

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Kanıta Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Rehberi, 2023

The Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (KLİMİK)
Evidence-Based Guideline for the Diagnosis and Treatment of Brucellosis, 2023

EK DOKÜMANLAR

SUPPLEMENTARY APPENDIX

Şimşek-Yavuz S, Özger S, Benli A, et al. [The Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (KLİMİK) evidence-based guideline for the diagnosis and treatment of brucellosis, 2023]. Klimik Derg. 2023;36(2):86-123. Turkish. DOI:[10.36519/kd.2023.4576](https://doi.org/10.36519/kd.2023.4576)

Ek dokümanlarda verilen tablo ve şekiller, okuyuculara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi vermek için yazarlar tarafından sağlanmıştır.

The authors provide the tables and figures in the supplementary appendix to give readers detailed information about the study.

1) Literatür Tarama Stratejisi

Anahtar Kelimeler

- I. “brucel*” AND “diagnosis”, “brusel*” AND “tanı”
- II. “neurobrucellosis” AND “diagnosis”
- III. “Brucellosis” AND “treatment”, Brucell* AND “treatment”, “Brucell*” AND “streptomycin”, “Brucell*” AND “doxycycline”, “Brucell*” AND “rifampin”
- IV. “Brucellosis” AND “pregnancy”, “brucell*” AND “pregn*”, “brucell*” AND “matern*”, “Bruselloz” AND “gebe”, “bruselloz” AND “gebelik”, “bruselloz” AND “maternal”
- V. “Bruce*” AND “endocard*”, “Bruse*” AND “endokard*”
- VI. “osteoarticular brucell*”, “brucell* AND spondylitis”, “brucell* AND spondylodiscitis”, “brucell* AND vertebral osteomyelitis”, “brucell* AND arthritis”

Taranan Dizinler

PUBMED, Cochrane ve ULAKBİM TR Dizin veritabanları.

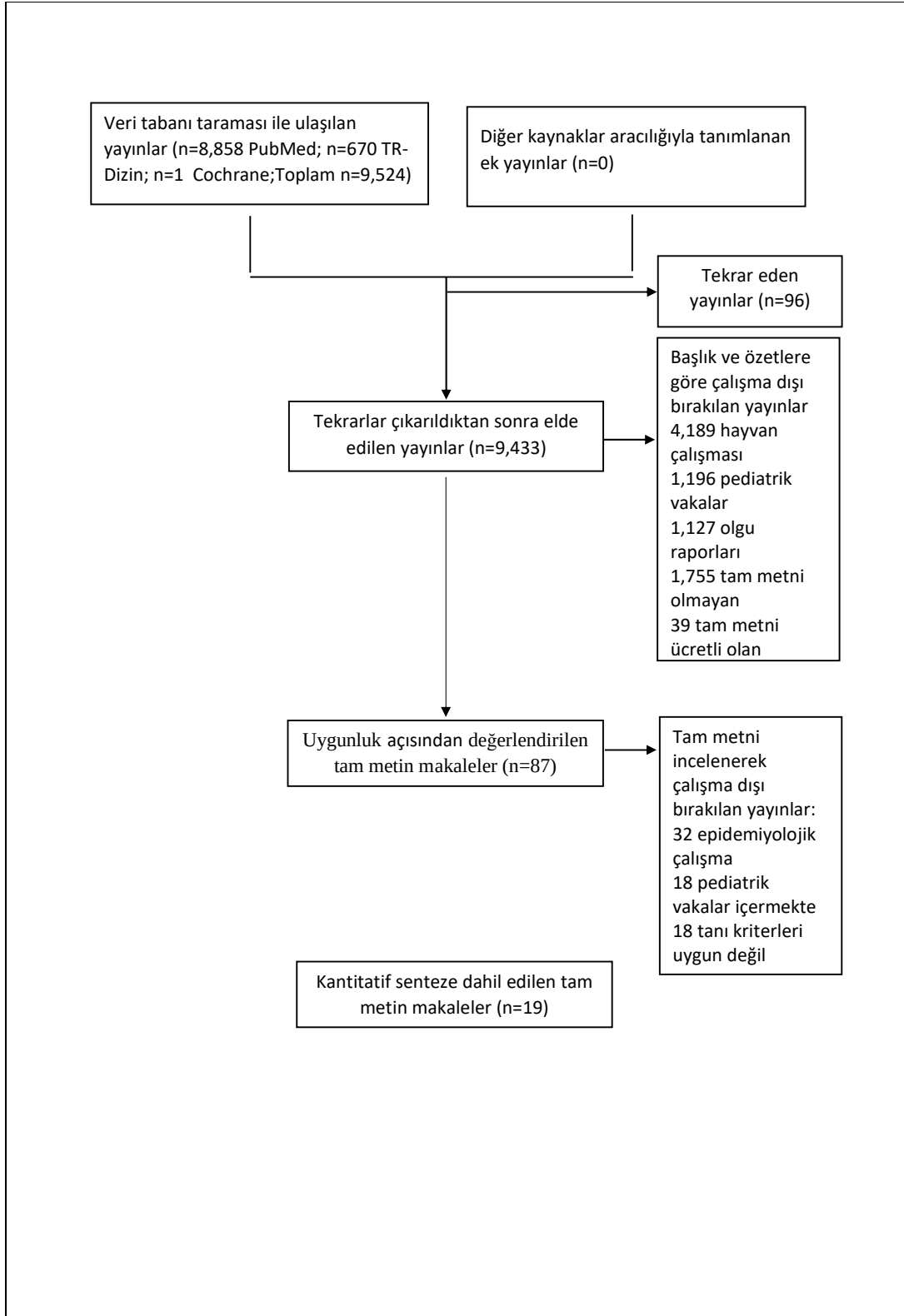
Dönem: 1960-Haziran 2022

Dahil Edilme Ölçütleri

- 1) Metnin tamamına ulaşma,
- 2) İngilizce ya da Türkçe metin,
- 3) 18 yaş ve üstü insan çalışmaları,
- 4) Çalışmanın yöntem bölümünde, brusella tanı ölçütlerinin aşağıdakilerden birini sağlayacak şekilde tanımlanmış olması;
 - Kültür pozitifliği ya da
 - Uyumlu klinik + standart tüp aglütinasyon (STA) testi >1/160 ya da
 - Uyumlu klinik + 2 hafta ara ile tekrarlanan STA testinde 4 katlık titre artışı olması.

2) PRISMA Akış Şemaları

2.1. Bruselloz Tanısı

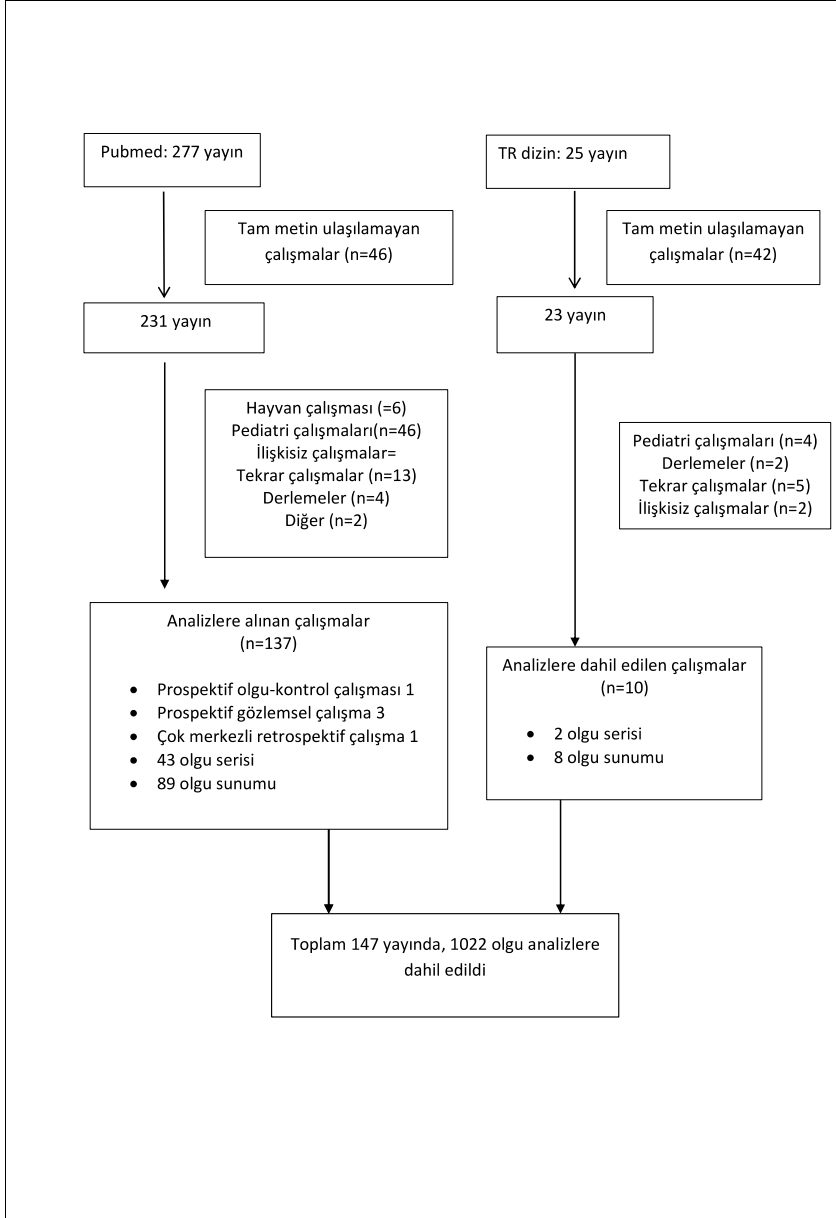


Şekil 1. Bruselloz Tanısıyla İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

2.2. Nörobruselloz Tanısı

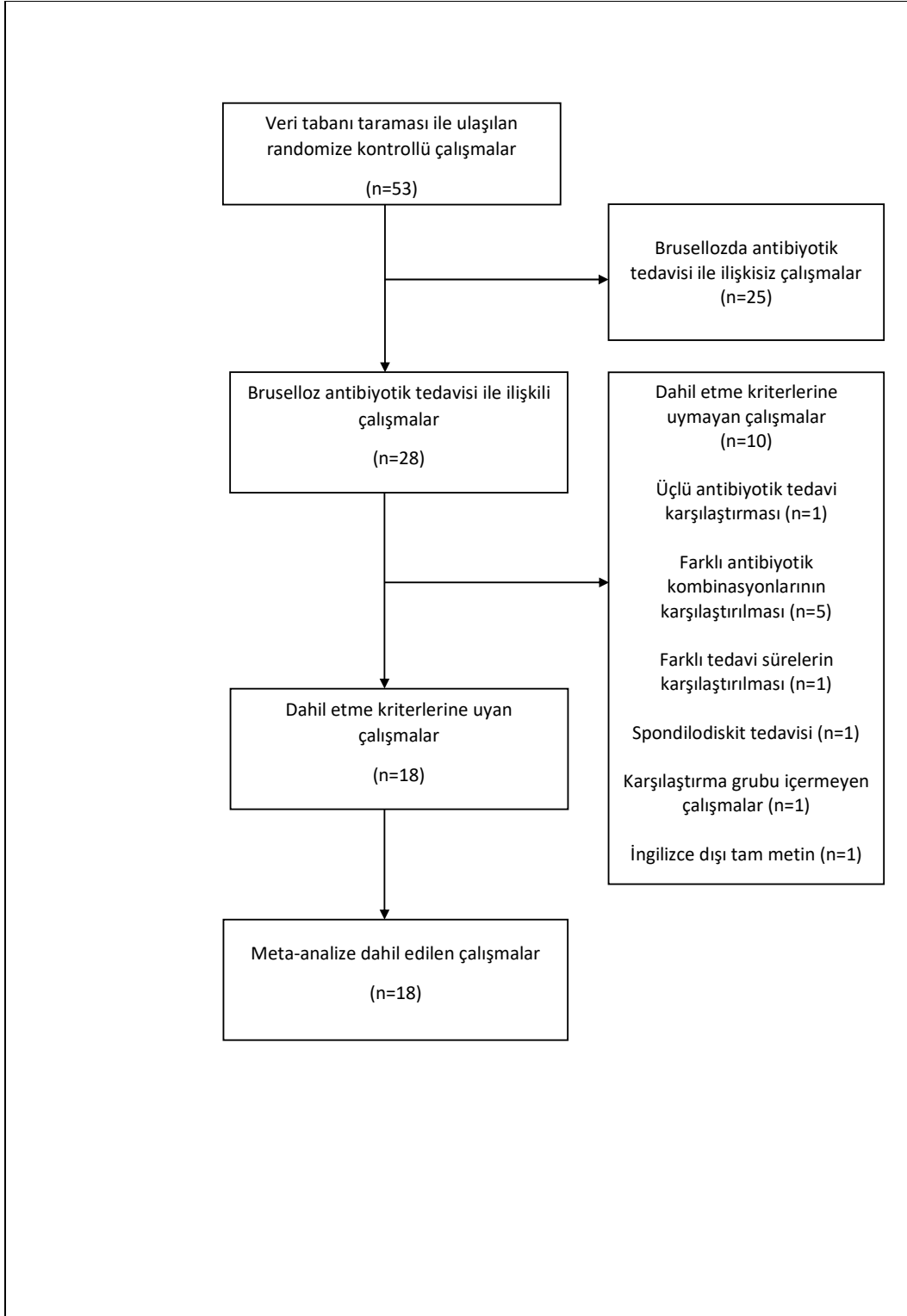
Laboratuvar tarafından doğrulanmış bruselloz tanısı olan hastada ($STA \geq 1:160$ veya kültür pozitifliği) aşağıdakilerden en az birinin varlığı nörobruselloz tanısı ölçütü olarak kabul edildi;

- Başka hastalık ile açıklanmayan nörolojik semptom ve bulgular (olası tanı),
- Uyumlu beyin-omurilik sıvısı (BOS) bulguları (pleositoz, biyokimyasal değişiklikler) (olası tanı),
- BOS kültür pozitifliği ve/veya BOS antikor pozitifliği (kesin tanı).



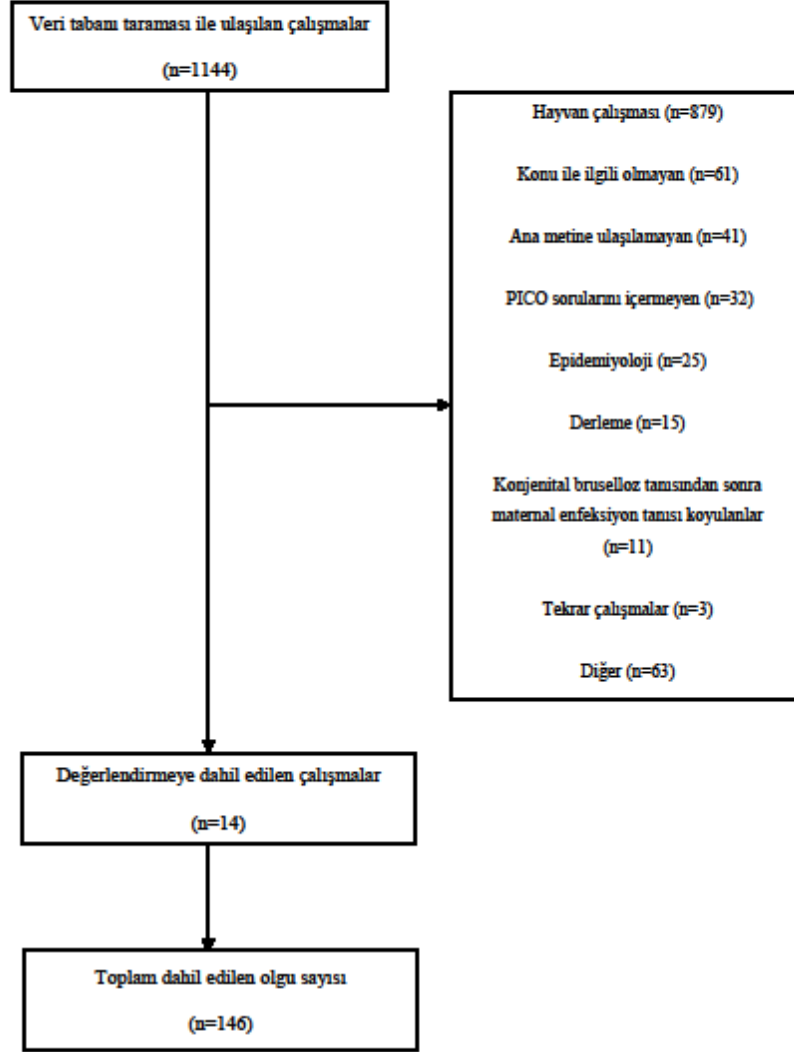
Şekil 2. Nörobruselloz Tanısıyla İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

2.3. Bruselloz Tedavisi



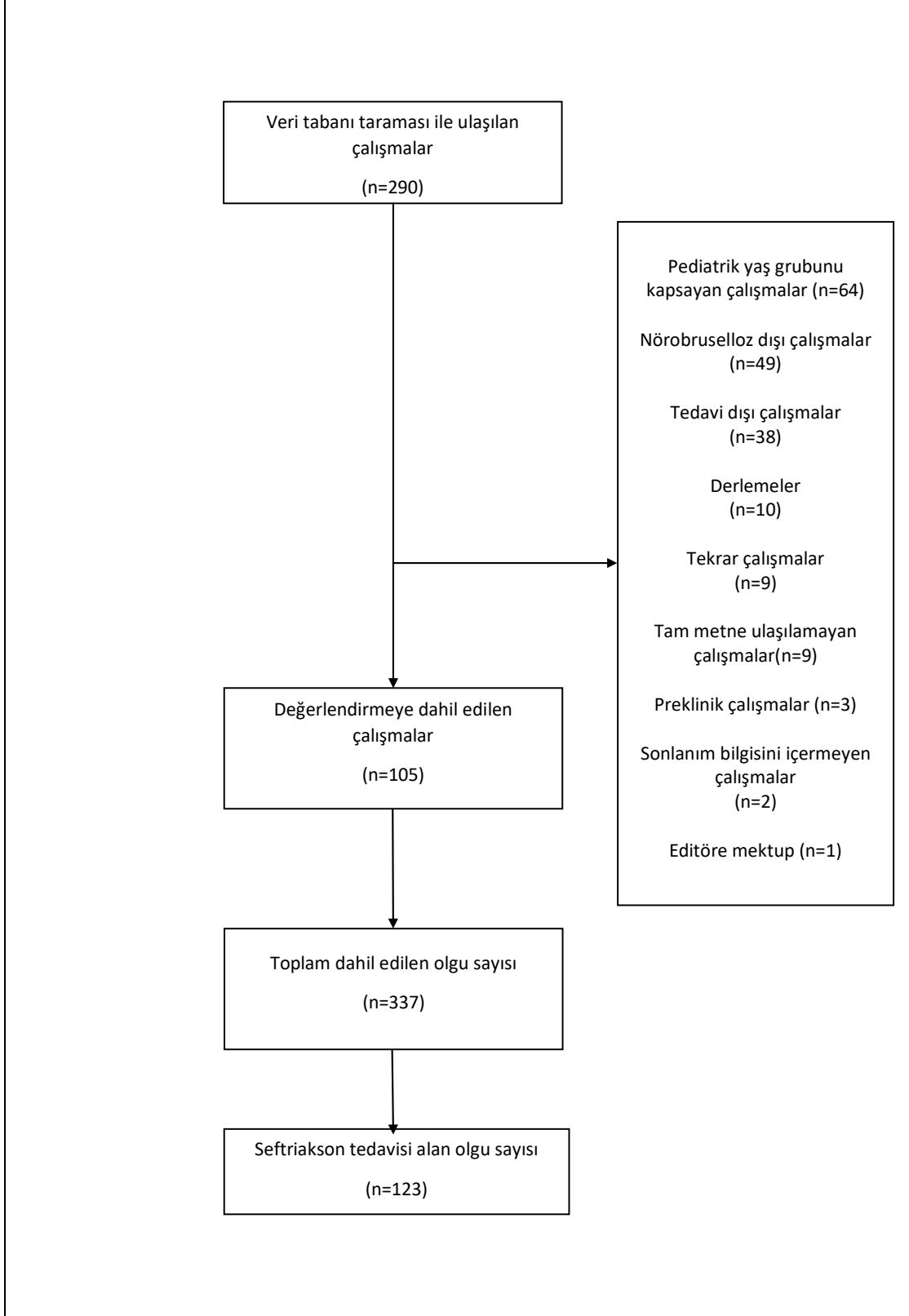
Şekil 3. Bruselloz Tedavisiyle İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

2.4. Gebede Bruselloz Tedavisi



Şekil 4. Gebede Bruselloz Tedavisiyle İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

