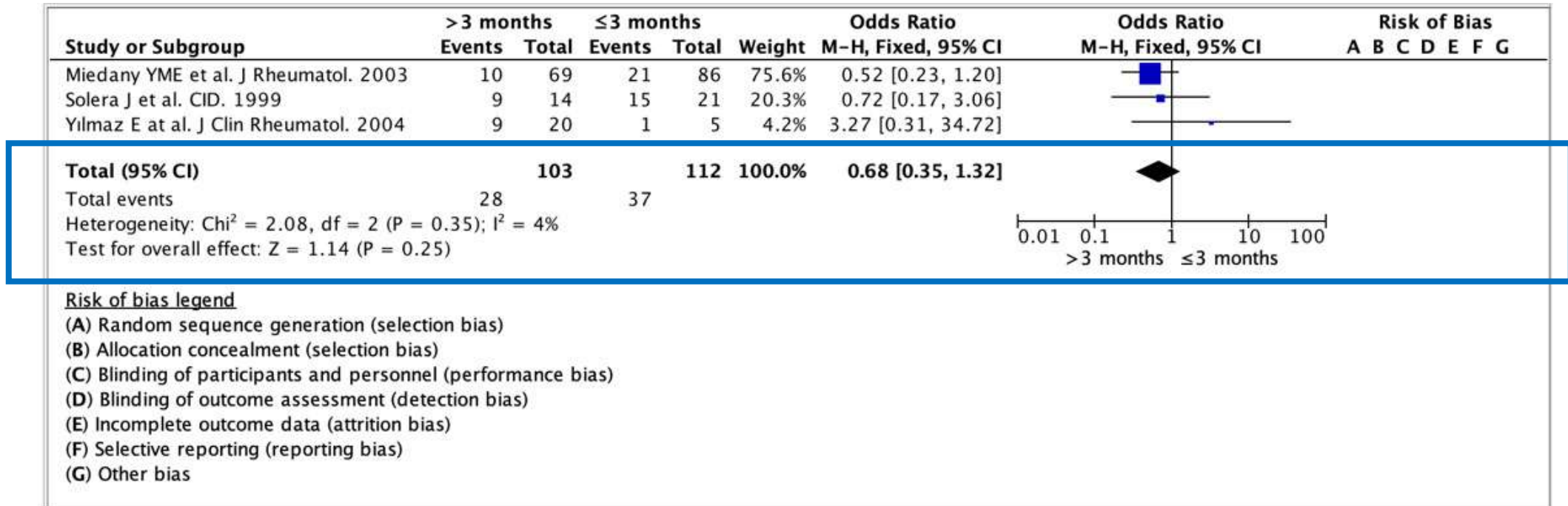
**Öneri: *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde kinolon içeren kombinasyonların kullanımı konusunda bilgi boşluğu vardır.** Kinolonların ilk seçenek ilaçların (doksisisiklin, rifampisin, gentamisin, streptomisin) yan etki, ilaç etkileşimi gibi herhangi bir nedenle kullanılmadığı durumlarda düşünülmesi önerilir.



**Önerinin gerekçesi:** Kinolonların *Brucella* spp. ilişkili spondilodiskit tedavisinde etkinliğine dair **yeterli kanıt yoktur.** Çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür. Kinolonların olası yan etki risklerinin yüksek olması nedeniyle diğer bruselloz tedavi ajanlarının kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak kullanımları düşünülmelidir.



## 20- *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinde 3 aydan daha uzun tedavi 3 aydan daha kısa tedavilerden üstün müdür?



**Öneri: *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinin süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda bilgi boşluğu vardır.** Rehber grubunda yer alan uzmanlar tarafından, *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisinin en az 3 ay uygulanması, tedavi sonunda klinik ve radyolojik olarak hasta bazında değerlendirme yapılarak gerekmesi halinde sürenin uzatılması önerilir.



**Önerinin gerekçesi:***Brucella* spp. spondilodiskiti olan hastalarda 3 aydan uzun süren antimikrobiyal tedavi rejimlerini, 3 aydan az süren tedavilerle karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, var olan çalışmaların kanıt düzeylerinin, kalitesinin yetersiz olduğu görülmüştür. Karşılaştırma kolları arasında tedavi rejimleri standart değildir.

7 çok düşük kanıt düzeyi ile öneri

8 düşük kanıt düzeyi ile öneri

1 orta kanıt düzeyi ile öneri

4 öneri yapılamadı

12 güçlü öneri

4 zayıf öneri

4 öneri yapılamadı

### 1. İlk güvenilirlik seviyesinin belirlenmesi

1. Kanıtların kalitesinin derecelendirilmesi	Çalışma Tasarımı	Etkinin tahmin edilmesinde ilk güvenilirlik
	Randomize Çalışma	Yüksek güvenilirlik
	Gözlemsel Çalışmalar	Düşük güvenilirlik

### 2. Güvenilirlik seviyesini düşürme veya artırma

#### Güvenilirliği düşürme veya artırma nedenleri

##### Şu durumlarda düşürülür

Yanıluluk Riski  
Tutarsızlık  
Dolaylılık  
Belirsizlik  
Yayımlanma yanlılığı

##### Şu durumlarda artırılır

Büyük etki  
Doz yanıtı  
Tüm olası karıştırıcı&yanıluluk

- Gösterilmiş bir etkiyi azaltıyorsa
- Etki gözlenmemişse sahte bir etkiyi işaret ediyorsa

### 3. Güvenilirlik değerlendirmesinin son aşaması

#### Bu değerlendirmeler sonunda etki tahminine olan güven

Yüksek ⊕⊕⊕⊕

Orta ⊕⊕⊕⊖

Düşük ⊕⊕⊖⊖

Çok düşük ⊕⊖⊖⊖

### 2. Önerilerin Gücünün Belirlenmesi



### 3. Önerilerin Gücünün Anlamı

#### Güçlü

- ❖ Popülasyon: Bu durumda olanların çoğu önerilen hareket tarzını isterken, sadece küçük bir grup istemeyecektir.
- ❖ Sağlık Çalışanları: Çoğu kişi bu önerilere göre yönetilmeli.
- ❖ Politika Yapanlar: Birçok durumda öneri bir politika olarak adapte edilebilir.

#### Zayıf

- ❖ Popülasyon: Bu durumda olanların büyük bölümü önerilen hareket tarzını isterken, bir çoğu istemeyecektir.
- ❖ Sağlık Çalışanları: İnsanlara, kendi değerleriyle uyumlu karar almaları konusunda yardımcı olmak üzere hazırlanmalı
- ❖ Politika Yapanlar: Önemli tartışmalar ve paydaşların dahil edilmesine gereksinim vardır.

- Yayın kalitesinin artırılması !
- Kanıta dayalı rehberleri beklemek yerine yapmaya çalışmak...