



Çocukluk Çağı Brusellozunda Gentamisin Kullanımı: Kalsiyum Homeostazı ve Relaps Üzerine Etkileri

Use of Gentamicin for Childhood Brucellosis: Effect on Calcium Homeostasis and Relapse

Zafer Bıçakcı^(iD), Hayrunnisa Bekis Bozkurt^(iD)

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Makale atfı: Bıçakcı Z ve Bozkurt HB. Çocukluk çağı brusellozunda gentamisin kullanımı: Kalsiyum homeostazı ve relaps üzerine etkileri. J Pediatr Inf 2023;17(2):88-95.

Öz

Giriş: Bruselloz, dünya çapında birçok gelişmekte olan ülkede kalıcı bir sağlık sorunudur ve basit ve etkili tedavi arayışları büyük önem taşımaktadır. Bruselloz tedavisinde kullanılan gentamisin, hücre dışı kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) agonisti olarak kalsiyum homeostazına etki eder. Gentamisin'in kalsiyum homeostazı üzerindeki etkilerini araştırmak için 14 gün süreyle intravenöz (IV) gentamisin ve oral antibiyotik uygulanan hastalar arasında tedavi sonrası nüks oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak, 18 yaşından küçük hastalarda, Wright aglütinasyon titresi $\geq 1/160$ veya *Brucella* spp. Kültür örneklerinden herhangi birinde bruselloz tanısı alan hastalar dosyaları üzerinden tarandı. Oral tedavi alan hastalar (Grup 1/Rejim 1) ve intravenöz tedavi alan hastalarda (Grup 2/Rejim 2) tam kan sayımı (hemogram); eritrosit sedimentasyon hızı; nokta idrar elektrolit seviyeleri; serum üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalın fosfataz, PTH, 25-OH D3, albümin, toplam protein ve elektrolit düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Gentamisin verilen hastalarda serum potasyum, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, 25-OH D3 ve alkalın fosfataz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişkenlik vardı. Rejim 1 uygulanan 21 hastanın yedisinde (%33.3) tedaviden sonraki ilk altı ay içinde nüks/tedavi başarısızlığı gözlemlendi. Rejim 2 uygulanan 61 hastanın hiçbirinde nüks gözlemlenmedi.

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozu tedavisinde nüks riskini ortadan kaldırmak için 14 gün intravenöz gentamisin ile 45 gün doksisisiklin/trime-toprim-sülfametoksazol tedavisi uygulanabilir. CaSR agonisti olarak kul-

Abstract

Objective: Brucellosis is a permanent health problem in many developing countries globally, and the search for simple and effective treatments is of high importance. Gentamicin, used in the treatment of brucellosis, has effects on calcium homeostasis as an extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) agonist. In this study, it was aimed to compare post-treatment relapse rates between patients who were administered with intravenous gentamicin for 14 days and patients who were administered oral antibiotics in order to investigate the effects of gentamicin on calcium homeostasis.

Material and Methods: Retrospectively, a positive Rose Bengal test result in patients younger than 18 years, Wright agglutination titer $\geq 1/160$ or *Brucella* spp. patients diagnosed with brucellosis in any of the culture samples were scanned through their files. Patients receiving oral therapy (Group 1/Regimen 1) and patients receiving intravenous therapy (Group 2/Regimen 2), complete blood count (hemogram); erythrocyte sedimentation rate; spot urinary electrolyte levels; and serum urea, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, PTH, 25 hydroxy vitamin D3, albumin, total protein and electrolyte levels were evaluated.

Results: There was a statistically significance variability in serum potassium, calcium, and phosphorus levels, parathyroid hormone, 25-dihydroxyvitamin D3, and alkaline phosphatase in the patients who were administered with gentamicin. In seven of the 21 patients (33.3%) who were administered with Regimen 1, relapse/treatment failure was observed within the first six months after the treatment. There was no relapse observed in any of the 61 patients who were administered with Regimen 2.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Hayrunnisa Bekis Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kars-Türkiye

E-mail: hayrunisabekis@hotmail.com

Geliş Tarihi: 29.07.2022

Kabul Tarihi: 23.12.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

lanılan gentamisin, kalsiyum homeostazında geçici değişikliklere neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, kalsiyum duyarlı reseptör, çocuk, gentamisin, relaps