2.5. Nörobruselloz Tedavisi

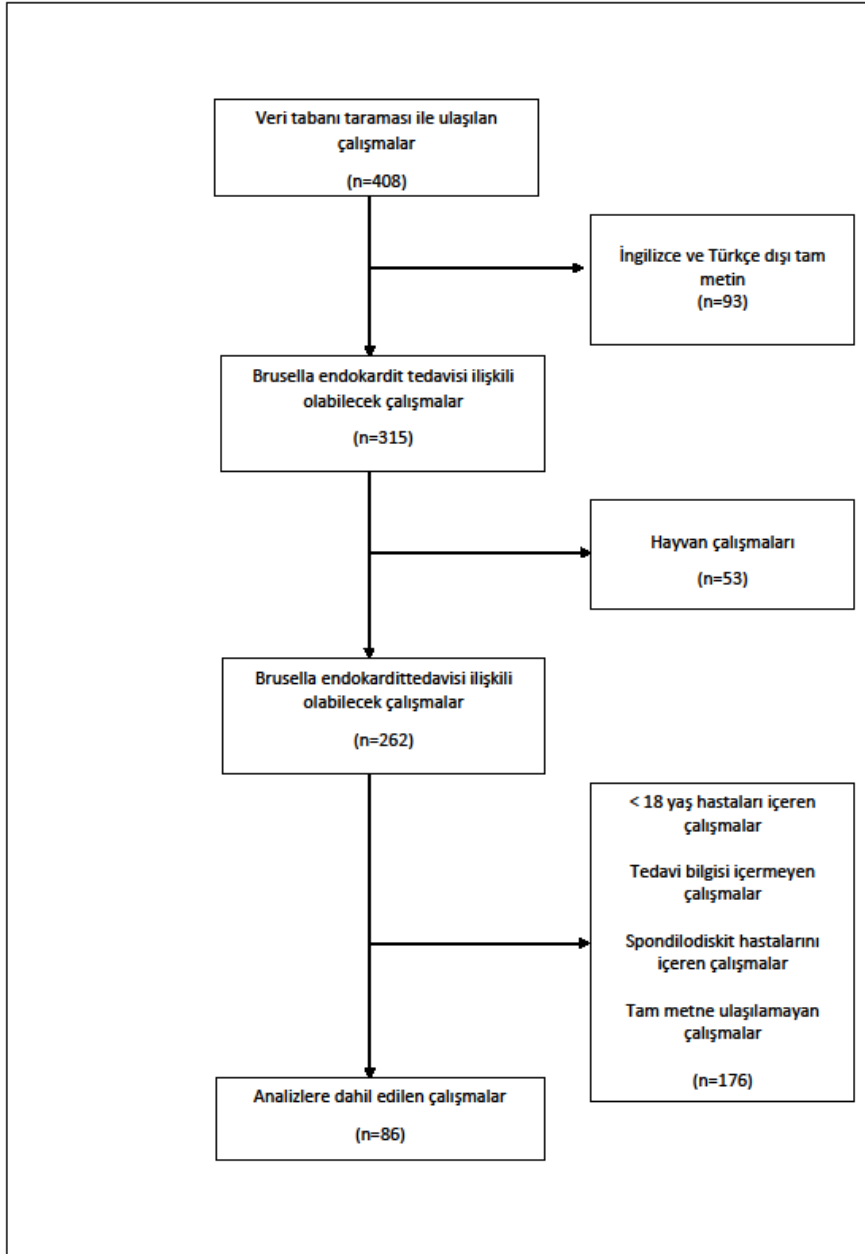


Şekil 5. Nörobruselloz Tedavisiyle İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

2.6. *Brucella* spp. Endokarditi Tedavisi

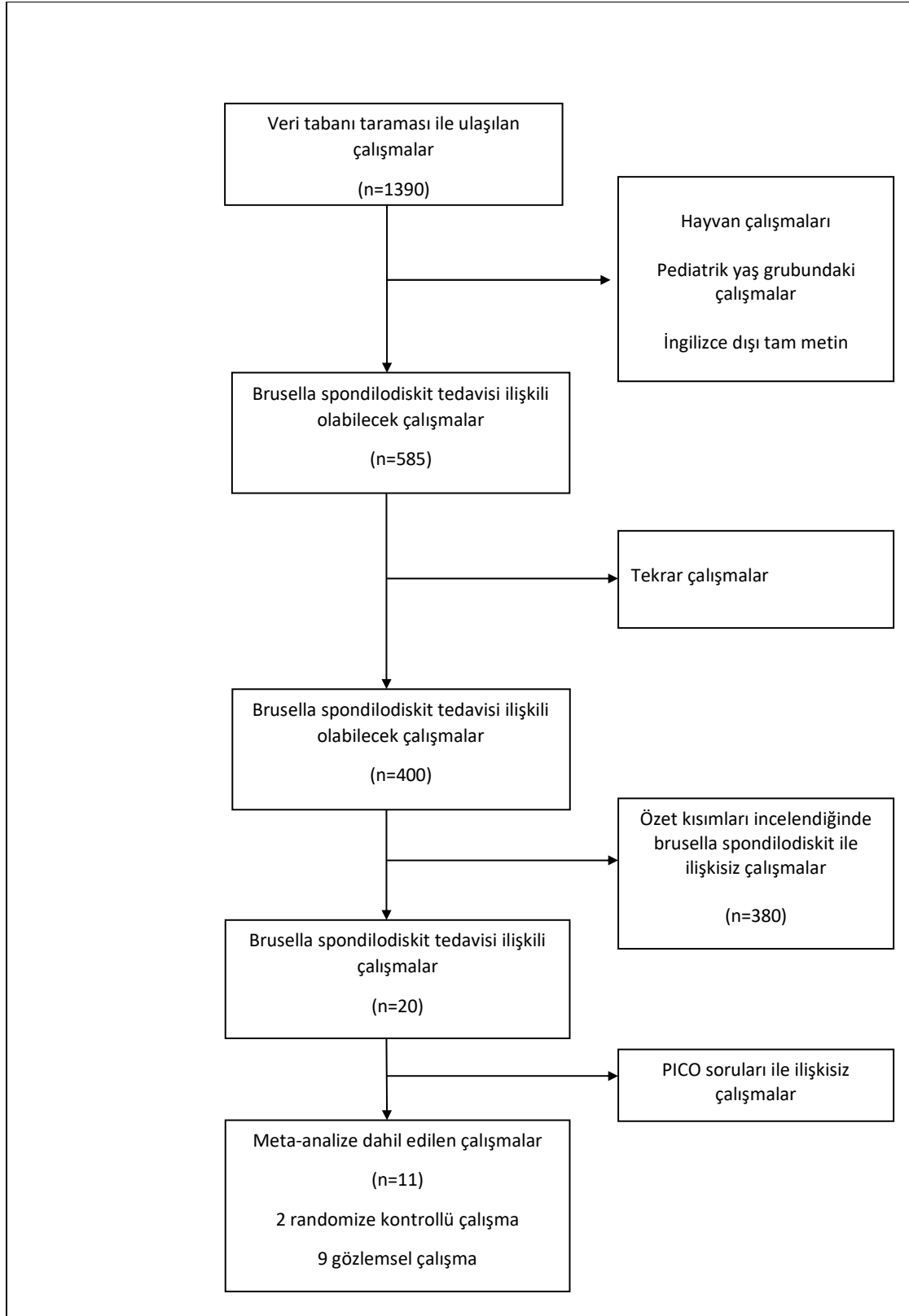
Brucella spp.'ye bağlı infektif endokardit tanısı için aşağıdaki ölçütler kabul edildi;

- Ameliyatla çıkarılan kalp kapağı veya diğer kardiyak dokularda *Brucella* spp. üremesi,
- Duke ölçütlerine göre kesin endokardit tanısı konulmuş bir hastada, kan kültürü ölçütünün *Brucella* spp. üremesi şeklinde veya minör mikrobiyolojik ölçütün Wright STA $\geq 1/160$ pozitif olması veya doku veya kanda PCR'la *Brucella* DNA pozitifliği şeklinde olması.



şekil 6. *Brucella* spp. Endokarditinin Tedavisiyle İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış şeması

2.7. *Brucella* spp. Spondilodiskiti Tedavisi



Şekil 7. *Brucella* spp. Spondilodiskiti Tedavisiyle İlgili PICO Soruları İçin Yayın Tarama Akış Şeması

3) PICO Sorularına Yanıt Vermek İçin Kullanılan Yayınların Özeti, Meta-Analiz Sonuçları, Bulguların Özeti, Kanıtların Değerlendirilmesi, Yanlılık Riski Tabloları ve Diğer Analiz Sonuçları

3.1. PICO 1-4 İçin Kullanılan Çalışmaların Özeti, Yanlılık Değerlendirmesi

Tablo 1. PICO 1-4 Soruları İçin Değerlendirilen Yayınların Özeti

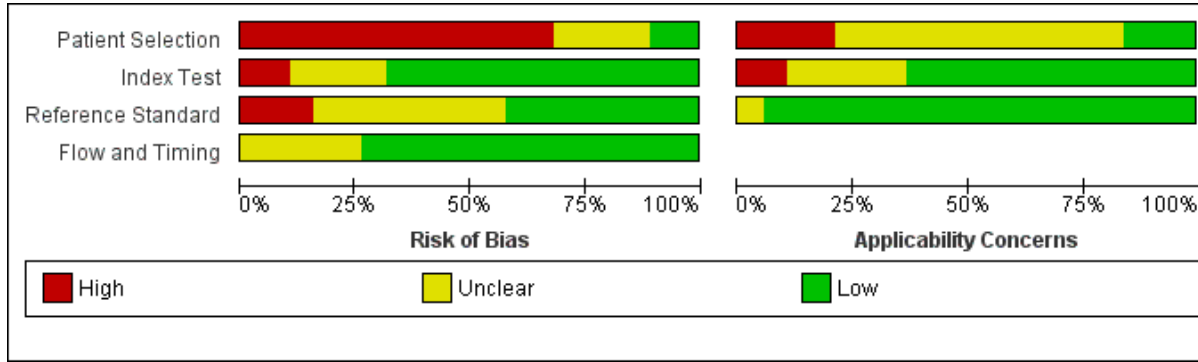
Yayınlar	Çalışma Tasarımı	Hasta Popülasyonu Özellikleri	Test Sonuçları		
Alvarez-Ojeda ve ark. (2015)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları veya bruselloz hastaları ile birlikte yaşayan kişiler (n=92) Kontrol grubu: Yok Referans test: Kan kültürü İndeks test: PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 6	-	-	PCR Duyarlılık %100 Özgüllük %80.23
Aly Reda ve ark. (2017)	Kesitsel analitik çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları (n=100) Kontrol grubu: yok Referans test: STA İndeks testler: Rose Bengal, ELISA, PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 95	Rose Bengal Duyarlılık %96 Özgüllük %100	ELISA IgG Duyarlılık %79 Özgüllük %80	PCR Duyarlılık %65 Özgüllük %40
Andriopoulos ve ark. (2015)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kültür pozitif akut bruselloz hastası (n=83) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=72) Referans test: Kan kültürü İndeks testler: Rose Bengal, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 65/72	Rose Bengal Duyarlılık %100 Özgüllük %88 STA Duyarlılık %100 Özgüllük %89	-	-
Arabacı ve Oldacay (2012)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: <3 aydır semptomatik + referans testlerden birinde pozitiflik olan erişkin hastalar (n=131) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=105) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks testler: ELISA, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 131/105	STA Duyarlılık %100 Özgüllük %99.04	ELISA IgM Duyarlılık %49.6 Özgüllük %100 ELISA IgG Duyarlılık %65.6 Özgüllük %99.0	-

				ELISA IgM+IgG Duyarlılık %34.3 Özgüllük %100	
Asaad ve Alqahtani. (2012)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: 180 akut, 110 subakut, 50 kronik hasta Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=110) Referans test: Kültür, STA İndeks testler: ELISA ve PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 50/110	-	ELISA IgM Duyarlılık %84 Özgüllük %99 ELISA IgG Duyarlılık %96 Özgüllük %99	PCR Duyarlılık %76 Özgüllük %100
Çeken ve ark. (2015)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kronik hastalığı olmayan ve başvuru öncesi antibiyotik alan hastaların dışlandığı bruselloz hastaları (n=35) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=20) Referans test: Kültür, STA İndeks testler: PCR, STA (kültür pozitif olanlarda) Analize dahil edilen örnek sayısı: 35/20	STA Duyarlılık %94 Özgüllük %100	-	PCR Duyarlılık %97 Özgüllük %100
Çifçi ve ark. (2005)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları (n=77) Kontrol grubu: Yok Referans test: Kan kültürü İndeks testler: Rose Bengal, ELISA Analize dahil edilen örnek sayısı: 35	Rose Bengal Duyarlılık %100 Özgüllük %45	ELISA IgM Duyarlılık %71 Özgüllük %74 ELISA IgG Duyarlılık %97 Özgüllük %55	-
Diaz ve ark. (2011)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kültür pozitif bruselloz hastası (n=208) Kontrol grubu: Bruselloz dışı enfeksiyon şüphesi olanlar (n=1559), asemptomatik yakın hayvan teması olanlar (n=20) Referans test: Kan kültürü İndeks testler: Rose Bengal, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 208/1579	Rose Bengal Duyarlılık %100 Özgüllük %99 STA Duyarlılık %89 Özgüllük %100	-	-
Ertek ve ark. (2006)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kültür pozitif bruselloz hastası (n=32) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=20) Referans test: Kan ya da kemik iliği kültürü İndeks testler: ELISA, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 32/20	STA Duyarlılık %94 Özgüllük %100	ELISA IgM Duyarlılık %100 Özgüllük %85 ELISA IgG Duyarlılık %81 Özgüllük %95 ELISA IgM+IgG Duyarlılık %75	-

				Özgüllük %94	
Khodabakhshi ve ark. (2019)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları (n=56) Kontrol grubu: Bruselloz dışlanan hastalar Referans test: STA İndeks test: PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 29/36	-	-	PCR Duyarlılık %55 Özgüllük %83
Kuila ve ark. (2017)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları (n=2088) Kontrol grubu: Brusella tanısı dışlanan hastalar Referans test: STA İndeks test: PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 385/1703	-	-	PCR Duyarlılık %22 Özgüllük %100
Memish ve ark. (2002)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kültür pozitif bruselloz hastası (n=68) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=70) Referans test: Kan kültürü İndeks testler: ELISA, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 68/70	STA Duyarlılık %96 Özgüllük %100	ELISA IgM Duyarlılık %79 Özgüllük %100 ELISA IgG Duyarlılık %46 Özgüllük %97 ELISA IgM+IgG Duyarlılık %94 Özgüllük %97	-
Mert ve ark. (2003)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Kültür pozitif bruselloz hastası (n=30) Kontrol grubu: Brusellozu taklit eden başka hastalığı olan hastalar (n=280) Referans test: Kan kültürü İndeks testler: Rose Bengal, STA Analize dahil edilen örnek sayısı: 30/280	Rose Bengal Duyarlılık %100 Özgüllük %100 STA Duyarlılık %100 Özgüllük %99	-	-
Mitka ve ark. (2007)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Tanılı bruselloz hastası (n=200) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=50), brusella dışı bakteriyel infeksiyon (n=50) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks testler: STA, PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 200/100	STA Duyarlılık %91 Özgüllük %96	-	PCR Duyarlılık %100 Özgüllük %99
Morata ve ark. (2003)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli bruselloz hastaları (n=57) Kontrol grubu: Başka sebebe bağlı 30 ateşli hasta, daha önce bruselloz tedavisi alan aktif yakınması olmayan 41 hasta, mesleki bruselloz maruziyeti nedeniyle yüksek brusella antikorları olan asemptomatik 14 hasta ve 28	-	-	PCR Duyarlılık %95 Özgüllük %96

		sağlıklı kontrol (n=113) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks test: PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 59/30			
Purwar ve ark. (2016)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Şüpheli brucelloz hastaları (n=400) (Malarya, Gruber Widal, VDRL ya da anti-streptolysin O testlerinden birinde pozitiflik veya <10 gün ateş süresi olanlar dışlanmıştır) Kontrol grubu: Yok Referans test: Kan kültürü İndeks testler: Rose Bengal, STA, PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 20/380	Rose Bengal Duyarlılık %100 Özgüllük %96 STA Duyarlılık %100 Özgüllük %96	-	PCR Duyarlılık %100
Sırmatel ve ark. (2002)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Tanılı brucelloz hastası (n=184) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=20) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks testler: Rose Bengal, STA (kültür pozitif olanlarda), ELISA Analize dahil edilen örnek sayısı: 184/20	Rose Bengal Duyarlılık %68 Özgüllük %70 Rose Bengal (kültür poz.); Duyarlılık %90 Özgüllük %70 STA Duyarlılık %100 Özgüllük %100	ELISA IgM Duyarlılık %49 Özgüllük %100 ELISA IgG Duyarlılık %62 Özgüllük %100	-
Sürücüoğlu ve ark. (2009)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Tanılı brucelloz hastası (n=50) Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=30) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks testler: STA (kültür pozitif olanlarda), PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 50/30	STA Duyarlılık %98 Özgüllük %100		PCR Duyarlılık %88 Özgüllük %100
Vrioni ve ark. (2004)	Kesitsel çalışma	Çalışma grubu: Tanılı akut brucelloz hastası (n=243) Dahil edilme kriterleri: Şüpheli ve kesin brucelloz Kontrol grubu: Sağlıklı kontrol (n=50) Referans test: Kan kültürü, STA İndeks testler: Rose Bengal, STA (kültür pozitif olanlarda), ELISA, PCR Analize dahil edilen örnek sayısı: 243/50	Rose Bengal Duyarlılık %96 Özgüllük %100 STA Duyarlılık %73 Özgüllük %100	ELISA IgM Duyarlılık %62 Özgüllük %100 ELISA IgG Duyarlılık %91 Özgüllük %100 ELISA IgM+IgG Duyarlılık %99 Özgüllük %100	PCR Duyarlılık %90 Özgüllük %100

Bibliyografi: 1) Álvarez-Ojeda ve ark. Gac Med Mex. 2015;151(5):620-7. 2) El-Hossain Aly Reda ve ark. J Pure Appl Microbio. 2017;11(2):677-83. [CrossRef]. 3) Andriopoulos ve ark. Infection. 2015;43(3):325-30. [CrossRef]. 4) Arabacı F ve Oldacay M. J Microbiol Infect Dis. 2012;2(2):50-6. [CrossRef]. 5) Asaad AM ve Alqahtani JM. J Infect Public Health. 2012;5(2):189-94. [CrossRef]. 6) Çeken ve ark. Turk Hij Den Biyol Derg. 2015;72(2):91-8. [CrossRef]. 7) Ciftçi ve ark. Mikrobiyol Bul. 2005;39(3):291-9. 8) Díaz ve ark. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(4):e950. [CrossRef]. 9) Ertek ve ark. Turk J Med Sci. 2006;36(3):159-63. 10) Khodabakhshi ve ark. JoMMID. 2019;7(4):116-9. 11) Kuila P ve ark. Asian J Pharm Clin Res. 2017;10(5):109-11. [CrossRef]. 12) Memish ve ark. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002;44(2):129-32. [CrossRef]. 13) Mert ve ark. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;46(4):241-3. [CrossRef]. 14) Mitka ve ark. J Clin Microbiol. 2007;45(4):1211-8. [CrossRef]. 15) Morata ve ark. J Clin Microbiol. 2003;41(1):144-8. [CrossRef]. 16) Purwar ve ark. J Clin Diagn Res. 2016;10(2):DC26-9. [CrossRef]. 17) Sirmatel ve ark. Mikrobiyol Bul. 2002;36(2):161-7. 18) Surucuoglu ve ark. Pol J Microbiol. 2009;58(1):15-9. 19) Vrioni G ve ark. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(3):194-9. [CrossRef]



Şekil 8. PICO 1-4 İçin Kullanılan Çalışmalarda Yanlılık ve Uygunluk Değerlendirme Tablosu.

3.2. PICO 1 İçin Yapılan Meta-Analizi Çalışmaları

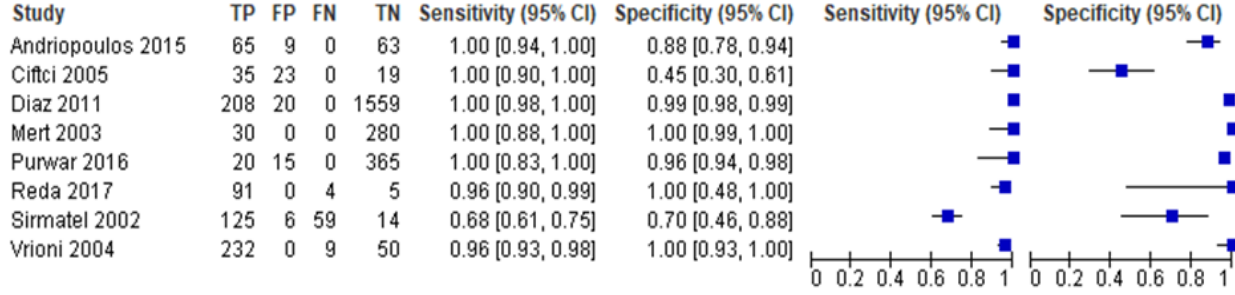
Brusellozdan kuşku edilen hastalarda Rose Bengal testinin tanıdaki yeri nedir?

P: Brusellozdan kuşku edilen hastalar

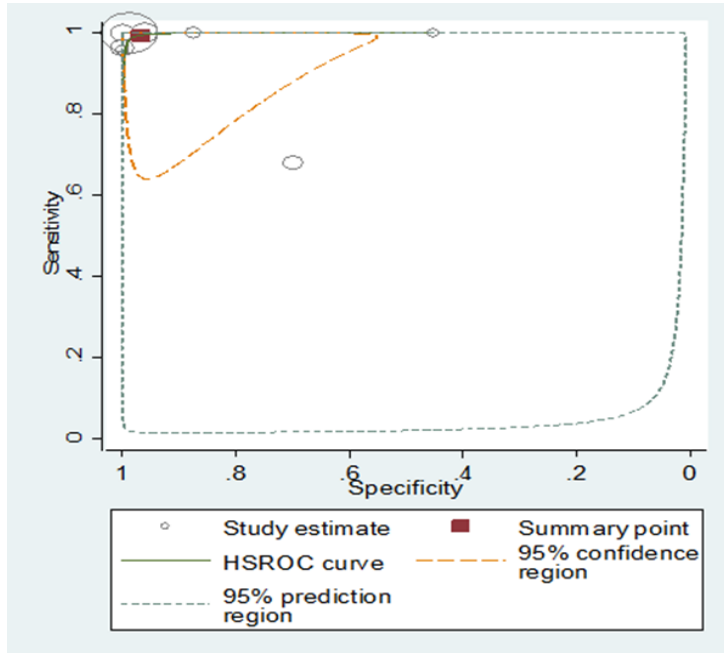
I: Kültür pozitifliği veya STA>1:160 titrede pozitiflik veya STA'da 4 katlık titre artışı

C: Rose Bengal testi

O: Duyarlılık ve özgüllük



Şekil 9. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki Rose Bengal Testinin Özgüllük ve Duyarlılık Analizine Dair Orman Grafiği



Şekil 10. PICO 1 İçin Yapılan Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalarda Rose Bengal Testinin Tanısal Duyarlılıkları

Tablo 2. PICO 1 İçin Bulguların Özeti

İndeks Test	Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Duyarlılık (%) (%95 GA)	Özgüllük (%) (%95 GA)	OO (+) (%95 GA)	OO (–) (%95 GA)	Test Edilen 1000 Hasta Başına*			
						GP	YN	GN	YP
Referans Testler Kültür pozitifliği veya uyumlu klinik bulgularla birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı: -STA testinde ≥1:160 pozitiflik -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
Referans Test - Kültür pozitifliği									
RB	2752 (n=6)	99 (47-99)	94 (%71-%99)	17.65 (2.91-106.96)	0.0003	50	-	893	57

RB: Rose Bengal, **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.