Giriş

Bruselloz, en yaygın zoonotik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. İnsan brusellozu, yılda 500.000'den fazla yeni vakayla dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıklar arasındadır. Bruselloz gelişmekte olan bölgelerde özellikle Akdeniz bölgesi, Kuzey ve Doğu Afrika, Orta Doğu, Arap Yarımadası, Hint Yarımadası, Güney Amerika ve Orta Asya bölgelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bazı endemik ülkelerde prevalansı yılda >10/100.000 kişidir (1). Pediatrik popülasyon da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarından insanları etkiler. Endemik bölgelerde çocukluk çağı brusellozu, tüm insan bruselloz vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturur (2). Pediatrik hastalarda brusellozun epidemiyolojik ve klinik özelliklerinde birçok farklılık vardır (3). Yenidoğanlarda ve sekiz yaşından küçük pediatrik hastalarda bruselloz için optimal tedavi net olarak tanımlanmamıştır. Tetrasiklinler, dişleri kalıcı olarak boyadıkları ve kemik büyümesini önledikleri için kontrendikedir ve aminoglikozidler, ko-trimoksazol ve rifampisin genellikle önerilen ilaçlardır (4).

Nüks oranı, brusellozda tedavi başarısının önemli bir göstergesi olarak görülmektedir. Birçok çalışma, nüks olasılığını arttıran faktörleri gösterse de, nüksü ve hastalığı kontrol etmenin en iyi yöntemi hala bilinmemektedir. Nüks oranı kullanılan antibiyotik tipine, kombinasyonlarına ve tedavi sürelerine bağlıdır (5).

Gentamisin, streptomisinle karşılaştırıldığında, in vitro olarak *Brucella* spp.'ye karşı daha aktiftir. Gentamisin (7-14 gün boyunca 5 mg/kg/gün) doksisisiklinle kombinasyon halinde uygulanmış olsa da bu rejime ilişkin deneyim, streptomisin artı doksisisiklin kullanımına üstünlüğünü doğrulamak için çok sınırlıdır. Doksisisiklin artı streptomisin ve doksisisiklin artı gentamisin sonuçlarını karşılaştıran hiçbir çalışma yayınlanmamıştır. Gentamisin streptomisin yerine kullanımına ilişkin daha fazla deneyim olmadıkça optimal doz ve tedavi süresi bilinmemektedir (4). Ayrıca bruselloz tedavisinde süre seçimiyle ilgili olarak fokal hastalık (spondilit veya endokardit) varlığına ve böbrek yetmezliği gibi bazı antibiyotiklerin kontrendike olabileceği altta yatan durumlara göre gentamisinin 5-14 gün arasında kullanılabileceği bildirilmiştir (6,7). Çocukluk çağı brusellozuyla ilgili yapılan bir çalışmada 7-10 gün gentamisin verilen hastaların %3'ünde nüks görülürken, başka bir çalışmada 5-14 gün gentamisin verilen hastaların hiçbirinde nüks yaşanma-

Conclusion: Fourteen days of intravenous gentamicin with 45 days of doxycycline/trimethoprim-sulphamethoxazole treatment can be administered in order to eliminate relapse risk in the treatment of childhood brucellosis. Gentamicin, used as a CaSR agonist, may cause temporary changes in calcium homeostasis.

Keywords: Brucellosis, calcium-sensing receptor, child, gentamicin, relapse

mıştır (8). Bu nedenle bruselloz tedavisinde daha uzun süreli gentamisin kullanımı nüks riskini ortadan kaldırabilir. Ancak gentamisin kullanımına bağlı bazı yan etkiler mevcuttur.

Nefrotoksik bir ilaç olarak bilinen gentamisin, kalsiyum ve magnezyum homeostazını etkiler. Kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR), paratiroid hormonu (PTH) sekresyonunu düzenleyerek kalsiyum homeostazının korunmasında önemli rol oynar (9). CaSR sadece kalsiyuma değil aynı zamanda bivalan, trivalan ve polivalan katyonlara da yanıt verir (10). Bu nedenle gentamisin, CaSR'yi kalsiyum olmadan aktive eden bir tip I CaSR agonisti olarak da bilinir. Doğrudan idrarla kalsiyum ve magnezyum kaybına neden olur ve nadiren klinik olarak şiddetli hipokalsemi veya hipomagnezemiye neden olabilir (9).