Tablo 3. PICO 1 Kanıtlarının Değerlendirilmesi

Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Çalışma Tasarımı	Yanlılık Riski	Dolaylılık	Tutarsızlık	Belirsizlik	Yayın Yanlılığı	Kanıtın Değerlendirilmesi (GRADE)
Duyarlılık							
3347 (n=8)	Kesitsel	Yüksek	Var	Yok	Yok	Var	⊕⊕○○ Düşük kanıt düzeyi
Özgüllük							
3347 (n=8)	Kesitsel	Yüksek	Var	Var	Yok	Var	⊕○○○ Çok düşük kanıt düzeyi

3.3. PICO 2 İçin Yapılan Meta-Analizi Çalışmaları

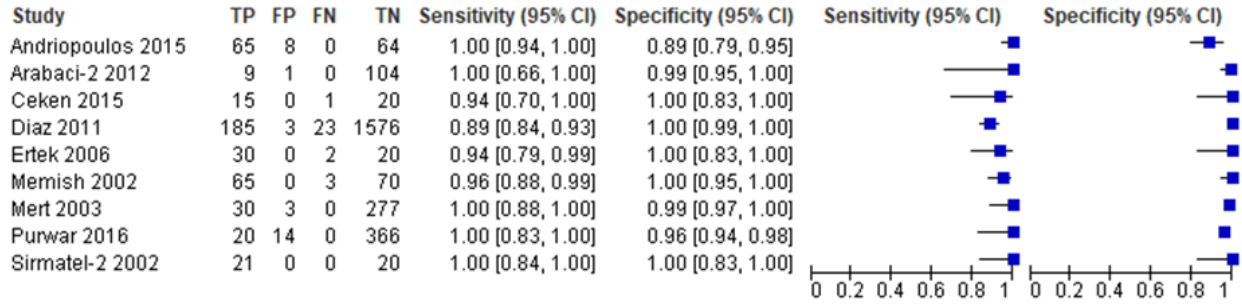
Brusellozdan kuşkulanan hastalarda Wright standart tüp aglütinasyon testinin tanıdaki yeri nedir?

P: Brusellozdan kuşkulanan hastalar

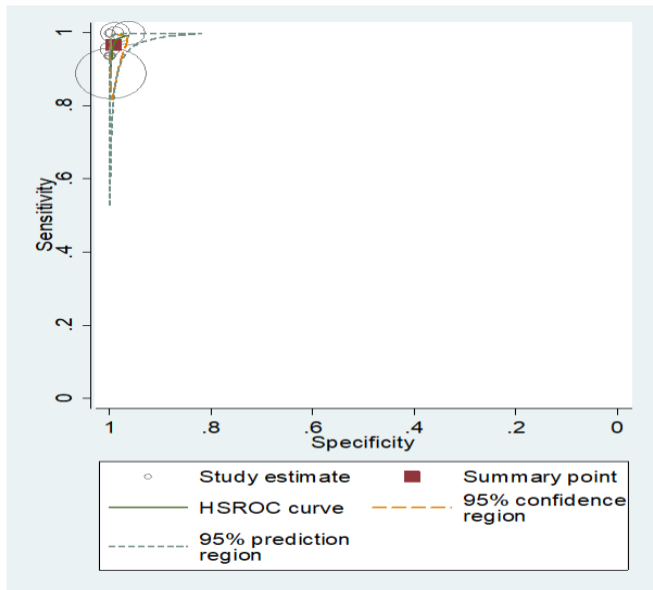
I: Kültür pozitifliği

C: STA>1:160 titrede pozitiflik

O: Duyarlılık ve özgüllük



Şekil 11. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki STA Testinin Özgüllük ve Duyarlılık Analizine Dair Orman Grafiği



Şekil 12. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalarda STA Testinin Tanısal Duyarlılıkları

Tablo 4. PICO 2 İçin Bulguların Özeti

İndeks Test	Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Duyarlılık (%) (%95 GA)	Özgüllük (%) (%95 GA)	OO (+) (%95 GA)	OO (-) (%95 GA)	Test Edilen 1000 Hasta Başına*			
						GP	YN	GN	YP
Referans Test: Kültür pozitifliği									
STA	3015 (n=9)	96 (90- 98)	99 (98- 99)	130.2 (50.8– 333)	0.03 (0.01–0.10)	48	2	940	10

STA: Standart tüp aglütinasyon, 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.

Tablo 5. PICO 2 İçin Kanıtların Değerlendirilmesi

Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Çalışma Tasarımı	Yanlılık Riski	Dolaylılık	Tutarsızlık	Belirsizlik	Yayın Yanlılığı	Kanıtın Değerlendirilmesi (GRADE)
Duyarlılık							
3015 (n=9)	Kesitsel	Belirsiz	Yok	Yok	Var	Var	⊕⊕○○ Zayıf kanıt düzeyi
Özgüllük							
3015 (n=9)	Kesitsel	Belirsiz	Var	Yok	Var	Var	⊕⊕○○ Zayıf kanıt düzeyi

3.4. PICO 3 İçin Yapılan Meta-Analizi Çalışmaları

Brusellozdan kuşkulanan hastalarda enzim işaretli immün assay (ELISA) temelli testlerin tanıdaki yeri nedir?

P: Brusellozdan kuşkulanan hastalar

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

C: ELISA

O: Duyarlılık ve özgüllük

ELISA-IgM+IgG

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	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]		

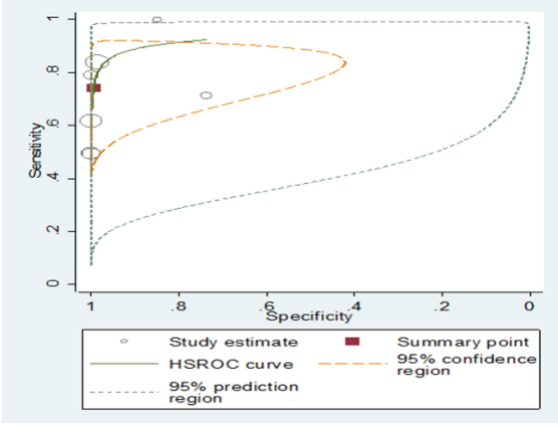
ELISA-IgM

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	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]		

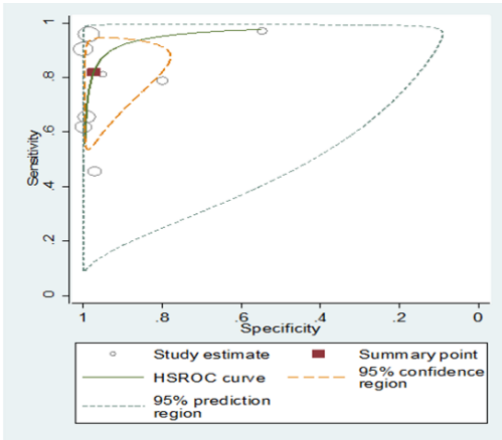
ELISA-IgG

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	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]		

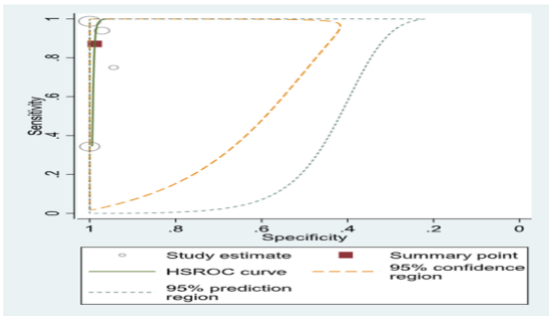
Şekil 13. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki ELISA Testlerinin Özgüllük ve Duyarlılık Analizine Dair Orman Grafiği



Şekil 14. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki ELISA IgM Testinin Tanısal Duyarlılıkları



Şekil 15. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki ELISA IgG Testinin Tanısal Duyarlılıkları



Şekil 16. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki ELISA IgM ve IgG Testlerinin Tanısal Duyarlılıkları

Tablo 6. PICO 3 İçin Bulguların Özeti

İndeks Test	Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Duyarlılık (%) (%95 GA)	Özgüllük (%) (%95 GA)	OO (+) (%95 GA)	OO (–) (%95 GA)	Test Edilen 1000 Hasta Başına*			
						GP	YN	GN	YP
Referans Testler									
Kültür pozitifliği veya uyumlu klinik bulgularla birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı:									
-STA testinde ≥1:160 pozitiflik									
-2 hafta ara ile tekrarlanan STA testinde 4 katlık titre artışı olması									
ELISA IgG	1380 (n=8)	82 (70- 90)	97 (92- 99)	40.7 (11.6- 142)	0.17 (0.09-0.31)	41	9	921	29
ELISA IgM	1380 (n=8)	73 (58- 84)	95 (91- 99)	300.5 (8.42-1072)	0.26 (0.16- 0.42)	36	14	902	48
ELISA IgM+IgG	715 (n=4)	87 (50 -97)	98 (94-99)	73.33 (17.0- 315)	0.13 (0.02- 0.67)	43	7	931	19
Referans Test: Kültür pozitifliği									
ELISA IgG	408 (n=5)	81 (59-92)	91% (72-97)	9.07 (3.09-26.6)	0.2 (0.09-0.46)	40	10	864	86
ELISA IgM	307 (n=4)	83 (56-95)	97 (60-99)	31.3 (1.5-652.3)	0.17 (0.05-0.51)	41	9	921	29

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.

Tablo 7. PICO 3 İçin Kanıtların Değerlendirilmesi

Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Çalışma Tasarımı	Yanlılık Riski	Dolaylılık	Tutarsızlık	Belirsizlik	Yayın Yanlılığı	Kanıtın Değerlendirilmesi (GRADE)
Duyarlılık							
1380 (n=8)	Kesitsel	Yüksek	Var	Var	Yok	Var	⊕⊕○○ Düşük kanıt düzeyi
Özgüllük							
1380 (n=8)	Kesitsel	Yüksek	Var	Var	Var	Var	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi

3.5. PICO 4 İçin Yapılan Meta-Analizi Çalışmaları

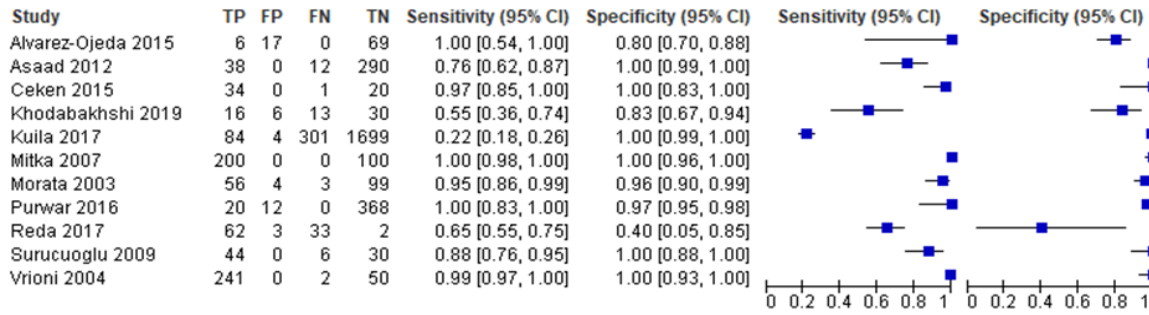
Brusellozdan kuşku edilen hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli testlerin tanıdaki yeri nedir?

P: Brusellozdan kuşku edilen hastalar

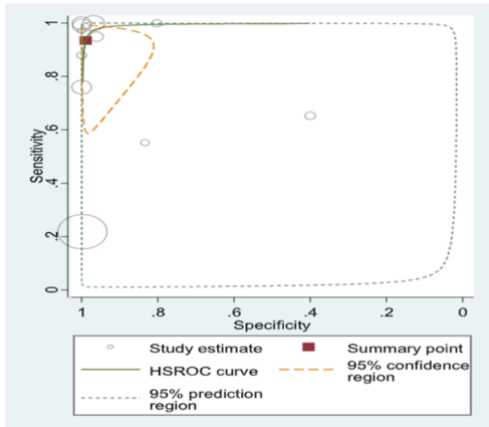
I: Kültür pozitifliği veya STA>1:160 titre de pozitiflik veya STA'da 4 katlık titre artışı

C: PCR

O: Duyarlılık ve özgüllük



Şekil 17. Metaanalize Dahil Edilen Çalışmalardaki PCR Testinin Özgüllük ve Duyarlılık Analizine Dair Orman Grafiği



Şekil 18. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalarda Brusella PCR Testinin Tanısal Duyarlılıkları

Tablo 8. PICO 4 Bulguların Özeti

İndeks Test	Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Duyarlılık (%) (%95 GA)	Özgüllük (%) (%95 GA)	OO (+) (%95 GA)	OO (–) (%95 GA)	Test Edilen 1000 Hasta Başına*			
						GP	YN	GN	YP
Referans Testler:									
Kültür pozitifliği veya uyumlu klinik bulgularla birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı:									
-STA testinde ≥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

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.

Tablo 9. PICO 4 İçin Kanıtların Değerlendirilmesi

Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Çalışma Tasarımı	Yanlışlık Riski	Dolaylılık	Tutarsızlık	Belirsizlik	Yayın Yanlılığı	Kanıtın Değerlendirilmesi (GRADE)
Duyarlılık							
3607 (n=11)	Kesitsel	Düşük	Yok	Var	Var	Var	⊕⊕○○ Düşük kanıt düzeyi
Özgüllük							
3607 (n=11)	Kesitsel	Düşük	Yok	Var	Var	Var	⊕⊕○○ Düşük kanıt düzeyi

3.6. PICO 5 İçin İncelenen Makalelerin Özeti

Nörobruselloz tanısında hangi tanısal testler tercih edilmelidir?

P: Nörobrusellozdan kuşkulanılan hastalar

I: BOS’da STA temelli antikor testlerinde pozitiflik

C: BOS’ta ELISA temelli antikor testlerinde pozitiflik

O: Duyarlılık

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 Aglütinasyon Testi ± Coombs Testi (n=754)	671 (88.99)
Serum ELISA (n=183)	167 (91.26)
Serum IFA (n=29)	26 (89.66)
Serum PCR (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 Aglütinasyon Testi ± Coombs Testi (n=795)	549 (69.06)
BOS ELISA (n=143)	131 (91.61)
BOS PCR (n=72)	57 (79.10)
BOS IFA (n=29)	25 (86.21)
BOS Multipleks 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)

Tablo 11: BOS'ta Kültür Pozitifliği ile Tanı Alan Hastalarda Wright STA ve ELISA Testlerinin Duyarlılığı

İndeks Test	Katılımcı Sayısı (Çalışma Sayısı)	Duyarlılık (%95 GA)	Test Edilen 1000 Hasta Başına*			
			GP	YN	GN	YP
Referans Test: BOS'ta kültür pozitifliği						
BOS Wright STA Testi	52 (n=29)	78.8	788	211	-	-
BOS ELISA Brucella IgM ve/veya IgG Testi	20 (n=9)	95	950	50	-	-

GN: Gerçek negatif, **GP:** Gerçek pozitif, **GA:** Güven aralığı, **YN:** Yalancı negatif, **YP:** Yalancı pozitif.

*Bruselloz prevalansı %5 kabul edilmiştir.

3.7. PICO 6 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Bruselloz tedavisinde 6 haftalık tedavi süresi 4 haftalık tedavi süresinden üstün müdür?

P: Bruselloz tanısı alan hastalar

I: 6 hafta tedavi

C: 4 hafta tedavi

O: Yineleme, tedavi başarısızlığı, yan etki

Tablo 12. PICO 6 İçin Yapılan Meta-Analizde Kullanılan Makalelerin Özeti

Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Yineleme Takip Süresi
Solera ve ark. (2004)	Randomize, çift kör ve çok merkezli	Yüksek, eksik sonuç verileri	DOX (200 mg-30 gün) + GEN (240 mg-7 gün)	DOX (200 mg-45 gün) + GEN (240 mg-7 gün)	N=146 73/73*	Yineleme, yan etki	12 ay
Castillo ve ark. (1989)	Randomize, açık ve tek merkez	Yüksek, randomizasyon yöntemi belirsiz ve açık	DOX (200 mg/ 30 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	DOX (200 mg-45 gün) + RIF (15 mg/kg) (45 gün)	N=111 59/52	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay
Agalar ve ark. (1999)	Randomize, açık ve tek merkez	Yüksek, açık	CIP (1 gr/gün-30 gün) + RIF (600 mg-30 gün)	DOX (200 mg-45 gün) + RIF (600 mg-45 gün)	N=40 20/20	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Karabay ve ark. (2004)	Randomize, açık ve tek merkez	Yüksek, açık ve eksik sonuç verileri	OFX (400 mg/gün-30 gün) + RIF (600 mg-30 gün)	DOX (200 mg-45 gün) + RIF (600 mg-45 gün)	N=29 15/14	Yineleme, yan etki	3 ay
Montejo ve ark. (1993)	Randomize, açık ve tek merkez	Yüksek, açık ve eksik sonuç verileri	DOX (200 mg/gün-28 gün) + RIF (1200 mg/7 gün, 600 mg/21 gün)	DOX (200 mg-6 hafta) + STREP (1gr-21 gün) DOX (200 mg-6 hafta) + RIF (900 mg-6 hafta) DOX (200 mg-6 hafta) + STREP (1gr-21 gün)	N=195 65/130 (44/46/40)*	Tedavi başarısızlığı, yineleme	1 ay
Majzoobi ve ark. (2022)	Randomize, tek kör ve tek merkez	Yüksek, tek kör ve randomizasyon yöntemi belirsiz	DOX (200 mg/gün-4 hafta) + STREP (1 gr/gün-3 hafta) + HQ (400 mg/gün-4 hafta)	DOX (200 mg/gün-6 hafta) + STREP (1 gr/gün-3 hafta) + HQ (400 mg/gün-6 hafta)	N=92 46/46	Yineleme, tedavi başarısızlığı	6 ay

DOX: Doksisisiklin, **GEN:** Gentamisin, **STREP:** Streptomisin, **RIF:** Rifampisin, **OFX:** Ofloksasin, **CIP:** Siprofloksasin, **HQ:** Hidroksiklorokin.

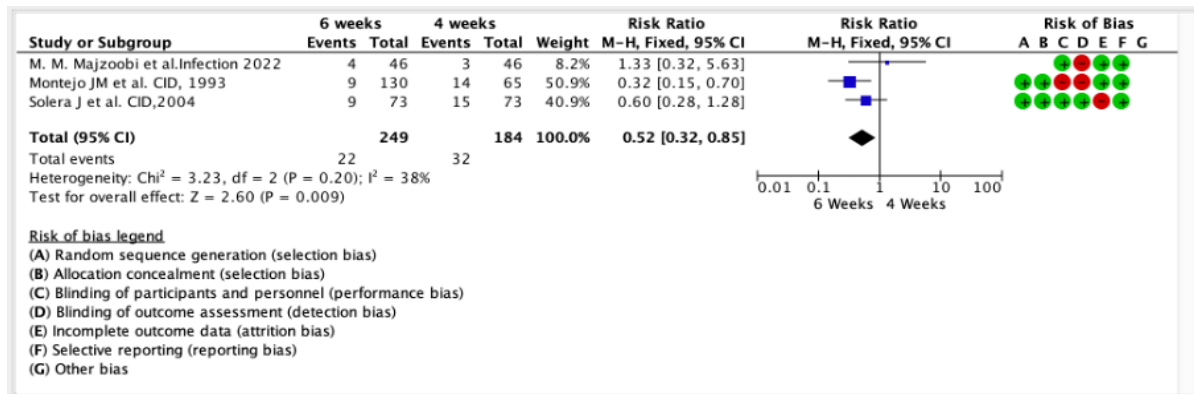
*Komplike olgular dışlanmıştır.

Bibliyografi: 1) Solera ve ark. Clin Infect Dis. 2004;39(12):1776-82. [CrossRef]. 2) Colmenero Castillo ve ark. Chemotherapy. 1989;35(2):146-52. [CrossRef]. 3) Agalar ve ark. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(8):535-8. [CrossRef]. 4) Karabay ve ark. BMC Infect Dis. 2004;4:18. [CrossRef]. 5) Montejo ve ark. Clin Infect Dis. 1993;16(5):671-6. [CrossRef]. 6) Majzoobi ve ark. Infection. 2022;50(5):1267-71. [CrossRef]

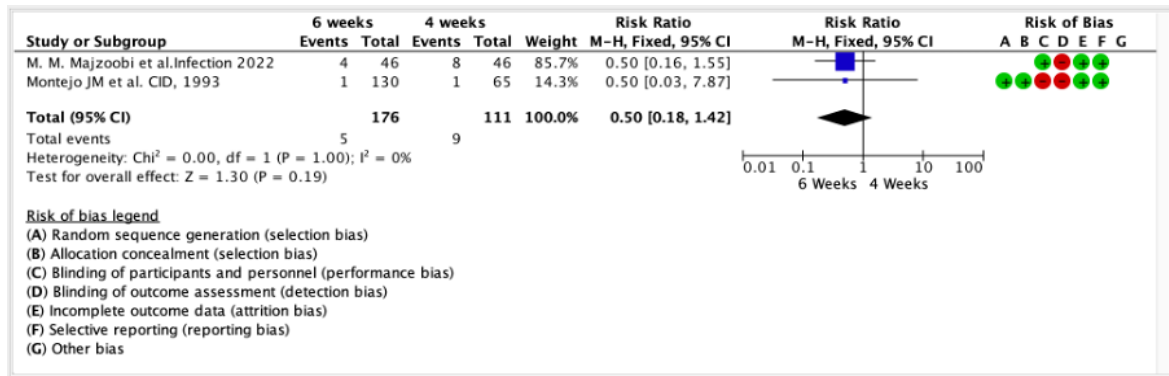
Tablo 13. PICO 6 İçin Yapılan Meta-Analizde Elde Edilen Bulguların Özeti*

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı) Takip Süresi	Kanıtların Kalitesi	Rölatif Etki (%95 GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				4 Hafta Tedavi ile Risk	6 Hafta Tedavi ile Beklenen Risk Farkı (%95 GA)
Yineleme	433 (n=3) 12 ay	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuçların tutarsızlığı	0.52 (0.32-0.85)	174/1000 Hasta	86 daha daha az / 1000 hasta (-150, -20)
Tedavi başarısızlığı	287 (n=2)	⊕⊕⊕○ Yüksek yanlılık riski, belirsizlik	0.50 (0.18-1.42)	81/1000 Hasta	53 daha az / 1000 hasta (-109, +5)
Yan etki	285 (n=3) Tedavi süresince takip	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı	1.00 (0.69-1.44)	265/1000 hasta	8 daha az / 1000 hasta (-95, +111)

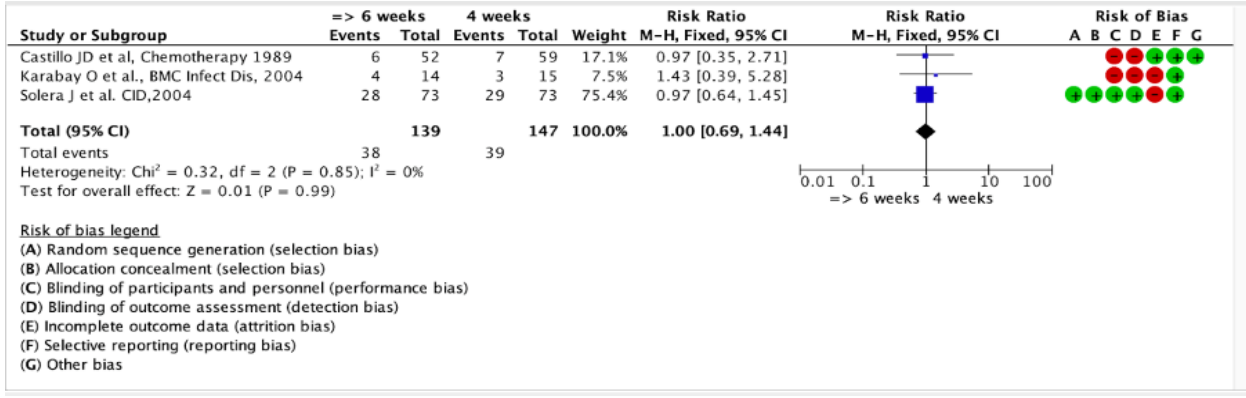
*Yalnızca komplike olmayan brusella olgularını içeren çalışmalar analizlere dahil edilmiştir.



Şekil 19. Komplike Olmayan Bruselloz Olgularında Tedavi Süresinin Relaps Gelişimine Etkisi



Şekil 20. Komplike Olmayan Bruselloz Olgularında Tedavi Süresinin Tedavi Başarısızlığına Etkisi



Şekil 21. Bruselloz Olgularında Tedavi Süresinin Yan Etki Gelişimine Etkisi

3.8. PICO 7 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

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

P: Bruselloz tanısı alan hastalar

I: Doksisisiklin-streptomisin tedavisi

C: Doksisisiklin-rifampisin tedavisi

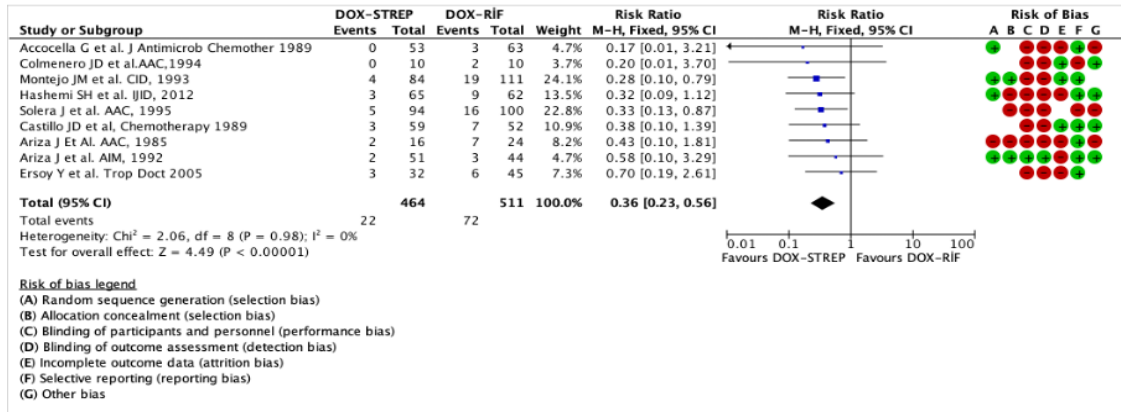
O: Yineleme, tedavi başarısızlığı, yan etki

Tablo 14. PICO 7 İçin Yapılan Meta-Analizde Değerlendirilen Makalelerin Özeti

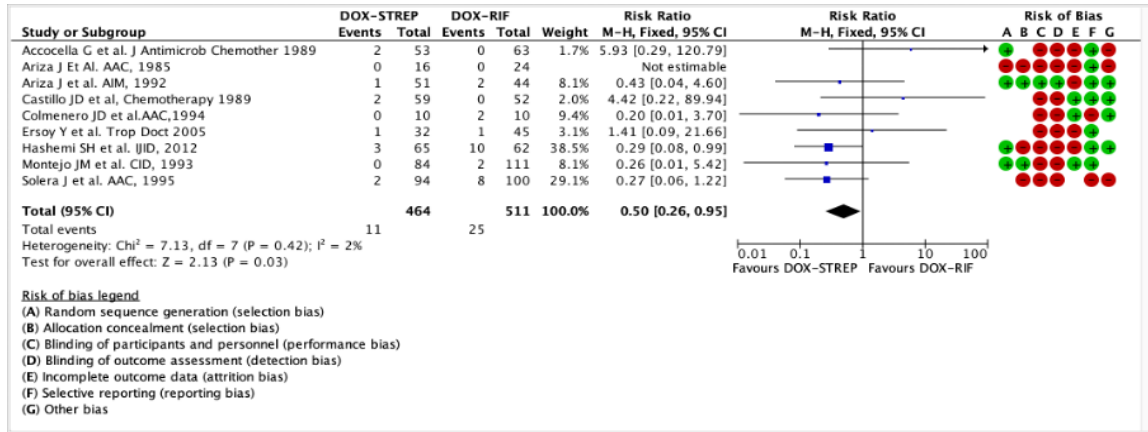
Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Solera ve ark. (1995)	Randomize, açık, çok merkezli	Yüksek, randomizasyon yöntemi uygun değil, açık ve eksik sonuç verileri	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (900 mg/gün-45 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1gr/gün-14 gün)	N=194 94/100	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	12 ay
Ariza ve ark. (1992)	Randomize, çift kör, tek merkez	Yüksek, eksik sonuç verileri	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (15 mg/kg/gün-45 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1gr/gün-15 gün)	N=95 51/44	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Montejo ve ark. (1993)	Randomize, açık, tek merkez	Yüksek, açık, eksik sonuç verileri	DOX (200 mg-28 gün) + RIF (1200 mg 7 gün, 600 mg -21 gün) DOX (200 mg-6 hafta) + RIF (900 mg-6 hafta)	DOX (200 mg-6 hafta) + STREP (1 gr-21 gün) DOX (200 mg-6 hafta) + STREP (1 gr-21 gün)	n=195 65/44-46-40	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Hashemi ve ark. (2012)	Randomize, açık, tek merkez	Yüksek, açık randomizasyon, açık, eksik sonuç verileri	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (15 mg/kg/gün-45 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	65/62	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay
Ersoy ve ark. (2005)	Randomize, açık, tek merkez	Yüksek, randomizasyon yöntemi belirsiz, açık, eksik sonuç verileri, DOX-STREP hasta sayısı daha az (32/45)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (15 mg/kg/gün-45 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	32/45	Tedavi başarısızlığı, yineleme	6 ay
Ariza ve ark. (1985)	Randomize, açık, tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-30 gün) + RIF (15 mg/kg/gün-30 gün)	DOX (200 mg/gün-30 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	16/24	Yineleme	12 ay
Acocella ve ark. (1989)	Randomize, açık, çok merkez	Yüksek, açık, eksik sonuç verileri, diğer (çalışma grupları dengesiz)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (15 mg/kg/gün-45 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	53/63	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Castillo ve ark. (1989)	Prospektif, Randomize	Yüksek, randomizasyon yöntemi belirsiz, açık	DOX (200 mg-45 gün) + RIF (15 mg/kg) (45 gün)	DOX (200 MG/ 30 gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	59/52	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay
Colmenero ve ark. (1994)	Randomize, açık, tek merkez	Yüksek, randomizasyon yöntemi belirsiz, açık, selektif raporlama (yan etki bildirilmemiş)	DOX (200 mg/gün-6 hafta) + RIF (600-900-1200 mg/ gün-6 hafta)	DOX (200 mg/gün-6 hafta gün) + STREP (1gr/gün-21 gün)	10/10	Tedavi başarısızlığı, yineleme	6 ay

DOX: Doksisisiklin, **STREP:** Streptomisin, **RIF:** Rifampisin.

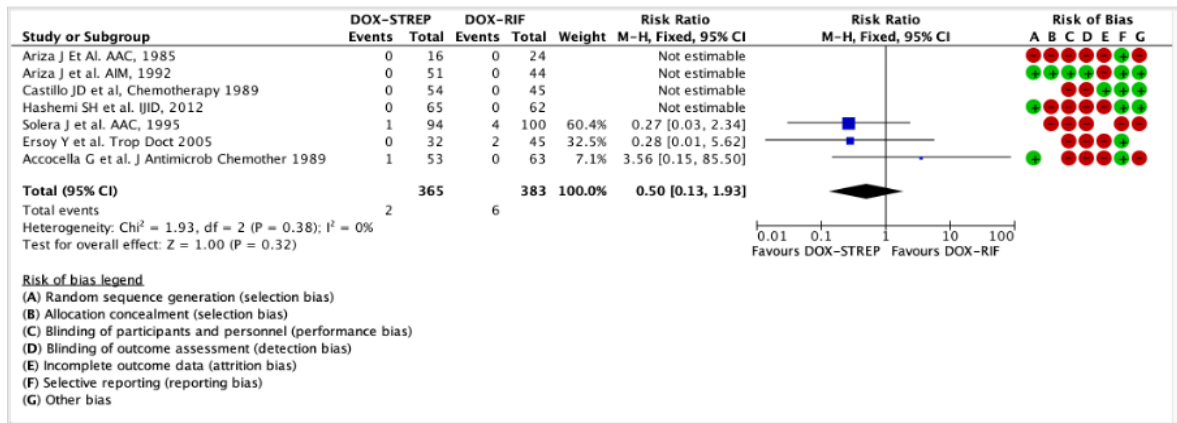
Bibliyografi: 1) Solera J ve ark. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(9):2061-7. [CrossRef] 2) Ariza ve ark. Ann Intern Med. 1992;117(1):25-30. [CrossRef] 3) Montejo ve ark. Clin Infect Dis. 1993;16(5):671-6. [CrossRef] 4) Hashemi ve ark. Int J Infect Dis. 2012;16(4):e247-51. [CrossRef] 5) Ersoy ve ark. Trop Doct. 2005;35(4):210-2. [CrossRef] 6) Ariza ve ark. J Infect Dis. 1985;152(6):1358-9. [CrossRef] 7) Acocella G ve ark. J Antimicrob Chemother. 1989;23(3):433-9 [CrossRef] 8) Colmenero Castillo ve ark. Chemotherapy. 1989;35(2):146-52. [CrossRef] 9) Colmenero ve ark. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(12):2798-802 [CrossRef]



Şekil 22. Bruselloz Olgularında DOX-STREP ve DOX-RIF Tedavilerinin Relaps Açısından Karşılaştırılması



Şekil 23. Bruselloz Olgularında DOX-STREP ve DOX-RIF Tedavilerinin Tedavi Başarısızlığı Açısından Karşılaştırılması



Şekil 24. Bruselloz Olgularında DOX-STREP ve DOX-RIF Tedavilerinin Yan Etki Açısından Karşılaştırılması

Tablo 15. PICO 7 İçin Yapılan Meta-Analizdeki Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı) Takip Süresi	Kanıtların Kalitesi	Rölatif Etki (%95 GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				DOX-RIF ile Risk	DOX-STREP ile Beklenen Risk Farkı (%95 GA)
Yineleme	975 (n=9) 12 ay	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı, yayın yanlılığı, RR<0.5	0.36 (0.23-0.56)	140/1000	93 daha az / 1000 hasta (-129, -57)
Tedavi başarısızlığı	975 (n=9)	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı	0.50 (0.26-0.95)	48/1000	25 daha az / 1000 hasta (-48, -2)
Yan etki	748 (n=7)	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı	0.50 (0.13-1.93)	15/1000	10 daha az / 1000 (-24, +4)

DOX: Doksisiklin, **STREP:** Streptomisin, **RIF:** Rifampisin.

3.9. PICO 8 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Bruselloz tedavisinde doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu, doksisisiklin + gentamisin kombinasyonundan üstün müdür?

P: Bruselloz tanısı alan hastalar

I: Doksisisiklin + gentamisin tedavisi

C: Doksisisiklin + streptomisin tedavisi

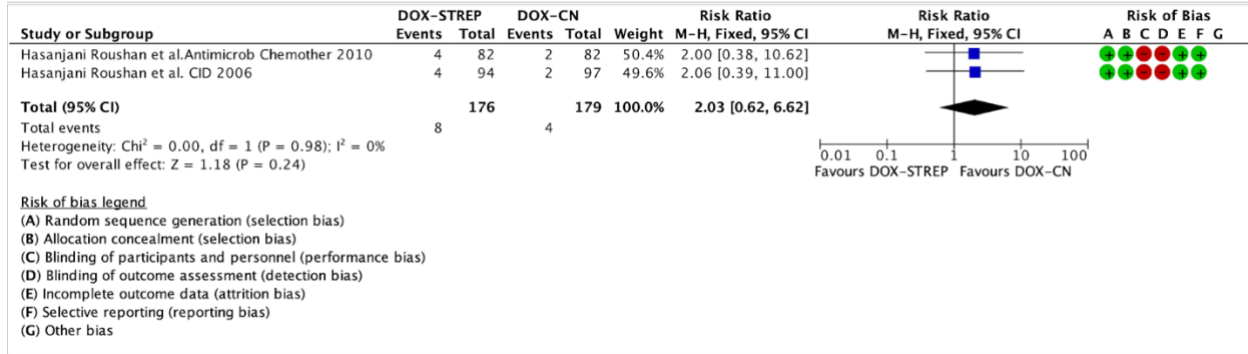
O: Tedavi başarısızlığı, relaps, yan etkiler

Tablo 16. PICO 8 İçin Yapılan Meta-Analize Dahil Edilmiş Çalışmaların Özeti

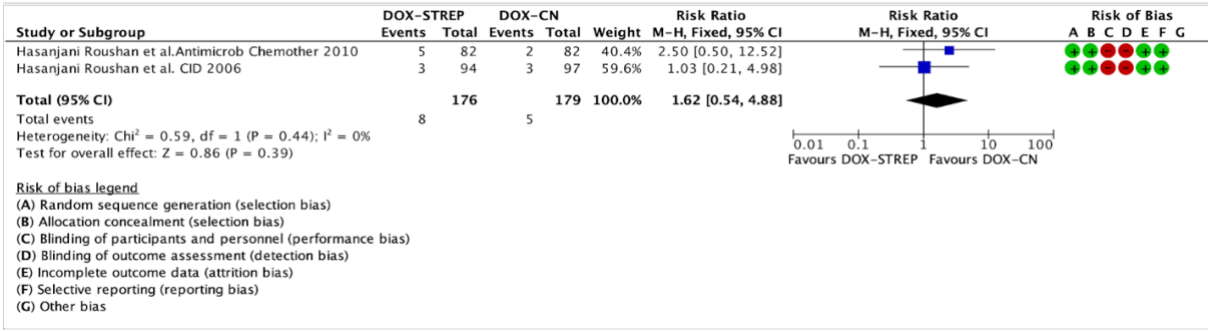
Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Hasanjani Roushan ve ark. (2006)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1 gr/gün-14 gün)	DOX (200 mg/gün-45 gün) + CN (5 mg/kg/gün-7 gün)	94/97	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Hasanjani Roushan ve ark. (2010)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1 gr/gün-14 gün)	DOX (200 mg/gün-8 hafta) + CN (5 mg/kg/gün-5 gün)	82/82	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	12 ay

DOX: Doksisisiklin, **STREP:** Streptomisin, **CN:** Gentamisin

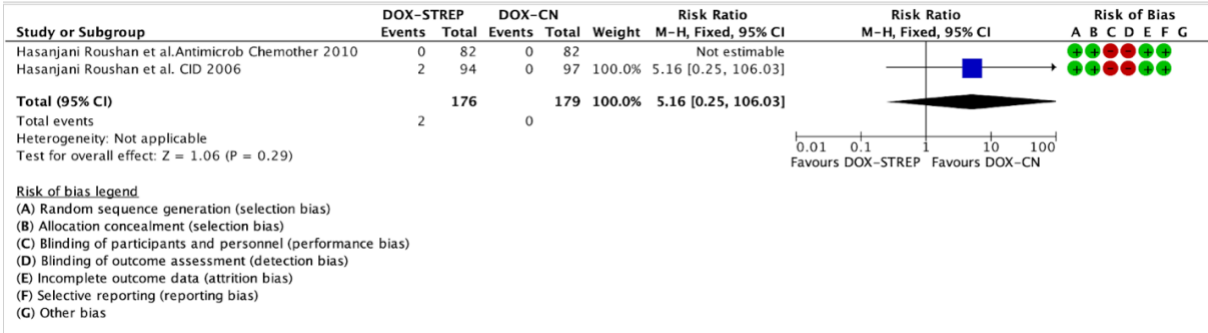
Bibliyografi: 1) Hasanjani Roushan ve ark. Clin Infect Dis. 2006;42(8):1075-80. [CrossRef] 2) Hasanjani Roushan ve ark. J Antimicrob Chemother. 2010;65(5):1028-35. [CrossRef]



Şekil 25. Bruselloz Olgularında Doksisisiklin + Streptomisin ve Doksisisiklin + Gentamisin Tedavilerinin Tedavi Başarısızlığı Açısından Karşılaştırılması



Şekil 26. Bruselloz Olgularında Doksisisiklin + Streptomisin ve Doksisisiklin + Gentamisin Tedavilerinin Relaps Açısından Karşılaştırılması



Şekil 27. Bruselloz Olgularında Doksisisiklin + Streptomisin ve Doksisisiklin + Gentamisin Tedavilerinin Yan Etki Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

Tablo 17. PICO 8 İçin Yapılan Meta-Analizdeki Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı) Takip Süresi	Kanıtların Kalitesi	Rölatif Etki (%95 GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				DOX-CN ile Risk	DOX-STREP ile Beklenen Risk Farkı (%95 GA)
Yineleme	355 (n=2) 12 ay	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı, belirsizlik	1.62 (0.54-4.88)	27/1000	17 daha az/1000 hasta (-21, +56)
Tedavi Başarısızlığı	355 (n=2)	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı, belirsizlik	2.03 (0.62-6.62)	22/1000	23 daha az/1000 hasta (- 14 / +61 more)
Yan Etki	193 (n=1)	⊕⊕○○ Yüksek yanlılık riski, sonuç tutarsızlığı, belirsizlik	5.16 (0.125-106)	-	5 daha az/1000 hasta (- 9, +21)

DOX: Doksisisiklin, STREP: Streptomisin, CN: Gentamisin.

3.10. PICO 9 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Bruselloz tedavisinde kinolon grubu antimikrobik içeren kombinasyonlar, kinolon içermeyen kombinasyonlardan üstün müdür?