Literatürde çocukluk çağı brusellozunda relaps/tedavi başarısızlığını ortadan kaldırmak için 14 gün süreyle gentamisin kullanımı ve bunun nefrotoksisite ve kalsiyum homeostazı üzerine etkileriyle ilgili herhangi bir yayına rastlamadık. Bu nedenle, fokal hastalığı veya böbrek fonksiyon rahatsızlığı olmayan, 14 gün intravenöz gentamisin verilen 18 yaş altı brusellozlu 61 pediatrik hastayla brusellozlu olup fokal hastalığı veya böbrek fonksiyon rahatsızlığı olmayan 21 pediatrik hastada tedavi sonrası nüks oranlarını karşılaştırmayı ve gentamisin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Bu çalışma, Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak üniversite hastanemiz kliniğine bruselloz tanısıyla başvuran, oral ve intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanan 82 çocuk hasta üzerinde yapılmıştır.

Bruselloz için kesin tanı kriteri olarak 18 yaşının altında olmak ve uyumlu klinik bulgular (ateş, terleme, artralji, hepatomegali, splenomegali veya fokal hastalık semptomları) göstermek ve Rose Bengal testi pozitifliği (Seromed, Türkiye) ve Wright aglütinasyon titresi $\geq 1/160$ veya kan, kemik iliği veya doku kültürü örneklerinde *Brucella* spp. kullanıldı. Dışlama kriterleri, tetrasiklinlere veya aminoglikozitlere ve ciddi komorbid hastalıklara karşı bilinen veya şüphelenilen aşırı duyarlılığın veya diğer kontrendikasyonların varlığıydı. Hastalar çalışmaya sadece bir kez alındı. Çalışma merkezimiz kurumsal inceleme kurulu tarafından onaylandı (2018-80576354-050-99/103) ve tüm hastaların yasal temsilcilerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma Tasarımı

Kesitsel, retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada klinik bulgularına ve hastaneye yatış ihtiyacına göre kılavuzlar doğrultusunda bruselloz tanısı alan 82 hastadan 21'inin tedavisi oral antibiyotik (Grup 1/Rejim 1), 61 hastanın tedavisi intravenöz antibiyotik (Grup 2/Rejim 2) olarak başlatıldı (4).

Bu nedenle Rejim 1 uygulanan 21 hastadan sekiz yaş altı hastalara trimetoprim-sülfametoksazol (10 mg/kg/gün) ve rifampisin (20 mg/kg/gün) kombinasyonu 45 gün süreyle uygulandı. Sekiz yaş üzeri hastalara doksisisiklin (4 mg/kg/gün) ve rifampisin (20 mg/kg/gün) kombinasyonu 45 gün süreyle uygulandı. Hastalara öncelikle kılavuzlara göre Rejim 1 tedavisi başlandı. Ancak klinik izlemde oral tedaviye uyum güçlüğü ve sık nökslerin görülmesi ve sekiz yaş altı hastalarda rifampisin süspansiyonunun eczanelerde bulunmaması, klinisyenlerin seçilmiş hastalara Rejim 2 tedavisini uygulamasına neden olmuştur.

Bu çalışmaya dahil edilen 21 hastadan yedisinde (%33.3) tedaviden sonraki ilk altı ay içinde nöks/tedavi başarısızlığı yaşandı. Nüks tanısı hasta şikayetleri, klinik bulgular ve Brucella titrelerindeki artışa göre konuldu. Rejim 2 uygulanan 61 hastanın 17'sine yaşlarının küçük olması nedeniyle trimetoprim-sülfametoksazol (45 gün 10 mg/kg/gün) ve gentamisin (14 gün 5 mg/kg/gün) kombinasyonu uygulandı. Sekiz yaş üstü pediyatrik hastalara doksisisiklin (4 mg/kg/gün 45 gün) ve gentamisin (5 mg/kg/gün 14 gün) kombinasyonu uygulandı.

Nüks ve Tedavi Başarısızlığı

Etkinliğin olmamasından kaynaklanan tedavi başarısızlığı, hastalığın herhangi bir semptomunun (artrit/artralji, hepatosplenomegali, yorgunluk, kusma, mide,..) devam etmesi ve tedavi sonunda serumda Brucella titrelerinin artması olarak tanımlandı. Brusellozun nüksetmesi, tedaviden sonraki altı ay içinde yeni pozitif kan kültürlerinin tekrar ortaya çıkması veya antikor titrelerinde artış olarak tanımlandı (10).