P: Bruselloz tanısı alan hastalar

I: Kinolon içeren kombinasyonlar

C: Kinolon içermeyen kombinasyonlar

O: Tedavi başarısızlığı, relaps, yan etkiler

Tablo 18. PICO 9 İçin Yapılan Meta-Analize Dahil Edilmiş Çalışmaların Özeti

Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Agalar ve ark. (1999)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (600 mg-45 gün)	CIP (1 gr/gün-30 gün) + RIF (600 MG-30 gün)	20/20	Tedavi başarısızlığı, yineleme	12 ay
Akova ve ark. (1993)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg-6 hafta) + RIF (600 mg-6 hafta)	OFX (400 mg/gün-6 hafta) + RIF (600 mg-6 hafta)	30/31	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	12 ay
Ersay ve ark. (2005)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	Grup 1 DOX (200 mg/gün-45 gün) + RIF (600 mg/gün-6 hafta) Grup 2 DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1g/gün-3 hafta)	OFX (400 mg/gün-45 gün) + RIF (600 mg/gün-45 gün)	45/32/41	Tedavi başarısızlığı, yineleme	6 ay
Hasanain ve ark. (2016)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-6 hafta) + RIF (900 mg/gün-6 hafta)	DOX (200 mg/gün-6 hafta) + RIF (900 mg/gün-6 hafta) + LEV (500 mg/gün-6 hafta)	60/60	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay
Hashemi ve ark. (2012)	Prospektif, randomize, açık, tek merkez ve 3 tedavi kollu	Yüksek	Grup 1 DOX (200 mg/gün-6 hafta) + RIF (15 mg/kg/gün-6 hafta) Grup 2 DOX (200 mg/gün-45 gün) + STREP (1g/gün-3 hafta)	OFX (800 mg/gün-6 hafta) + RIF (15 mg/kg /gün-6 hafta)	62/64	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay
Karabay ve ark. (2004)	Prospektif, randomize,	Yüksek	DOX (200 mg-45 gün) + RIF (600 mg-45 gün)	OFX (400 mg/gün-30	14/15	Yineleme, yan etki	3 ay

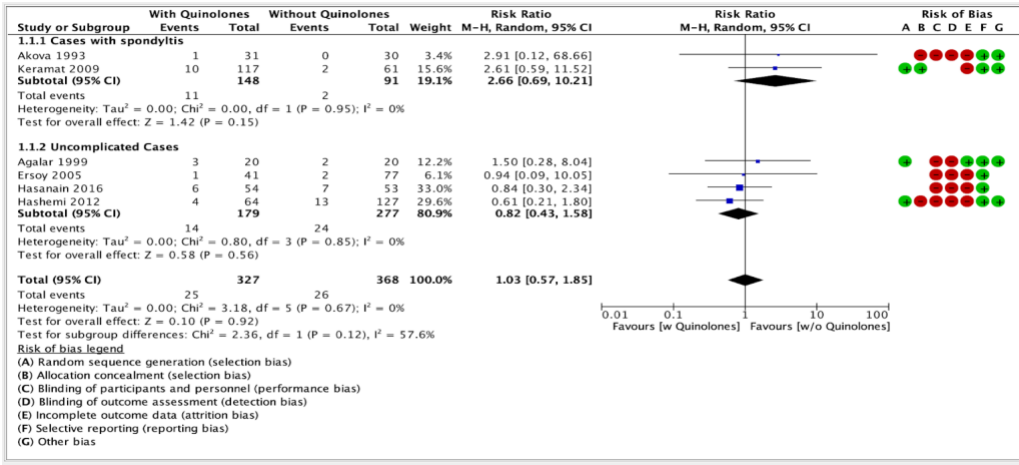
	açık ve tek merkez			gün) + RIF (600 mg-30 gün)			
Keramat ve ark. (2009)	Prospektif, randomize, açık ve tek merkez	Yüksek	DOX (200 mg/gün-8 hafta) + RIF (15 mg/kg/gün-8 hafta)	Grup 1 CIP (15 mg/kg/gün-8 hafta) + RIF (15 mg/kg/gün-8 hafta) Grup 2 CIP (15 mg/kg/gün-8 hafta + DOX (200 mg/gün-8 hafta)	61/62/55	Tedavi başarısızlığı, yineleme, yan etki	6 ay

DOX: Doksisisiklin, **STREP:** Streptomisin, **RIF:** Rifampisin, **CIP:** Siprofloksasin, **OFX:** Ofloksasin, **LEV:** Levofloksasin.

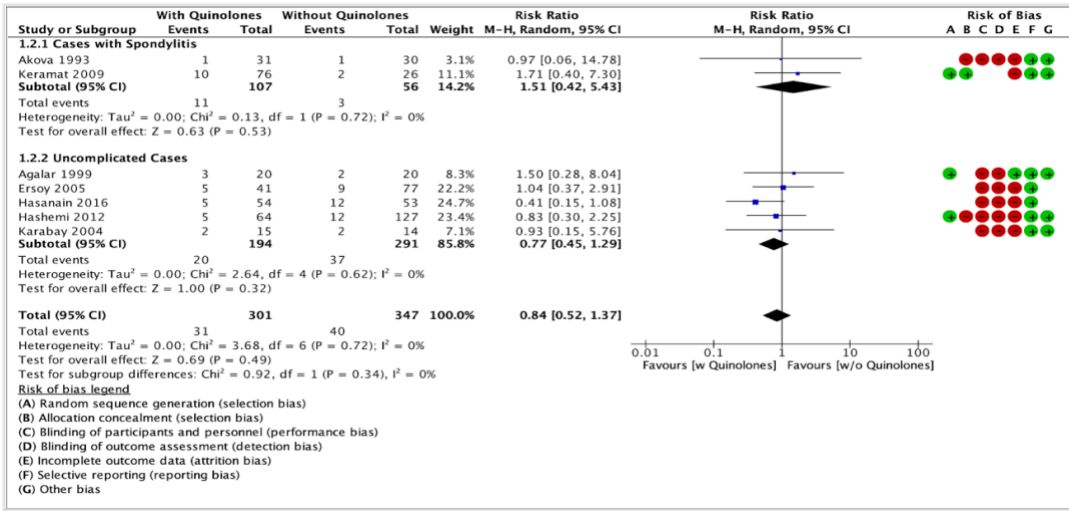
Bibliyografi: 1) Agalar ve ark. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(8):535-8. [CrossRef] 2) Akova ve ark. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37(9):1831-4. [CrossRef] 3) Ersoy ve ark. Trop Doct. 2005;35(4):210-2. [CrossRef] 4) Hasanain ve ark. Braz J Infect Dis. 2016;20(3):250-4. [CrossRef] 5) Hashemi ve ark. Int J Infect Dis. 2012;16(4):e247-51. [CrossRef] 6) Karabay ve ark. BMC Infect Dis. 2004;4:18. [CrossRef] 7) Keramat ve ark. Trop Doct. 2009;39(4):207-10. [CrossRef]

Tablo 19. PICO 9 İçin Yapılan Meta-Analizdeki Bulguların Özeti

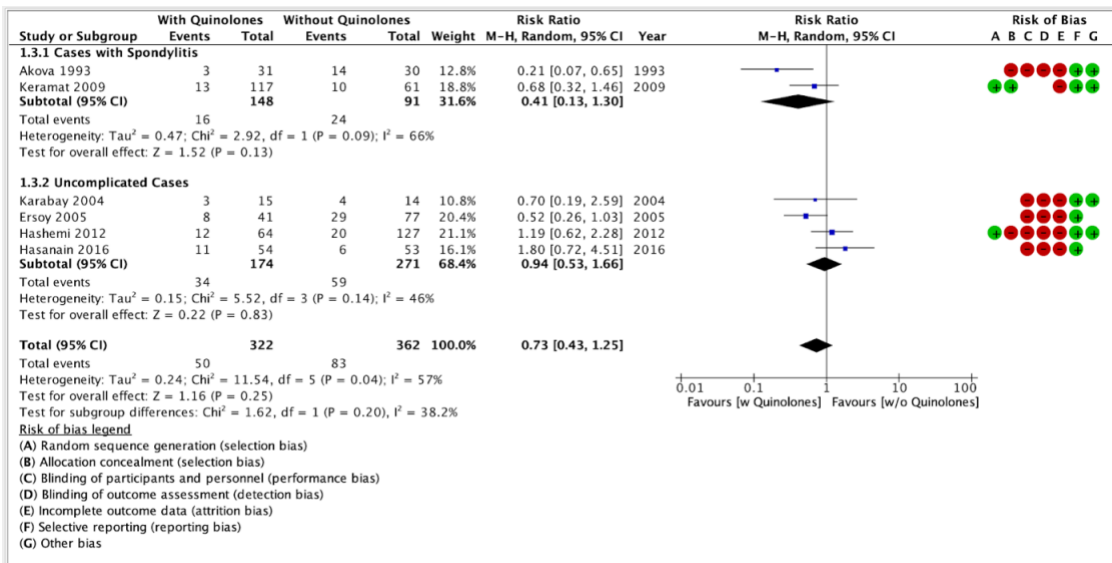
Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı) Takip Süresi	Kanıtların Kalitesi	Rölatif Etki (%95 GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				Kinolon İçermeyen Rejimlerdeki Risk	Kinolon ile Beklenen Risk Farkı (%95 GA)
Yineleme	648 (n=7) 3-12 ay	⊕○○○ Yüksek yanlılık riski, Sonuç tutarsızlığı ve yayın yanlılığı	0.84 (0.52-1.37)	115/1000	12 daha az/1000 hasta (- 60, -35)
Tedavi Başarısızlığı	695 (n=6)	⊕○○○ Yüksek yanlılık riski, Sonuç tutarsızlığı ve yayın yanlılığı	1.03 (0.57-1.85)	70/1000	5 daha az/1000 hasta (-33, +44)
Yan Eki	684 (n=6)	⊕○○○ Yüksek yanlılık riski ve sonuç tutarsızlığı	0.73 (0.43-1.25)	229/1000	74 daha az/1000 hasta (-132, -15)



Şekil 28. Bruselloz Olgularında Kinolon İçeren ve İçermeyen Rejimlerin Tedavi Başarısızlığı Açısından Karşılaştırılması



Şekil 29. Bruselloz Olgularında Kinolon İçeren ve İçermeyen Rejimlerin Relaps Açısından Karşılaştırılması



Şekil 30. Bruselloz Olgularında Kinolon İçeren ve İçermeyen Rejimlerin Yan Etki Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

3.11. PICO 10 İçin Yapılan IPD Meta-Analizi Sonuçları

Bruselloz tanısı konulmuş gebelerde rifampisin + seftriakson tedavisi, rifampisin + trimetoprim-sülfametaksazol tedavisine göre daha etkili midir?

P: Klinik ve laboratuvar bulguları ile bruselloz tanısı alan ve bruselloz tedavisi verilen gebe hastalar

I: Seftrikason ve rifampisin kombinasyonu

C: Trimetoprim- sülfametoksazol ve rifampisin kombinasyonu

O: Gebelik komplikasyonu gelişimi (preterm eylem, spontan abortus, intrauterin fetal ölüm ve uzamış membran rüptürü) üzerine etkisi

Tablo 20. IPD Meta-Analize Dahil Edilen 146 Brusellozlu Gebenin Demografik Özellikleri, Tanıları, Tedavileri ve Klinik Sonuçları

Demografik Özellikler, Tanılar, Tedaviler ve Klinik Sonuçlar	
Yaş (146/146), Ortanca (min.-mak.)	28 (18-50)
Gebelik Haftası (146/146), Ortanca (min.-mak.)	20 (2-37)
Semptomların Süresi (hafta) (129/146), Ortanca (min.-mak.)	2 (1-53)
STA Titresi (136/146), Ortanca (min.-mak.)	320 (40-2560)
Tedavi Rejimleri (146/146), n (%)	
TMP-SMX+RIF	67 (45.9)
CRO+RIF	79 (54.1)
Gebelik Komplikasyonları (146/146), n (%)	
Preterm Eylem	38 (26)
Abortus	14 (9.6)
İntrauterin Fetal Ölüm	5 (3.4)
Uzamış Membran Rüptürü	1 (0.7)
Takip Süresi (hafta) (115/146), Ortanca (min.-mak.)	12 (4-108)
Yineleme (146/146), n (%)	3 (2.1)

IPD: "Individual participant data", **STA:** Standart tüp aglütinasyon, **TMP:** Trimetoprim, **SMX:** Sülfametoksazol, **RIF:** Rifampisin, **CRO:** Seftriakson.

Tablo 21. IPD Meta-Analize Dahil Edilen 146 Brusellozlu Gebede, Gebelik Komplikasyonu Gelişen ve Gelişmeyenlerin Karşılaştırılması

	Gebelik Komplikasyonu Gelişen Hastalar (n=58)	Gebelik Komplikasyonu Gelişmeyen Hastalar (n=88)	p
Yaş, Ortanca (min.-mak.)	28 (18-50)	28 (17-41)	0.792
Gebelik Haftası, Ortanca (min.-mak.)	16 (4-34)	21 (2-37)	0.029
Semptom Süresi, Ortanca (min.-mak.)	2 (1-13)	3 (1-53)	0.581
STA Titresi, Ortanca (min.-mak.)	320 (40-2560)	320 (40-1280)	0.179
STA Titresi >640, n (%)	9 (17)	8 (9.6)	0.207
Tedavi Rejimleri, n (%)			
TMP-SMX+RIF	24 (41.4)	43 (48.9)	0.375
CRO+RIF	34 (58.6)	45 (51.1)	
Yineleme	2 (3.4)	1 (1.1)	0.563

IPD: "Individual participant data", **STA:** Standart tüp aglütinasyon, **TMP:** Trimetoprim, **SMX:** Sülfametoksazol, **RIF:** Rifampisin, **CRO:** Seftriakson.

3.12. PICO 11 İçin Yapılan IPD Meta-Analizi Sonuçları

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

P: Nörobruselloz tanısı alan hastalar

I: Seftriakson içeren kombinasyonlar

C: Seftriakson içermeyen kombinasyonlar

O: Ölüm, relaps, sekel

Tablo 22. PICO 11 İçin Yapılan IPD Meta-Analizi Çalışmasına Dahil Edilen Makaleler ve Makalelerde Yer Alan Nörobruselloz Olgularının Özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Seftriakson	Tedavi Süresi (ay)	İyileşme	İncelenen Olgu Sayısı
Akçam ve ark. (2020)	17	E	1	3	1	1
	34	E	1	1	0	1
Mutlu ve ark. (2002)	67	K	1	1	1	1
Özdemir ve ark. (2003)	52	E	1	1	1	1
Karaca ve ark. (2001)	47	E	0	6	0	1
Türkoğlu ve ark. (2007)	45	K	0	3	1	1
	63	K	0	3	0	1
Kalkan ve ark. (2000)	41	K	0	?	0	1
Demiroğlu ve ark. (2011)	49	K	1	6	16	19
Ataman-Hatipoğlu ve ark. (2005)	29	K	0	6	1	1
	51	E	1	?	1	1
Demirdağ ve ark. (2002)	?	?	1	6	1	1
	?	?	1	6	1	1
	?	?	0	6	1	1
Ertem ve ark. (2012)	49	K	1	3	1	1
	56	K	1	9	1	1
	26	E	1	3	1	1
	43	E	1	6	1	1
	71	E	0	3	1	1
	30	K	0	9	1	1
	35	E	1	9	1	1
	26	E	0	6	1	1
Kayaaslan ve ark. (2013)	?	?	1	2-10	7	8

Gul ve ark. (2008)	?	?	1	6	10	10
Zheng ve ark. (2018)	45	E	0	3	0	1
	19	E	1	6	1	1
	37	K	1	36	0	1
	56	E	0	20 gün	1	1
	56	E	1	36	0	1
	47	E	0	6	0	1
	39	E	0	6	0	1
	21	K	1	7	1	1
	44	E	1	18	1	1
	47	K	1	36	1	1
	44	E	0	48	1	1
	39	E	0	36	0	1
	23	E	0	18	0	1
	49	E	0	16	1	1
	46	K	0	12	1	1
Asadipooya ve ark. (2011)	?	?	1	6	1	1
	?	?	1	28 hafta	1	1
	?	?	1	6	7	7
	?	?	0	18	1	1
Shah ve ark. (2018)	45	K	1	3	0	1
Farhan ve ark. (2017)	40	E	1	6	1	1
Wen ve ark. (2021)	38	E	1	?	0	1
Ibrahimagić ve ark. (2017)	49	K	1	?	1	1
Powers ve ark. (2020)	?	E	1	?	0	1
Udugama ve ark. (2018)	45	E	1	6	0	1
Rossi ve ark. (2018)	57	E	0	7	0	1
Bains ve ark. (2018)	50	E	1	3	0	1
Thomas ve ark. (1993)	32	E	0	6 hafta	0	1
Karsen ve ark. (2007)	23	E	1	6 hafta	1	1
	25	E	1	6 hafta	1	1
	20	K	1	6 hafta	1	1
	17	K	1	6 hafta	1	1
Karaoglan ve ark. (2008)	25	K	1	6	1	1
Miguel ve ark. (2006)	25	K	0	?	1	1
Li ve ark. (2022)	55	E	1	3	1	1

Yetkin ve ark. (2006)	26	E	1	3	1	1
	43	E	1	3	1	1
	38	K	1	3	0	1
	36	E	1	3	1	1
	55	K	1	3	1	1
	56	K	1	3	1	1
	19	E	1	3	1	1
	57	K	1	6	1	1
	30	K	1	6	1	1
	23	E	1	3	1	1
	56	E	1	9	1	1
	48	E	1	6	0	1
	39	E	1	6	1	1
	29	K	1	6	1	1
	71	E	0	3	1	1
	31	E	1	3	1	1
	17	E	1	3	1	1
	49	K	1	6	1	1
	51	E	1	3	1	1
Miyares ve ark. (2007)	35	E	0	6 hafta	0	1
Al-Sous ve ark. (2004)	26	E	0	3-12	0	1
	51	E	0	3-12	0	1
	30	K	0	3-12	0	1
	25	E	0	3-12	0	1
	36	E	0	3-12	0	1
	32	E	0	3-12	0	1
	29	K	0	3-12	0	1
	32	E	0	3-12	0	1
	58	E	0	3-12	0	1
	17	E	0	3-12	0	1
	28	K	0	3-12	0	1
	50	E	0	3-12	0	1
	70	E	0	3-12	0	1
	30	K	0	3-12	0	1
	30	E	0	3-12	0	1
	32	K	0	3-12	0	1

	25	K	0	3-12	0	1
	63	E	0	3-12	0	1
	65	K	0	3-12	0	1
	20	K	0	3-12	0	1
	47	K	0	3-12	0	1
Islam ve ark. (2018)		K	0	3	1	1
Munckhof ve ark. (2013)	29	E	1	12	1	1
Tugcu ve ark. (2015)	27	K	1	3	1	1
Fatani ve ark. (2019)	25	E	1	6	1	1
Abduljabbar ve ark. (1995)	?	?	0	8 hafta	8	8
			0	12 hafta	5	5
			0	12 hafta	3	3
Akdeniz ve ark. (1998)	48	E	0	3	0	1
	45	E	1	4	1	1
	18	E	1	6	1	1
	60	K	0	6	0	1
	25	E	0	9	0	1
Kesav ve ark. (2013)	23	E	1	6	1	1
Yousif ve ark. (2001)	56	K	0	6 hafta	0	1
Lemnouer ve ark. (2017)	17	E	0	3	1	1
Bingöl ve ark. (2006)	24	K	0	4	1	1
	20	E	0	4	0	1
	53	E	0	12	1	1
	28	E	0	6	1	1
Vajramani ve ark. (2005)	40	K	0	2	0	1
Bussone ve ark. (1989)	45	K	0	3	1	1
	63	K	0	3	0	1
Goktepe ve ark. (2003)	21	E	0	3	1	1
Bilen ve ark. (2008)	60	E	0	?	1	1
	26	E	1	?	1	1
	45	E	1	?	1	1
Yilmaz ve ark. (2003)	25	K	0	3	1	1
Kizilkilic ve ark. (2005)	30	E	1	4	1	1
Bucher ve ark. (1990)	20	K	0	24	0	1
Ahmed ve Patil. (2009)	41	E	0	3	1	1
Erdem ve ark. (2012)	20	K	1	6	1	1

Novati ve ark. (2002)	24	E	0	6	1	1
Vinod ve ark. (2007)	45	E	0	6 hafta	1	1
Montazeri ve ark. (2013)	36	K	1	6	1	1
Krishnan ve ark. (2005)	65	E	0	6	0	1
Alqwaifly ve ark. (2017)	46	K	1	6	0	1
TOPLAM OLGU SAYISI						189

Bibliyografi: 1) Akcam ve ark. Turk J Neurol. 2020;26(4):342-5. [CrossRef] 2) Mutlu ve ark. İnfeksiyon Dergisi. 2002;16(1):99-101. 3) Özdemir ve ark. İnfeksiyon Dergisi. 2003;17(4):499-500. 4) Karaca ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2001;54(4):381-6. 5) Türkoğlu ve ark. Archives of Neuropsychiatry. 2007;44:120-3. 6) Kalkan ve ark. İnfeksiyon Dergisi. 2000;14(1):131-4. 7) Demiroğlu ve ark. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):401-10. 8) Ataman-Hatipoğlu ve ark. İnfeksiyon Dergisi. 2005;19(1):47-52. 9) Ertem ve ark. Turkish Journal of Medical Sciences. 2012;42(2):359-64. [CrossRef] 10) Demirdağ ve ark. Flora. 2002;7(2):120-5. 11) Kayaaslan ve ark. Turk J Med Sci. 2013;43:187-93. [CrossRef] 12) Zheng ve ark. Int J Neurosci. 2018;128(1):55-62. [CrossRef] 13) Asadipooya ve ark. Neurol India. 2011;59(1):101-3. [CrossRef] 14) Shah ve ark. J Neurosci Rural Pract. 2018;9(4):644-6. [CrossRef] 15) Farhan ve ark. J Pak Med Assoc. 2017;67(11):1762-3. 16) Wen ve ark. BMC Neurol. 2021;21(1):129. [CrossRef] 17) İbrahimagić ve ark. Acta Clin Belg. 2017;72(5):343-5. [CrossRef] 18) Powers ve ark. BMJ Case Rep. 2020;13(12):e238216. [CrossRef] 19) Udugama ve ark. Ceylon Med J. 2018;63(4):190-1. [CrossRef] 20) Rossi ve ark. New Microbiol. 2018;41(2):165-7. 21) Bains ve ark. Case Rep Rheumatol. 2018;2018:9793535. [CrossRef] 22) Thomas ve ark. J Laryngol Otol. 1993;107(11):1034-6. [CrossRef] 23) Tugcu ve ark. Scand J Infect Dis. 2007;39(11-12):990-5. [CrossRef] 24) Karaoglan ve ark. Ann Saudi Med. 2008;28(2):148-9. [CrossRef] 25) Miguel ve ark. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(4):404-6. [CrossRef] 26) Li ve ark. BMC Infect Dis. 2022;22(1):72. [CrossRef] 27) Yetkin ve ark. Int J Infect Dis. 2006;10(6):446-52. [CrossRef] 28) Miyares ve ark. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109(5):439-41. [CrossRef] 29) Al-Sous ve ark. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25(3):395-401. 30) İslam MN. Mymensingh Med J. 2018;27(2):412-6. 31) Munchhof ve ark. Med J Aust. 2013;199(6):423-5. [CrossRef] 32) Tugcu ve ark. Semin Ophthalmol. 2015;30(5-6):429-31. [CrossRef] 33) Fatani ve ark. IDCases. 2019;18:e00633. [CrossRef] 34) Abduljabbar M. Eur J Neurol. 1995;2(2):123-6. [CrossRef] 35) Akdeniz ve ark. J Infect. 1998;36(3):297-301. [CrossRef] 36) Kesav ve ark. J Neurol Sci. 2013;331(1-2):165-7. [CrossRef] 37) Yousif ve Nelson. Am J Nephrol. 2001;21(1):66-8. [CrossRef] 38) Lemnouer ve ark. IDCases. 2017;10:97-99. [CrossRef] 39) Bingöl ve Togay-İşikay. Eur J Neurol. 2006;13(5):544-8. [CrossRef] 40) Vajramani ve ark. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005;4:14. [CrossRef] 41) Bussone G ve ark. Eur Neurol. 1989;29(4):238-40. [CrossRef] 42) Goktepe ve ark. Spinal Cord. 2003;41(10):574-6. [CrossRef] 43) Bilen ve ark. Eur J Intern Med. 2008;19(8):e75-7. [CrossRef] 44) Yılmaz ve ark. Clin Neurol Neurosurg. 2003;105(3):218-20. [CrossRef] 45) Kizilkilic O ve ark. J Infect. 2005;51(1):77-80. [CrossRef] 46) Bucher ve ark. Scand J Infect Dis. 1990;22(2):223-6. [CrossRef] 47) Ahmed ve Patil. Braz J Infect Dis. 2009;13(3):245. [CrossRef] 48) Erdem ve ark. J Infect Chemother. 2012;18(5):767-70. [CrossRef] 49) Novati ve ark. Int J Infect Dis. 2002;6(2):149-50. [CrossRef] 50) Vinod ve ark. Neurol India. 2007;55(2):157-9. [CrossRef] 51) Montazeri ve ark. Med Princ Pract. 2013;22(5):506-9. [CrossRef] 52) Krishnan ve ark. J Neurovirol. 2005;11(2):225-31. [CrossRef] 53) Alqwaifly ve ark. Emerg Infect Dis. 2017;23(6):978-81. [CrossRef]

Tablo 23. IPD Meta-Analize Dahil Edilen İyileşen ve İyileşmeyen 121 Nörobrusellozlu Olgunun Karşılaştırılması

	Toplam n=121 (%)	İyileşme Var n=70 (%)	İyileşme Yok n=51 (%)	p
Yaş Ortalaması (SS) (min.-mak.)	38.8 (SS=14.4) (17-71)	37 (SS=14.6)	41 (SS=13.9)	0.128
Yaş >30	88 (68)	47 (61)	41 (79)	0.033
Cinsiyet				
Kadın	47 (38)	27 (38)	20 (38)	0.961
Erkek	74 (62)	44 (62)	32 (62)	
Seftriakson Eklenmesi	63 (48)	52 (68)	11 (21)	<0.001
Tedavi Süresi (ay)	4.9 (SS=3.4)	5.4 (SS=3.7)	4.2 (SS=2.8)	0.074
Tedavi Süresi >6 ay	60 (47)	42 (55)	18 (35)	0.026

IPD: "Individual participant data", SS: Standart sapma.

Tablo 24. IPD Meta-Analize Dahil Edilen 121 Nörobrusellozlu Olguda Klinik İyileşmeye Etki Eden Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş >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

OR: "Odds ratio", GA: Güven aralığı

3.13. PICO 12-16 İçin Yapılan IPD Meta-Analizi Sonuçları

Tablo 25. *Brucella* spp. Endokarditi IPD Meta-Analizine Dahil Edilen Olgulara Ait Veriler

[Tabloyu görüntülemek ve indirmek için tıklayınız.](#)

(Tabloyu açtığınızda sadece görüntüleyebilirsiniz. İndirmek için “Dosya (File)” / İndir (Download) seçeneğini kullanmalısınız.

1. GİRİŞ									
2. GİRİŞ									
3. GİRİŞ									
4. GİRİŞ									
5. GİRİŞ									
6. GİRİŞ									
7. GİRİŞ									
8. GİRİŞ									
9. GİRİŞ									
10. GİRİŞ									
11. GİRİŞ									
12. GİRİŞ									
13. GİRİŞ									
14. GİRİŞ									
15. GİRİŞ									
16. GİRİŞ									
17. GİRİŞ									
18. GİRİŞ									
19. GİRİŞ									
20. GİRİŞ									
21. GİRİŞ									
22. GİRİŞ									
23. GİRİŞ									
24. GİRİŞ									
25. GİRİŞ									
26. GİRİŞ									
27. GİRİŞ									
28. GİRİŞ									
29. GİRİŞ									
30. GİRİŞ									
31. GİRİŞ									
32. GİRİŞ									
33. GİRİŞ									
34. GİRİŞ									
35. GİRİŞ									
36. GİRİŞ									
37. GİRİŞ									
38. GİRİŞ									
39. GİRİŞ									
40. GİRİŞ									
41. GİRİŞ									
42. GİRİŞ									
43. GİRİŞ									
44. GİRİŞ									
45. GİRİŞ									
46. GİRİŞ									
47. GİRİŞ									
48. GİRİŞ									
49. GİRİŞ									
50. GİRİŞ									
51. GİRİŞ									
52. GİRİŞ									
53. GİRİŞ									
54. GİRİŞ									
55. GİRİŞ									
56. GİRİŞ									
57. GİRİŞ									
58. GİRİŞ									
59. GİRİŞ									
60. GİRİŞ									
61. GİRİŞ									
62. GİRİŞ									
63. GİRİŞ									
64. GİRİŞ									
65. GİRİŞ									
66. GİRİŞ									
67. GİRİŞ									
68. GİRİŞ									
69. GİRİŞ									
70. GİRİŞ									
71. GİRİŞ									
72. GİRİŞ									
73. GİRİŞ									
74. GİRİŞ									
75. GİRİŞ									
76. GİRİŞ									
77. GİRİŞ									
78. GİRİŞ									
79. GİRİŞ									
80. GİRİŞ									
81. GİRİŞ									
82. GİRİŞ									
83. GİRİŞ									
84. GİRİŞ									
85. GİRİŞ									
86. GİRİŞ									
87. GİRİŞ									
88. GİRİŞ									
89. GİRİŞ									
90. GİRİŞ									
91. GİRİŞ									
92. GİRİŞ									
93. GİRİŞ									
94. GİRİŞ									
95. GİRİŞ									
96. GİRİŞ									
97. GİRİŞ									
98. GİRİŞ									
99. GİRİŞ									
100. GİRİŞ									

3.13.1. *Brucella* spp.’ye Bağlı Endokarditler: 1960-2022 Yılları Arasında Bildirilmiş Olguların IPD Meta-Analizi

PubMed veritabanı ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin’de 1960-Haziran 2022 dönemi için “Bruce*” AND “endocard*” “Brus*” AND “endokard*” anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapıldı. Duke ölçütlerine göre kesin infektif endokardit (İE) tanısı konulmuş ≥ 17 yaş bruselloz olgularını içeren ve 4 PICO sorumuzdan en az birine yanıt verebilecek verisi bulunan olgu bildirimleri ve olgu serileri çalışmaya dahil edildi. Uygun bulunan toplam 86 makalede yer alan 273 “doğrulanmış brucella endokarditi” olgusunun yaş, cinsiyet, yakınmaların süresi, komorbiditeler, kronik böbrek yetmezliği (KBY), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), altta yatan kapak hastalığı, yapay kapak, “implantable cardioverter defibrillator” (ICD), “pace” teli varlığı, önceden bruselloz geçirme öyküsü ve o sırada aldığı anti-bruselloz tedavileri, aort-mitral-pulmoner-triküspit tutulumu, vejetasyon boyutu, (vejetasyon 1<10 mm, 2 10-20 mm, 3>20 mm olarak sınıflandı) apse, fistül, anevrizma, kapak ayrışması olması, merkezi sinir sistemi (MSS) embolisi, periferik emboli, konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişmesi, kan kültüründe üreme, kapak kültüründe üreme, kan veya kapak kültüründe üreme, başvurudaki, üç ay sonra ve tedavi sonundaki Wright aglütinasyon titresi, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi sonrası komplikasyon gelişip gelişmediği, tedavide doksisisiklin (DOX)/tetrakisiklin (TET), rifampisin (RIF), streptomisin (STREP) veya gentamisin (GEN), STREP, GEN, trimetoprim/sulfametoksazol (SXT), siprofloksasin (CIP), seftriakson (CRO), 2’li kombinasyon, 3’lü kombinasyon kullanılıp kullanılmaması ve kullanım süreleri, tedavinin iki veya üç aydan uzun olup olmaması, mortalite, yineleme, yeniden hastane yatışı, istenmeyen ilaç etkisi, diğer sonlanımlar ve birleşik sonlanım oranları kaydedildi. *Brucella* spp.’ye bağlı İE olgularında olumsuz sonuç olarak ölümün değerlendirilmesi uygun bulundu. Kaydedilmiş 273 hastada ölümüne neden olan risk faktörleri öncelikle tek değişkenli analizlerle değerlendirildi; ardından çok değişkenli lojistik regresyon analizleriyle ölümüne ve ölüm dışında diğer sonlanımlara (yineleme, yeniden hastane yatışı, istenmeyen ilaç etkileri) etki eden bağımsız risk faktörleri değerlendirildi.

Kaydedilmiş 273 hastanın 209 (%76.6)’u erkek, 64 (%24.4)’ü kadın olup yaş ortalaması 43 ± 14 (sınırlar 18-82) idi. Olguların 167/182 (%91.8)’sinde İE’ye eğilim yaratan, önceden bilinen kalp hastalığı vardı; 63/273 (%23.1) hastada yapay kapak, 60/182 (%32.9) hastada

akut romatizmal ateş (ARA) sekeli, 5/182 (%2.7) hastada ICD/“pace” teli endokarditi vardı. Tutulan kapak 93 (%34.1)’ünde mitral, 189 (%69.2)’unda aort, 12 (%4.4)’sinde triküspid idi. Hastaların 178/273 (%65.2)’inin kan kültürü, 45/129 (%34.8)’inin kapak/ “pace” teli kültürü pozitifken, 254/264 (%96.2)’ünde Wright aglütinasyon titresi 1/80 ve üzerinde pozitif. Başvurudaki titresi belli olan 228 olguda; ortalama 1255 ± 2178 , sınırlar 80-20 480, medyan 640, 25. persantil 320, 50. persantil 640, 75. persantil 1280 idi. Olguların 232/255 (%90.9)’unda vejetasyon (vejetasyon boyutu <10 mm %29.2, 11-20 mm %55.8, >20 mm %15), 35/257 (%13.6)’inde apse, 18/260 (%6.9)’inde fistül/anevrizma görüldü; 72/264 (%27.3) hastada KKY, 18/264 (%6.8) hastada MSS embolisi, 11/264 (%4.2) hastada perifer arter embolisi olmak üzere 122/265 (%46) hastada komplikasyon gelişti. Hastaların 262/272 (%96.3)’sinin tedavisinde DOX, 238/272 (%87.5)’inde RIF, 82/272 (%30.1)’sinde STREP, 45/271 (%16.6)’inde GEN, 90/272 (%33.1)’inde SXT, 39/271 (%14.4)’inde CIP, 67/271 (%24.7)’inde CRO kullanıldı. Olguların 52/270 (%19.3)’sinde 2’li, 220/270 (%81.5)’sinde 3’lü, 133/258 (%51.6)’ünde üç aydan uzun süreli antimikrobik tedavi uygulandı. Hastaların 185/272 (%68)’ine kapak cerrahisi ameliyatı yapıldı (Tablo 22).

Tedavi öncesi ve sonrası Wright aglütinasyon titresi takip edilmiş 24 hastada tedavi öncesi titre ortancası 1280, ortalaması 1310 ± 2275 olup tedavi sonunda titre ortancasının 80, ortalamasının ise 605 ± 1403 ’e düştüğü görüldü. Bu 24 hastanın 22/24 (%92)’sinde tedavi sonunda antikor titresinde ortalanca 0.125 katlık azalma görülmüş olup 21/24 (%88)’inde ≤ 0.125 katlık azalma saptanmıştır. Sadece iki olguda titre artışı (2 ve 4 katlık) görülmüş olup bunlardan birinde 3. aya göre tedavi sonunda 0.25 katlık azalma tespit edildi; diğerinde ise iki katlık bir artış gözlemlendi (Tablo 23).

Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında antikor titresi bakılmış toplam 19 hastanın tedavi öncesi antikor titresi ortalanca 1280 olup tedavinin 3. ayında ortalanca 540’a düşmüştür. Bu hastaların 17/19 (%89)’sinde, antikor titresinde ortalanca 0.25 katlık bir azalma, 10/19 (%53)’ünde ≤ 0.25 katlık bir azalma saptanmıştır. Sadece iki hastada 2 ve 8’er katlık artışlar olmuş; bunlardan 8 kat artış olanda tedavi sonunda 0.25 katlık bir azalma tespit edilmiştir (Şekil 30).

Hastaların 32/271 (%11.8)’sinde ölüm, 36/258 (%11.4)’sında ölüm dışı istenmeyen sonlanımlar, 3/258 (%1.2)’ünde yinleme, 5/258 (%1.93)’inde yeniden hastane yatışı, 10/258 (%3.9)’unda istenmeyen ilaç etkisi, 18/258 (%6.97)’inde ise diğer istenmeyen sonlanımlar olmak üzere toplam 68/271 (%25) hastada istenmeyen sonlanımlar görülmüştür.

Tablo 26. IPD Meta-Analiz Çalışmasına Dahil Edilmiş 273 *Brucella* Spp. Endokarditi Olgusunun Özellikleri ve Tek Değişkenli Analizlerde Tanımlanmış Mortaliteyle İlişkili Risk Faktörleri

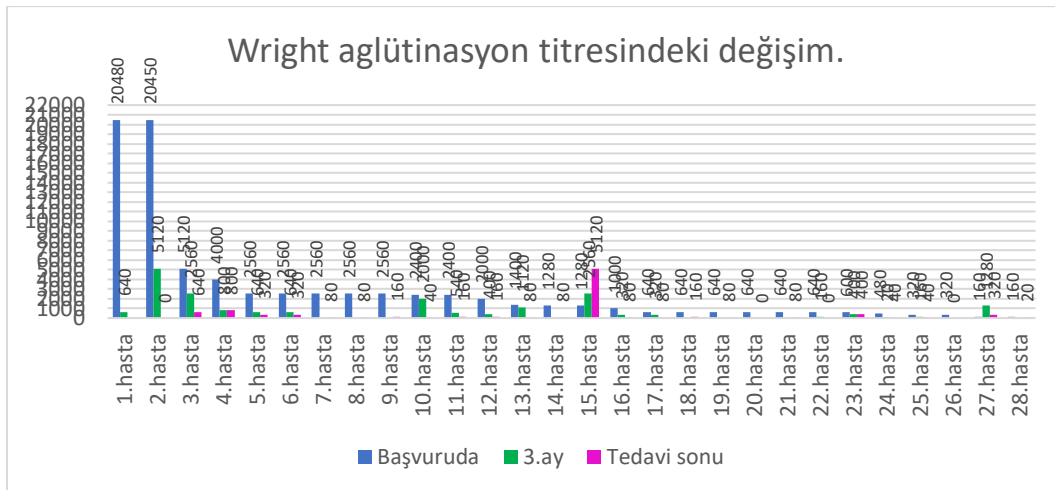
	Tüm Olgular (n=273)	Yaşayan Hastalar (n=239)	Ölen Hastalar (n=32)	p
Yaş, Ortalama ±SS (n=272)	43.86±14.26	44.63±14.46	38.00±11.50	0.015
Cinsiyet (Erkek), n (%) (n=273)	209 (76.6)	177 (74.1)	30 (93.8) (17.4)	0.013
Daha Önce Bruselloz Geçirme Öyküsü, n (%) (n=246)	43 (17.5)	37	6 (18.8)	0.848
Yakınmalarının Süresi, Ortalama ±SS (n=175)	3.84±4.08	3.76±4.11	4.66±3.73	0.168
Komorbidite, n (%) (n=265)	160 (60.4)	137 (58.8)	21 (70)	0.238
DM, n (%) (n=252)	4 (1.6)	4 (1.8)	0 (0)	1.000
HT, n (%) (n=252)	10 (3.9)	8 (3.6)	2 (6.7)	0.342
KAH, n (%) (n=242)	1 (0.4)	0 (0)	1 (3.3)	0.125
KBY, n (%), (n=252)	7 (2.8)	2 (0.9)	5 (16.7)	<0.001
Öncesinde İnfektif Endokardite Eğilim Yaratın Durum, n (%) (n=182)	167 (91.8)	148 (92.5)	17 (85)	0.223
ARA Öyküsü, n (%) (n=182)	60 (33)	52 (32.5)	7 (35)	0.822
ICD/ "Pace" Teli Varlığı, n (%) (n=273)	5 (1.8)	5 (2.1)	0 (0)	1.000
Yapay Kapak Varlığı, n (%) (n=273)	63 (23.1)	56 (23.4)	7 (21.9)	0.845
Mitral Kapak Tutulumu, n (%) (n=2713)	93 (34.1)	84 (35.1)	9 (28.1)	0.432
Aort Kapak Tutulumu, n (%) (n=273)	189 (69.2)	163 (68.2)	24 (75)	0.435
Triküspid Kapak Tutulumu, n (%) (n=2713)	12 (4.4)	11 (4.6)	1 (3.1)	1.000
Paravalvüler Apse, n (%) (n=257)	35 (13.6)	31 (13.6)	3 (11.1)	1.000
Kapak Çevresinde Anevrizma, Fistül, Ayrışma, n (%) (n=260)	18 (6.9)	14 (6.1)	3 (11.1)	0.400
MSS Embolisi, n (%) (n=264)	18 (6.9)	16 (6.9)	2 (6.9)	1.000
Perifer Arter Embolisi, n (%) (n=264)	11 (4.2)	9 (3.9)	2 (6.9)	0.349
Endokardite bağlı KKY, n (%) (n=264)	72 (27.3)	57 (24.5)	15 (51.7)	0.002
Başvuruda Wright Aglutinasyon Titresi, Ortalama ±SS, (n=228)	1255±12 178	1213±2213	1566±2033	0.108
Başvurudaki Wright Aglutinasyon Pozitif, n (%) (n=263)	253 (96.2)	224 (96.6)	29 (93.5)	0.334
Başvurudaki Wright Aglutinasyon Titresi ≥1/640, n (%) (n=227)	152 (67)	132 (66)	20 (74.1)	0.402
Başvurudaki Wright Aglutinasyon Titresi ≥ 1/1280, n (%) (n=227)	90 (39.6)	75 (37.5)	15 (55.6)	0.072

Tedavinin 3. Ayında Wright Aglutinasyon Titresi, Ortalama $\pm$ SS, (n=18)	1093 $\pm$ 1270	1093 $\pm$ 1270	Bakılamamış	-
Tedavi Sonunda Wright Aglutinasyon Titresi, Ortalama $\pm$ SS, (n=28)	533 $\pm$ 1308	533 $\pm$ 1308	Bakılamamış	-
Vejetasyon Görüldü, n (%) (n=253)	231 (91.3)	208 (91.6)	23 (88.5)	-
Vejetasyon Uzunluğu (mm), Ortalama $\pm$ SS, (n=60)	12.46 $\pm$ 6.59	11.98 $\pm$ 6.60	16.14 $\pm$ 5.63	0.092
Vejetasyon Boyutu, n (%) (n=113)				
<10mm	33 (29.2)	30 (30.3)	3 (21.4)	0.681
10-20 mm	63 (55.8)	55 (55.6)	8 (57.1)	
>20 mm	17 (15)	14 (14.1)	3 (21.4)	
Kan/Kapak Kültüründe <i>Brucella</i> spp. Üremesi, n (%) (n=272)	183 (67.3)	164 (68.6)	17 (54.8)	0.125
Kan Kültüründe <i>Brucella</i> spp. Üremesi, n (%) (n=272)	178 (65.4)	159 (66.5)	17 (54.8)	0.199
Kapak Kültüründe <i>Brucella</i> spp. Üremesi, n (%) (n=129)	45 (34.9)	44 (36.1)	1 (16.7)	0.665
Cerrahi Tedavi, n (%) (n=272)	185 (68)	174 (73.1)	10 (31.3)	<0.001
Doksisiklinli/Tetrasiklinli Rejim, N (%) (N=270)	260 (96.3)	229 (96.2)	31 (96.9)	1.000
Rifampisinli Rejimle Tedavi, n (%) (n=270)	236 (87.4)	208 (87.5)	28 (87.4)	1.000
Aminoglikozidli Rejimle Tedavi, n (%) (n=272)	123 (45.2)	113 (47.5)	10 (31.3)	0.084
Streptomisinli Tedavi, n (%) (n=272)	82 (30.4)	74 (31.1)	8 (25)	0.482
Gentamisinli Tedavi, n (%) (n=272)	45 (16.7)	43 (18.1)	2 (6.3)	0.128
SXT'li Rejimle Tedavi, n (%) (n=272)	90 (33.1)	83 (34.9)	6 (18.8)	0.068
Siprofloksasinli Rejim, n (%) (n=269)	39 (14.5)	32 (13.5)	7 (21.9)	0.207
Seftriaksonlu Rejimle Tedavi, n (%) (n=271)	66 (24.5)	57 (24.1)	9 (28.1)	0.615
2'li Tedavi, n (%) (n=270)	52 (19.3)	45 (19)	7 (22.6)	0.634
3'lü Tedavi, n (%) (n=270)	220 (81.5)	193 (81.4)	25 (80.6)	0.916
Tedavi süresi >3 ay, n (%) (n=258)	133 (51.6)	128 (55.9)	5 (17.9)	<0.001
Yineleme, n (%) (n=250)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (9.1)	0.127
Yeniden Hastaneye Yatış, n (%) (n=249)	5 (2)	4 (1.7)	1 (9.1)	0.254
İstenmeyen İlaç Etkisi, n (%) (n=255)	10 (3.9)	9 (3.8)	1 (6.3)	0.485
Diğer İstenmeyen Sonlanımlar, n (%) (n=250)	17	16 (6.7)	1 (8.3)	0.579
Ölüm Dışı İstenmeyen Sonlanımlar (Toplam), n (%) (n= 258)	36 (14)	-	-	-
Mortalite, n (%) (n=271)	32 (11.8)	-	-	-

SS: Standart sapma, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ARA: Akut romatizmal ateş, ICD: "Implantable cardioverter defibrillator", MSS: Merkezi sinir sistemi, KKY: Konjestif kalp yetmezliği.

Tablo 27. Wright STA Titresi Takip Edilmiş 28 *Brucella* Spp. Endokarditi Olgusunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Titreler

Hasta No	Başvurudaki STA Titresi	Tedavinin 3. Ayında STA Titresi	Tedavi Sonundaki STA Titresi	Tedavi Başlangıcına Göre 3. Aydaki Azalma Katı	Tedavi Başlangıcına Göre Tedavi Sonundaki Azalma Katı
1	20 480	640	-	0.031	-
2	20 450	5120	-	0.25	-
3	5120	2560	640	0.5	0.125
4	4000	800	800	0.20	0.20
5	2560	640	320	0.25	0.125
6	2560	640	320	0.25	0.125
7	2560	-	80	-	0.031
8	2560	-	80	-	0.031
9	2560	-	160	-	0.063
10	2400	2000	40	0.83	0.020
11	2400	540	160	0.225	0.067
12	2000	400	160	0.20	0.08
13	1400	1120	80	0.80	0.057
14	1280	-	80	-	0.0625
15	1280	2560	5120	2	4
16	1000	320	80	0.32	0.08
17	640	320	80	0.50	0.125
18	640	-	160	-	0.25
19	640	-	80	-	0.125
20	640	-	0	-	0
21	640	-	80	-	0.125
22	640	160	-	0.25	-
23	600	400	400	0.67	0.67
24	480	20	40	0.042	0.083
25	320	160	40	0.5	0.125
26	320	0	-	0	-
27	160	1280	320	8	2
28	160	-	20	-	0.125



Şekil 31. Wright STA Titresi Takip Edilmiş 28 *Brucella* spp. Endokarditi Olgusunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Titreler

Tablo 28. IPD Meta-Analizi Çalışmasına Dahil Edilmiş 273 *Brucella* Spp. Endokarditi Olgusunda Çok Değişkenli Analizde Belirlenmiş, Mortaliteye Etki Eden Bağımsız Risk Faktörleri

Değişkenler	<i>p</i>	OR	% 95 Güven Aralığı
Yaş	0.006	0.941	0.902-0.983
Cinsiyet	0.047	6.002	1.021-35.276
Başvurudaki Wright STA titresi >1280	0.003	7.009	1.965-24.997
KKY Komplikasyonu Gelişmesi	<0.001	15.400	3.991-59.431
Tedavide Aminoglikozid Bulunması	0.024	0.250	0.075- 0.831
Endokardit Nedeniyle Kalp Cerrahisi Yapılması	<0.001	0.068	0.019-0.237

OR: “Odds ratio”, **STA:** Standart tüp aglütinasyon, **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği.

Mortalite dışı birleşik sonlanım (yineleme veya istenmeyen ilaç etkileri veya yeniden hastane yatışı veya hastane yatışında postoperatif komplikasyonlar veya bir yıl içinde yeniden ameliyat edilme) için tek değişkenli analizlerde apse varlığı ($p=0.014$), tedavi öncesi Wright aglütinasyon titresinin >1280 olması ($p=0.016$), DOX/TET veya RIF veya CRO içermeyen tedavilerin kullanılması ($p=0.013$, $p\geq 0.001$, $p=0.012$), aminoglikozid içeren tedavilerin kullanılması ($p<0.001$), 2’li tedavi kullanılması ($p=0.038$), 3’lü tedavi kullanılmaması ($p=0.026$) riski artıran faktörler olarak bulundu.

Tablo 29. IPD Meta-Analizi Çalışmasına Dahil Edilmiş 273 *Brucella* Spp. Endokarditi Olgusunda Çok Değişkenli Analizde Belirlenmiş, Ölüm Dışı İstenmeyen Sonlanımlara Etki Eden Bağımsız Risk Faktörleri

Değişkenler	<i>p</i>	OR	%95 Güven Aralığı
Perivalvüler Aps	0.014	3.634	1298-10.176
Başvurudaki Wright STA Titresi >1280	0.093	2.244	0.875-5.756
Tedavide Doksisisiklin/Tetrasiklin Kullanılması	0.041	0.192	0.039-0.938
Aminoglikozid kullanılması	0.036	2.848	1.069- 7.583

OR: “Odds ratio”, **STA:** Standart tüp aglütinasyon.

Tablo 30. IPD Meta-Analiz Çalışmasına Dahil Edilmiş 273 *Brucella* Spp. Endokarditi Olgusunda İlaç Türlerine ve İkili veya Üçlü Antimikrobik Kombinasyonlarında Ölüm Dışı İstenmeyen Etkilerin Görülme Sıklığı

İstenmeyen Sonlanımlar*	Yineleme % vs % (p)	Hastaneye Yeniden Yatış % vs % (p)	İlaç İstenmeyen Etki % vs % (p)	Cerrahi Komplikasyon % vs % (p)	Diğer İstenmeyen Sonlanımlar % vs % (p)	Ölüm Dışı İstenmeyen Sonlanımlar, Toplam % vs % (p)
Tedaviler						
2'li tedavi	2.1 vs 1 (0.469)	6.5 vs 1 (0.046)	4.1 vs 3.9 (1.000)	24.2 vs 5 (0.001)	12.8 vs 5.4 (0.073)	20.4 vs 9.8 (0.038)
3'lü tedavi	1 vs 2.2 (0.453)	%1 vs 6.8 (0.041)	3.9 vs 4.3 (1.000)	4.9 vs 25 (<0.001)	5.4 vs 13.3 (0.056)	9.7 vs 21.3 (0.026)
Doksisiklin	- (1.000)	- (1.000)	- (0.307)	8.2 vs 25 (0.157)	5.8 vs 33 (0.017)	10.6 vs 44.4 (0.013)
Rifampisin	0.9 vs 3.2 (0.330)	1.4 vs 6.5 (0.119)	3.6 vs 6.5 (0.350)	6.1 vs 26.1 (0.002)	5 vs 19.4 (0.003)	8.9 vs 32.3 (<0.001)
Streptomisin	1.3 vs 1.2 (1.000)	1.3 vs 2.4 (1.000)	7.8 vs 2.3 (0.071)	11.9 vs 8 (0.531)	10.3 vs 5.2 (0.144)	19.2 vs 8.5 (0.014)
Gentamisin	2.3 vs 1.0 (0.437)	4.7 vs 1.5 (0.209)	7 vs 3.3 (0.381)	13.6 vs 8.3 (0.425)	11.6 vs 5.8 (0.184)	18.6 vs 10.4 (0.130)
Streptomisin+Gentamisin	1.7 vs 0.8 (0.602)	2.6 vs 1.5 (0.669)	7.8 vs 0.7 (0.006)	12.9 vs 6.5 (0.177)	11.1 vs 3 (0.011)	19.7 vs 5.1 (<0.001)
TMP-SXT	1.1 vs 1.2 (1.000)	1.1 vs 2.5 (0.475)	3.6 vs 4.6 (0.739)	11.9 vs 7.4 (0.345)	9.5 vs 5.5 (0.272)	14.9 vs 10.1 (0.257)
Seftriakson	0 vs 1.6 (1.000)	0 vs 2.7 (0.340)	0 vs 5.3 (0.070)	3.1 vs 10.7 (0.303)	4.9 vs 7.4 (0.770)	3.1 vs 14.7 (0.012)
Siprofloksasin	5.7 vs 0.5 (0.053)	5.7 vs 1.4 (0.048)	8.6 vs 3.2 (0.131)	8.7 vs 9.2 (1.000)	3.1 vs 10.7 (0.303)	20 vs 10.5 (0.106)

*O tedaviyi alanlardaki % oranıyla almayanlardaki % oranın karşılaştırılmasıdır.

3.14. PICO 12 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. endokarditi olan hastalarda, tanı anındaki Wright STA testi titresi olumsuz sonuçları gösterir mi?

P: *Brucella* spp. endokarditi olan hastalar

I: Tanı anında Wright STA testi titresinin $\geq 1/1280$ olması

C: Tanı anında Wright STA testi titresinin $< 1/1280$ olması

O1: Ölüm

O2: Yineleme veya istenmeyen ilaç etkileri veya yeniden hastane yatışı veya hastane yatışında postoperatif komplikasyonlar veya bir yıl içinde yeniden ameliyat edilme)

Tablo 31. PICO 12 İçin Bulguların Özeti (Ölüm İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölen Hasta Sayısı /Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı/Olgu Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	Wright STA Titresi <1280	Wright STA Titresi ≥ 1280	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/227	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	12/137 %8.6	15/90 %17	0.53 (0.46-0.59)	84 daha az ölüm/1000 hastada (72-95)

Tablo 32. PICO 12 İçin Bulguların zeti (lm Dışı İstenmeyen Sonlanımlar İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			lm Dışı İstenmeyen Olay Sayısı / Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı/Olgu Sayısı	alışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	Wright <1280	Wright ≥1280	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/203	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	12.1 (20/164)	28.2 (11/39)	0.43 (0.36-0.50)	161 daha az olay/1000 hastada (135-186)

3.15. PICO 13 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. endokarditi olan hastalarda, 3'lü antimikrobik tedavi rejimleri, 2'li antimikrobik tedavi rejimlerinden daha üstün müdür?

P: *Brucella* spp. endokarditi olan hastalar

I: 2'li antimikrobik tedavi kombinasyonu

C: 3'lü antimikrobik tedavi kombinasyonu

O: Ölüm, yineleme, komplikasyon gelişimi (istenmeyen ilaç etkileri veya yeniden hastane yatışı veya hastane yatışında postoperatif komplikasyonlar veya bir yıl içinde yeniden ameliyat edilme)

Tablo 33. PICO 13 İçin Bulguların Özeti (Ölüm İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölen Sayısı /Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma sayısı/Olgu Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	2'li Tedavi	3'lü Tedavi	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/272	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	%13.46 (7/52)	%11.36 (25/220)	1.18 (1.12-1.24)	21 daha fazla ölüm/1000 hastada (20-22)

Tablo 34. PICO 13 İçin Bulguların Özeti (Ölüm Dışı Sonlanımlar İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölüm Dışı İstenmeyen Olay Sayısı/Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	2'li Tedavi	3'lü Tedavi	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/256	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	%20.4 (10/49)	%9.7 (20/207)	2.10 (1.90-2.30)	107 daha fazla ölüm/1000 hastada (97-117)

3.16. PICO 14 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. endokarditi olan hastalarda aminoglikozid içeren ve içermeyen tedaviler arasında olumsuz sonuçlar açısından fark var mıdır?

P: *Brucella* spp. endokarditi olan hastalar

I: Aminoglikozid (streptomisin veya gentamisin) içeren antimikrobik tedavi kombinasyonu

C: Aminoglikozid (streptomisin veya gentamisin) içermeyen antimikrobik tedavi kombinasyonu

O1: Ölüm, yineleme, komplikasyon (istenmeyen ilaç etkileri veya yeniden hastane yatışı veya hastane yatışında postoperatif komplikasyonlar veya bir yıl içinde yeniden ameliyat edilme)

Tablo 35. PICO 14 İçin Bulguların Özeti (Ölüm İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölen Sayısı /Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı/Olgu Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	Aminoglikozid Alan	Aminoglikozid Almayan	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/258	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	10/122 (%8.19)	22/136 (%16.1)	0.54 (0.48-0.60)	68 daha az ölüm/1000 hastada (60-76)

Tablo 36. PICO 14 İçin Bulguların Özeti (Ölüm Dışı Sonlanımlar İçin)

Kanıtların Değerlendirmesi			Ölüm Dışı İstenmeyen Olay Sayısı/Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	Aminoglikozid Alan	Aminoglikozid Almayan	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/ 258	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	24/122 (%19.7)	22/136 (%5.1)	3.86 (3.45-4.27)	146 daha fazla olay/1000 hastada (131-162)

3.17. PICO 15 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. endokarditi olan hastalarda kapak cerrahisi uygulamasının olumsuz sonuçları azaltmada etkisi var mıdır?

P: *Brucella* spp. endokarditi olan hastalar

I: Endokardit atağı nedeniyle kapak cerrahisi yapılmış hastalar

C: Endokardit atağı nedeniyle kapak cerrahisi yapılmamış hastalar

O: Ölüm

Tablo 37. PICO 15 İçin Bulguların Özeti (Ölüm İçin)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölen Hasta Sayısı/Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma Sayısı/Olgu Sayısı	Çalışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	Kapak Cerrahisi Yapılan	Kapak Cerrahisi Yapılmayan	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/270	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	10/ 184 (%5.4)	22/86 (%25.5)	0.23 (0.18-0.28)	201 daha az ölüm/1000 hastada (156-245)

3.18. PICO 16 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. endokarditi olan hastalarda ≤ 3 aylık antimikrobiyal tedaviler ile >3 aylık tedaviler arasında olumsuz sonuçlar açısından fark var mıdır?

P: *Brucella* spp. endokarditi olan hastalar

I: >3 aylık antimikrobiyal tedavi

C: ≤ 3 aylık antimikrobiyal tedavi

O: Ölüm

Tablo 38. PICO 16 için bulguların özeti (ölüm için)

Kesinlik Değerlendirmesi			Ölen Hasta Sayısı/Toplam Hasta Sayısı (%)		Etki	
Çalışma sayısı/Olgu Sayısı	alışma Türleri	Kanıtların Kalitesi	>3 Ay Tedavi	≤ 3 Ay Tedavi	Rölatif Etki (%95 GA)	Mutlak Etki (%95 GA)
86/258	Olgu sunumu, olgu serilerinin IPD meta-analizi	Yüksek yanlılık riski, yayımlanma yanlılığı	5/133 (%3.75)	27/125 (%21.6)	0.17 (0.16-0.19)	179 daha az ölüm/1000 hasta (164-194)

3.19. PICO 17 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. Spondilodiskiti tedavisinde doksisisiklin + streptomisin rejimi, doksisisiklin + rifampisin rejimine üstün müdür?

P: Brusella spondilodiskit tanısı konulan hastalar

I: Doksisisiklin-streptomisin tedavisi

C: Doksisisiklin-rifampisin tedavisi

O: Yineleme ve tedavi başarısızlığı

Tablo 39. PICO 17 İçin Yapılan Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özeti

Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Ariza ve ark. (1992)	Prospektif, randomize kontrollü, çift kör, tek merkez	Yüksek	DOX (2x100 mg, 45 gün) + RIF (15 mg/kg/gün, 45 gün)	DOX (2x100 mg, 45 gün) + STREP (1x1 gr, 15 gün)	9/9	Tedavi başarısızlığı, yineleme	Ortalama 15.7 ay
Bayındır ve ark. (2003)	Prospektif, randomize kontrollü, açık, tek merkez	Yüksek	STREP + TET STREP + DOX STREP + DOX + RIF DOX + RIF OFL + RIF	STREP (1x1 gr, 15 gün) TET (4x500 mg, 45 gün) DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (1x15mg/kg [600-900 mg], 45 gün) OFL (2x200 mg, 45 gün)	20/21/22/20/19	Tedavi başarısızlığı, yineleme	En az 6 ay
Buzgan ve ark. (2010)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	6*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + STREP CIP + DOX veya RIF	DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (300-600 mg/gün, 45 gün) STREP (1x1 gr, 15 gün) CIP (2x500 mg, 45 gün)	35/41/53/12	Yineleme	12 ay
Colmenero ve ark. (2008)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	6*	DOX (doz?, süre?) + STREP (doz?, süre?)	DOX (doz?, süre?) + RIF (doz?, süre?)	71/16	Tedavi başarısızlığı, yineleme	6 ay
Jia ve ark. (2017)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	4*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + LEVO DOX + MOXI RIF + LEVO	DOX (2x100 mg, 12 hafta) STREP (1x1 gr, 15 gün) RIF (1x600 mg, 12 hafta) LEVO (1x500 mg, 12 hafta) MOXI (doz?, süre?)	55/11/39/17/15	Yineleme	6 ay

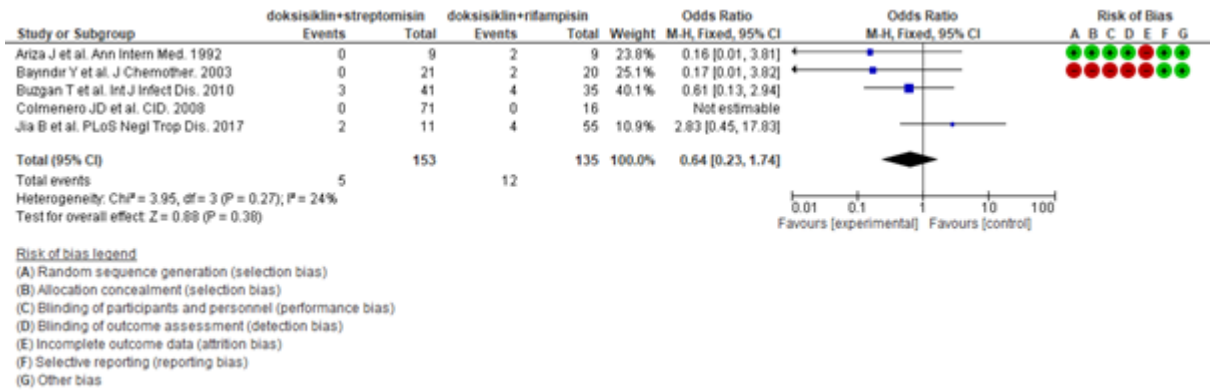
Kilic ve ark. (2014)	Retrospektif karşılaştırmalı ve çok merkezli	6*	DOX + STREP DOX + RIF + STREP DOX + RIF + GEN DOX + RIF + CIP DOX + RIF	DOX (2x100 mg, süre?) STREP (1x1 gr, süre?) RIF (1x600 mg, süre?) GEN (doz, süre?) CIP (2x500 mg, süre?)	8/141/22/11/95 (n=277)	Tedavi başarısızlığı	?
----------------------	--	----	---	--	---------------------------	----------------------	---

DOX: Doksisiklin, **RIF:** Rifampisin, **STREP:** Streptomisin, **TET:** Tetrasiklin, **OFL:** Ofloksasin, **CIP:** Siprofloksasin, **LEVO:** Levofloksasin,

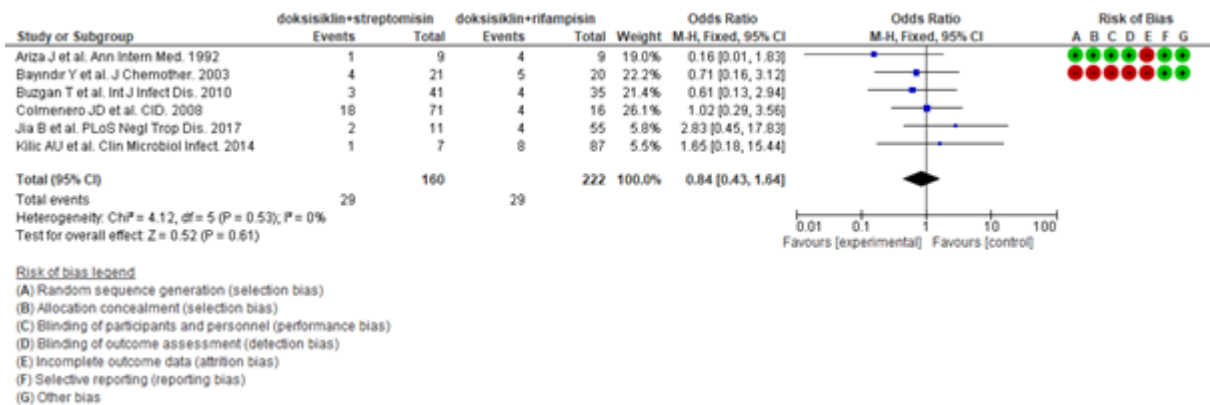
MOXI: Moksifloksasin, **GEN:** Gentamisin.

*“Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” derecelendirmesine göre belirlenmiştir.

Bibliyografi: 1) Arıza ve ark. Ann Intern Med. 1992;117(1):25-30. [CrossRef] 2) Bayındır ve ark. J Chemother. 2003;15(5):466-71. [CrossRef] 3) Buzgan ve ark. Int J Infect Dis. 2010;14(6):e469-78. [CrossRef] 4) Colmenero ve ark. Clin Infect Dis. 2008;46(3):426-33. [CrossRef] 5) Jia ve ark. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005577. [CrossRef] 6) Ulu-Kilic ve ark. Clin Microbiol Infect. 2014;20(2):75-82. [CrossRef]



Şekil 32. PICO 17 Relaps İçin “Forrest Plot” Grafiği



Şekil 33. PICO 17 Tedavi Başarısızlığı İçin “Forrest Plot” Grafiği

Tablo 40. PICO 17 İçin Yapılan Meta-Analizinde Elde Edilen Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı)	Kanıtların Kalitesi	OR (95% GA) RR (95% GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				DOX+RIF ile Risk	DOX+STREP ile Beklenen Risk Farkı
Yineleme	288 (n=5)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.64 (0.23- 1.74) RR=0.36 (0.13-1.01)	88/1000	56 daha az/1000 hastada (5-111)
Tedavi başarısızlığı	382 (n=6)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.84 (0.43-1.64) RR=1.38 (0.86-2.22)	130/1000	50 daha çok/1000 hastada (-23-125)

OR: "Odds ratio", RR: "Risk ratio", DOX: Doksisiklin, RIF: Rifampisin, STREP: Streptomisin.

3.20. PICO 18 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella Spp. spondilodiskiti tedavisinde 3'lü antimikrobiyal kombinasyon rejimleri, 2'li kombinasyon rejimlerinden üstün müdür?

P: Brusella spondilodiskit tanısı konulan hastalar

I: 3'lü tedavi

C: 2'li tedavi

O: Yineleme ve tedavi başarısızlığı

Tablo 41. PICO 18 İçin Yapılan Meta-Analizine Dahil Edilen Çalışmaların Özeti

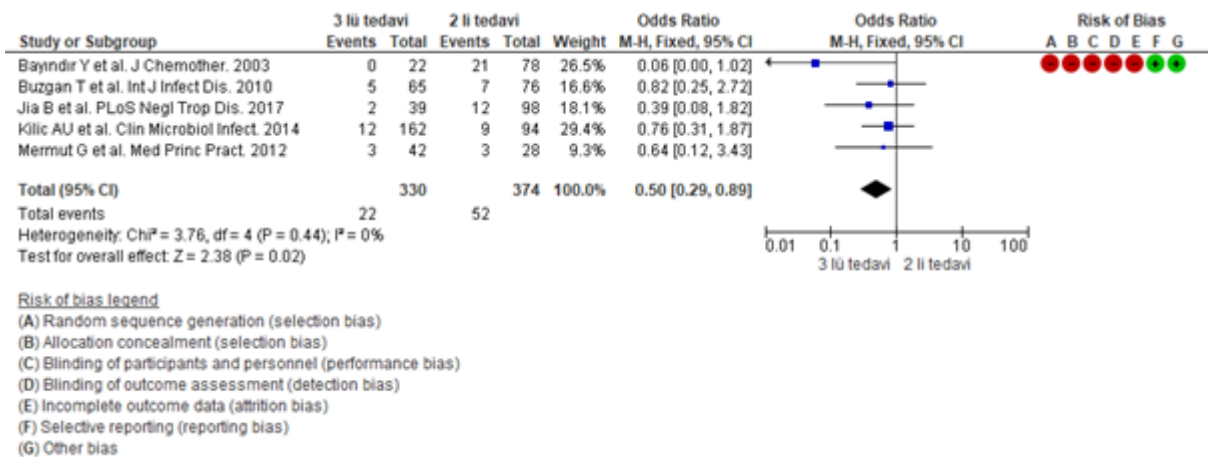
Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Bayındır ve ark (2003)	Prospektif, randomize kontrollü, açık, tek merkez	Yüksek	STREP + TET STREP + DOX STREP + DOX + RIF DOX + RIF OFL + RIF	STREP (1x1 gr, 15 gün) TET (4x500 mg, 45 gün) DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (1x15mg/kg [600-900 mg], 45 gün) OFL (2x200 mg, 45 gün)	20/21/22/20/19	Klinik yanıt, Tedavi başarısızlığı, yineleme	En az 6 ay
Buzgan ve ark (2010)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	6*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + STREP	DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (300-600 mg/gün, 45 gün)	35/41/53/12	Yineleme	12 ay

			CIP + DOX veya RIF	STREP (1x1 gr, 15 gün) CIP (2x500 mg, 45 gün)			
Jia ve ark. (2017)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	4*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + LEVO DOX + MOXI RIF + LEVO	DOX (2x100 mg, 12 hafta) STREP (1x1 gr, 15 gün) RIF (1x600 mg, 12 hafta) LEVO (1x500 mg, 12 hafta) MOXI (doz?, süre?)	55/11/39/17 /15	Yineleme	6 ay
Kilic ve ark. (2014)	Retrospektif karşılaştırmalı, çok merkezli	6*	DOX + STREP DOX + RIF + STREP DOX + RIF + GEN DOX + RIF + CIP DOX + RIF	DOX (2x100 mg, süre?) STREP (1x1 gr, süre?) RIF (1x600 mg, süre?) GEN (doz?, süre?) CIP (2x500 mg, süre?)	8/141/22/11 /95	Tedavi başarısızlığı	
Mermut ve ark. (2012)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	4*	DOX (2x100 mg, en az 6 hafta) + STREP (1x1 gr, süre?)	DOX (2x100 mg, en az 6 hafta) +STREP (1x1 gr, süre?) + RIF (1x600 mg, en az 6 hafta)	28/42	Yineleme	?

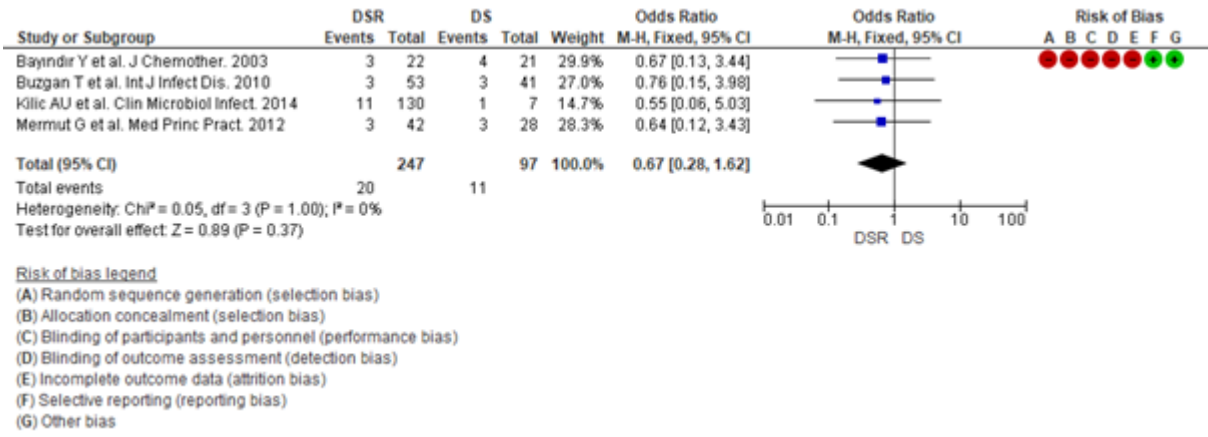
DOX: Doksisiklin, **RIF:** Rifampisin, **STREP:** Streptomisin, **TET:** Tetrasiklin, **OFL:** Ofloksasin, **CIP:** Siprofloksasin, **LEVO:** Levofloksasin, **MOXI:** Moksifloksasin, **GEN:** Gentamisin

*“Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” derecelendirmesine göre belirlenmiştir.

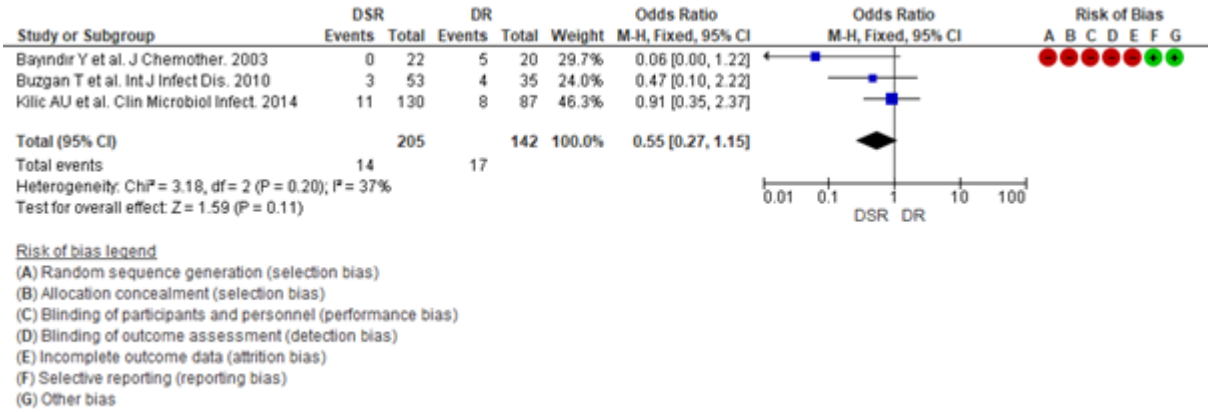
Bibliyografi: 1) Bayındır ve ark. J Chemother. 2003;15(5):466-71. [CrossRef] 2) Buzgan ve ark. Int J Infect Dis. 2010;14(6):e469-78. [CrossRef] 3) Jia ve ark. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005577. [CrossRef] 4) Ulu-Kilic ve ark. Clin Microbiol Infect. 2014;20(2):75-82. [CrossRef] 5) Mermut ve ark. Princ Pract. 2012;21(1):46-50. [CrossRef]



Şekil 34. PICO 18, Doksisiklin-Streptomisin için Tedavi Başarısızlığı “Forrest Plot” Grafiği



Şekil 35. PICO 18, Doksisisiklin-Rifampisin için Tedavi Başarısızlığı “Forrest Plot” Grafiği



Şekil 36. PICO 18, Tedavi Başarısızlığı İçin “Forrest Plot” Grafiği

Tablo 42. PICO 18 İçin Yapılan Meta-Analizde Elde Edilen Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı)	Kanıtların Kalitesi	OR (95% GA) RR (95% GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				Herhangi İki İlaçla Risk	Herhangi Üç İlaçla Beklenen Risk Farkı
Tedavi başarısızlığı	704 (n?)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.50 (0.29-0.89) RR=0.47 (0.29-0.77)	139/1000	72 daha az/1000 hastada (-116, -28)
Tedavi başarısızlığı	344 (n=4)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.67 (0.28-1.62) RR=0.71 (0.35-1.43)	113/1000	32 daha az/1000 hastada (-104, 39)
Tedavi başarısızlığı	347 (n=3)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.55 (0.27-1.15) RR=0.57 (0.29-1.19)	119/1000	51 daha az/1000 hastada (-115, 12)

3.21. PICO 19 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. spondilodiskiti tedavisinde kinolon içeren tedavi rejimleri içermeyen rejimlere üstün müdür?

P: Brusella spondilodiskit tanısı konulan hastalar

I: Kinolon içeren tedaviler

C: Kinolon içermeyen tedaviler

O: Yineleme ve tedavi başarısızlığı

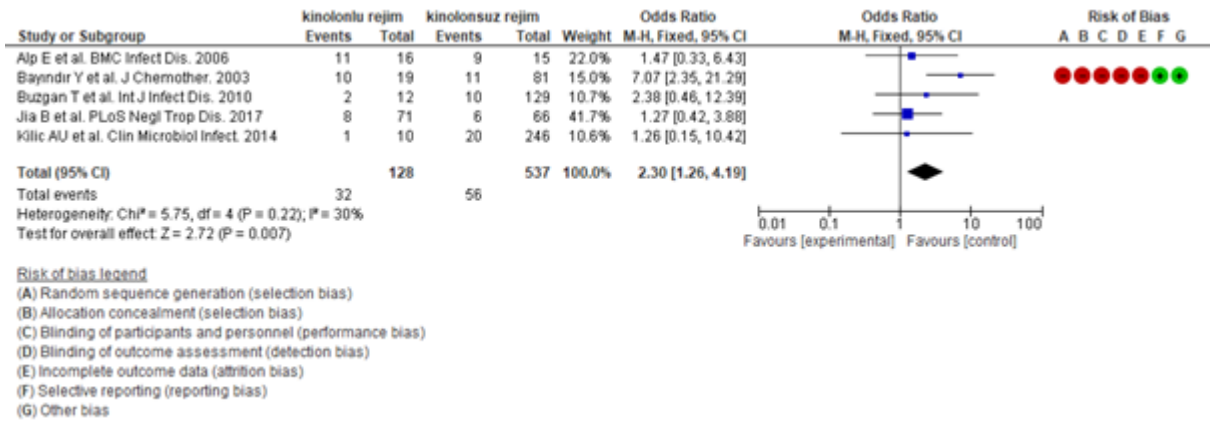
Tablo 43. PICO 19 İçin Yapılan Meta-Analizine Dahil Edilen Çalışmaların Özeti

Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlışlık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
Alp ve ark. (2006)	Prospektif, açık, kontrollü, randomize olmayan, tek merkez	4*	DOX (2x100 mg, 12 hafta) + STREP (1x1 gr, 21 gün)	CIP (2x500 mg, 12 hafta) + RIF (1x600 mg, 12 hafta)	15/16	Tedavi başarısızlığı Yineleme	12 ay
Bayındır ve ark. (2003)	Prospektif, Randomize kontrollü, açık, tek merkez	Yüksek	STREP + TET STREP + DOX STREP + DOX + RIF DOX + RIF OFL + RIF	STREP (1x1 gr, 15 gün) TET (4x500 mg, 45 gün) DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (1x15mg/kg [600-900 mg], 45 gün) OFL (2x200 mg, 45 gün)	20/21/22/20/19	Klinik yanıt, tedavi başarısızlığı, yineleme	En az 6 ay
Buzgan ve ark. (2010)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	6*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + STREP CIP + DOX or RIF	DOX (2x100 mg, 45 gün) RIF (300-600 mg/gün, 45 gün) STREP (1x1 gr, 15 gün) CIP (2x500 mg, 45 gün)	35/41/53/12	Yineleme	12 ay
Jia B ve ark. (2017)	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	4*	DOX + RIF DOX + STREP DOX + RIF + LEVO DOX + MOXI RIF + LEVO	DOX (2x100 mg, 12 hafta) STREP (1x1 gr, 15 gün) RIF (1x600 mg, 12 hafta) LEVO (1x500 mg, 12 hafta) MOXI (doz?, süre?)	55/11/39/17/15	Yineleme	6 ay
Kilic ve ark. (2014)	Retrospektif karşılaştırmalı, çok merkezli	6*	DOX + STREP DOX + RIF + STREP DOX + RIF + GEN	DOX (2x100 mg, süre?)	8/141/22/11/95	Tedavi başarısızlığı	?

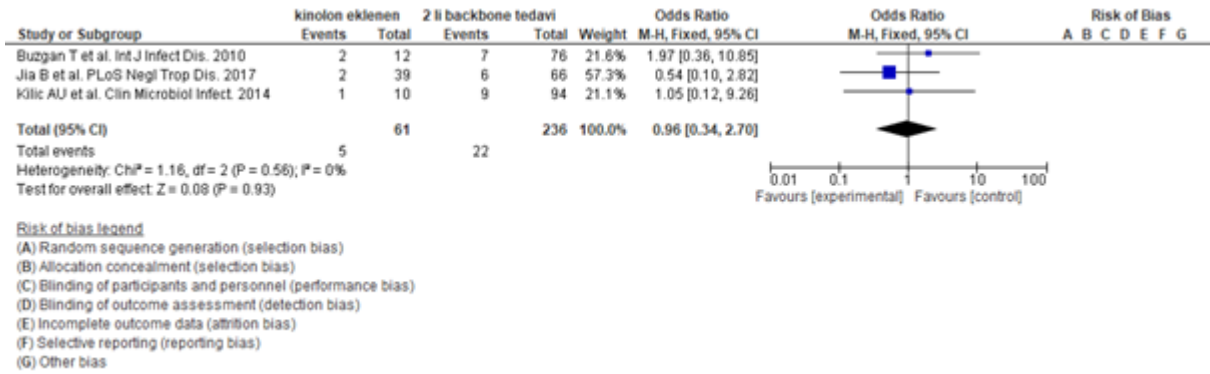
			DOX + RIF + CIP DOX + RIF	STREP (1x1 gr, süre?) RIF (1x600 mg, süre?) GEN (doz?, süre?) CIP (2x500 mg, süre?)			
--	--	--	------------------------------	---	--	--	--

DOX: Doksisisiklin, **RIF:** Rifampisin, **STREP:** Streptomisin, **TET:** Tetrasiklin, **OFL:** Ofloksasin, **CIP:** Siprofloksasin, **LEVO:** Levofloksasin, **MOXI:** Moksifloksasin, **GEN:** Gentamisin.
 “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” derecelendirmesine göre belirlenmiştir.

Bibliyografi: 1) Alp ve ark. BMC Infect Dis. 2006;6:72. [CrossRef] 2) Bayindir ve ark. J Chemother. 2003;15(5):466-71. [CrossRef] 3) Buzgan ve ark. Int J Infect Dis. 2010;14(6):e469-78. [CrossRef] 4) Jia ve ark. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005577. [CrossRef] 5) Ulu-Kilic ve ark. Clin Microbiol Infect. 2014;20(2):75-82. [CrossRef]



Şekil 37. PICO 19, Tedavi Başarısızlığı İçin “Forrest Plot” Grafiği



Şekil 38. PICO 19, Tedavi Başarısızlığı İçin “Forrest Plot” Grafiği

Tablo 44. PICO 19 İçin Yapılan Meta-Analizinde Elde Edilen Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı)	Kanıtların Kalitesi	OR (95% GA) RR (95% GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				Kinolonsuz Rejimler ile Risk	Kinolonlu Rejimlerle Beklenen Risk Farkı

Tedavi başarısızlığı	347 (n=3)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=2.30 (1.26-4.19) RR=2.39 (1.62-3.53)	104/1000	145 daha fazla/1000 hastada (66-225)
Tedavi başarısızlığı	297 (n=3)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.96 (0.34-2.70) RR=0.87 (0.34-2.22)	93/1000	11 daha az/1000 hastada (-89-66)

3.22. PICO 20 İçin Yapılan Meta-Analizi Sonuçları

Brucella spp. spondilodiskiti tedavisinde 3 aydan uzun süreli tedavi 3 aydan kısa süreli tedavilere üstün müdür?

P: Brusella spondilodiskit tanısı konulan hastalar

I: Üç aydan uzun tedavi

C: Üç ay ve daha kısa tedavi

O: Yineleme ve tedavi başarısızlığı

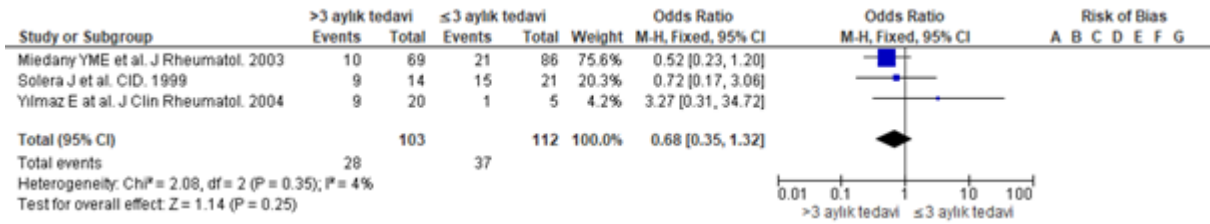
Tablo 45. PICO 20 İçin Yapılan Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özeti

Çalışma	Çalışma Tasarımı	Yanlılık	Karşılaştırma Grupları		Popülasyon Büyüklüğü	Sonlanım	Takip Süresi
El Miedany ve ark. (2003)	Prospektif, kohort, çok merkezli	5*	≤3 aylık tedavi DOX + RIF + STR / DOX + SXT + RIF	> 3 aylık tedavi DOX+RIF+STR / DOX+SXT+RIF	86/69	Tedavi başarısızlığı	2 yıl
Solera ve ark. (1999)	Prospektif, gözlemsel, tek merkezli	4*	≤3 aylık tedavi (farklı tedavi rejimleri)	> 3 aylık tedavi (farklı tedavi rejimleri)	21/14	Tedavi başarısızlığı	1 yıl-6 yıl
Yılmaz ve ark. (2004)	Retrospektif, tek merkezli	4*	≤3 aylık tedavi (farklı tedavi rejimleri)	≤3 aylık tedavi (farklı tedavi rejimleri)	5/20	Tedavi başarısızlığı	1 ay-10 yıl

DOX: Doksisiklin, **RIF:** Rifampisin, **STR:** Streptomisin, **SXT:** Trimetoprim/sulfametoksazol.

*"Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale" derecelendirmesine göre belirlenmiştir.

Bibliyografi: 1) El Miedany ve ark. J Rheumatol. 2003;30(12):2666-72. 2) Solera ve ark. Clin Infect Dis. 1999;29(6):1440-9. [CrossRef] 3) Yılmaz ve ark. J Clin Rheumatol. 2004;10(6):300-7. [CrossRef]



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

Şekil 39. PICO 20, Tedavi Başarısızlığı İçin “Forrest Plot” Grafiği

Tablo 46. PICO 20 İçin Yapılan Meta-Analizde Elde Edilen Bulguların Özeti

Sonuç	Hasta Sayısı (Çalışma Sayısı)	Kanıtların Kalitesi	OR (95% GA) RR (95% GA)	Beklenen Mutlak Etki	
				≤3 Aylık Tedavi ile Risk	>3 Aylık Tedaviyle Beklenen Risk Farkı
Tedavi başarısızlığı	347 (n=3)	⊕⊕⊕⊕ Çok düşük kanıt düzeyi	OR=0.68 (0.35-1.32) RR=0.82 (0.54-1.24)	330/1000	58 daha az/1000 hastada (-180-63)

4) Çıkar Çatışması Olarak Kabul Edilen ve Edilmeyen İlişki Türleri

Kabul edilmeyen ilişki türleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- 1) Rehber içeriğinde yer alan herhangi bir ilaç, ürün veya cihazla ilgili olarak, telif hakkı, lisans veya patent ücreti alıyor olmak. Buna, haklarını başka bir kuruma devrettikten sonra bireyin halen yararlanmaya devam ettiği patentler de dahildir.
- 2) Rehber içeriğinde yer alan herhangi bir ilaç, ürün veya cihazı üreten firmaların yönetim kurulu üyesi veya çalışanı olarak görev yapmak.
- 3) Konuyla ilgili herhangi bir ticari kuruluştan (yerel ve uluslararası) doğrudan alınan herhangi bir ücret (honorarium vb), hediye veya diğer ödemeler (seyahat/otel için fonlar dahil).
- 4) Sponsorluğu firmanın araştırma bölümü tarafından yapılmamış herhangi bir aktiviteye izin verilmeyecektir. Örneğin sponsorluğu satış bölümü tarafından yapılan “danışma kurulu”, gelecek araştırma yönlerine odaklansa bile kabul edilmeyecektir. Ek olarak araştırma sonrası ruhsat alma konusundaki danışmanlıklar da kabul edilmeyecektir.
- 5) Rehber içeriğinde yer alan herhangi bir ilaç, ürün veya cihazı üreten firmalarda hisse senedi, sermaye sahibi olmak.

Kabul edilen ilişki türleri ise şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- 1) Araştırma ile ilişkili olmak koşuluyla danışmanlıklar, ilişki içinde olunan firmanın rehberle ilişkili ürünü olsa bile araştırma aktivitesi olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla bir ilaç veya cihaz firmasına çalışma tasarımı konusunda veya veri güvenlik takip komitesinde görev alma şeklinde hizmet vermek kabul edilmiştir. Ancak komitenin başkanı olanlar bunun dışındadır.
- 2) Ticari firma destekli veya sponsorlu bir araştırma çalışmasında araştırmacı olmak.
- 3) Ulusal veya uluslararası toplantılarda şu koşullarda sunum yapmak:
 - a) Sunumda promosyon yapılmamış ve sunum içeriğine firmalar hiç bir koşulda dahil olmamışsa,
 - b) Firmalar tarafından, kişi/kişilere katılımı nedeniyle direkt ödeme yapılmamışsa (konuşmacı masrafları için firma desteği, mutlaka aracılar (KLİMİK, üniversite döner sermayesi veya diğer eğitim sağlayıcılar aracılığıyla) yoluyla olmalıdır.