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Tam kan sayımı (hemogram), eritrosit sedimentasyon hızı, spot idrar elektrolit seviyeleri, serum üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalik fosfat, PTH, 25 hidroksi vitamin D3, albümin, total protein ve elektrolit düzeyleri ölçüldü. Schwartz formülüne $\{eGFR = 0.413 \times (\text{yükseklik (cm)}) / \text{serum kreatinin (mg/dL)} = \text{mL/dak/1.73 m}^2\}$ dayalı tahmini glomerüler filtrasyon hızı, tedavinin başlangıcında ve 14. gününde ve tedavi sonrası bir, iki, üç, altı, dokuz ve 12. aylarda ve klinik semptomların tekrar ortaya çıkması durumunda ölçüldü. Koklear ve vestibüler toksisiteler klinik olarak değerlendirildi. En genç hastamızın yaşı 24 aydı ve genellikle aneminin Hb <11.5 g/dL, lökopeni lökositin <4000/mm³, lökositöz lökositin >11.000/mm³, trombositopeni trombositin <150.000/mm³, trombosi-

toz trombositin >450.000/mm³, yüksek sedimentasyon hızının >20 mm/sa, C-reaktif protein pozitifliğinin >0.5 mg/dL olduğu kabul edildi.

Mikrobiyolojik Analizler

Tarama testi olarak Rose Bengal lam aglütinasyon testi (Seromed, Türkiye) kullanıldı. Rose Bengal test antijeni (*B. abortus* S99 suşu) bu testte hasta serumuyla karıştırılmıştır.

Rose Bengal testi negatif ve klinik bruselloz şüphesi olan hastalarda Brucella IgM ve IgG ELISA ile ölçüldü (12). Kan kültürleri, BD BACTEC 9120 sistemi (Becton Dickinson-Spain, Madrid, İspanya) kullanılarak bir hafta inkübe edildi. Kültür pozitif örnekler ülkemizdeki referans laboratuvarına gönderildi. İzole edilen tüm Brucella suşları *B. melitensis* olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 22 (IBM, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada frekanslar, yüzdelere ve merkezi eğilim ölçüleri (ortalama ve medyan) ve merkezi yaygınlık ölçüleri (standart sapma ve minimum-maksimum değerler) kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel karşılaştırmalar için paired sample t-testi kullanıldı ve p< 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların Analizi

Wright aglütinasyon testi 1/160'ın üzerinde olan 74 hasta vardı. Aile öyküsünde aktif bruselloz ve klinik olarak bruselloz düşünüldü ancak Wright aglütinasyon testi bir hastada 1/40, dört hastada 1/80 idi. Aile öyküsü olan ve klinik olarak bruselloz olduğundan şüphelenilen, Wright aglütinasyon testi negatif, ancak Brucella IgM için pozitif olan üç hasta vardı. On beş hastanın (Grup 1'de üç, Grup 2'de 12) kan kültürlerinde *Brucella melitensis* üremesi görüldü.

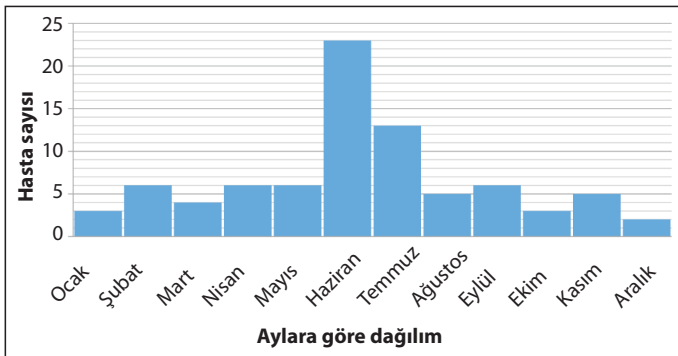
Grup 1'de 13 (%61.9) erkek hasta, sekiz (%38.1) kadın hasta olup ortalama yaşları 130.1 ± 50.8 (24-215) aydı. Grup 1'de 17 (%81) hasta >8, dört (%19) hasta <8 idi. Grup 2'deki hastaların 42 (%68.9)'si erkek, 19 (%31.1)'u kadındı; ortalama yaşları 132.4 ± 54.3 (24-216) aydı. Grup 2'de 44 (%72.1) hasta >8, 17 (%27.9) hasta <8 idi.

Her iki gruptaki çalışmanın başında brusellozlu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Tüm bruselloz olguları en yaygın olarak yaz aylarında (%50, n= 41), ardından ilkbahar (%19.5) (n= 16), güz (%17.0) (n= 14) ve kış (%13.5) (n= 11) aylarında tespit edildi (Şekil 1). C-reaktif protein pozitifliği (>0.5 mg/dL) %37.8 ve aspartat aminotransferaz >40 U/L %30.5 iken trombositopeni sadece %1.2 idi. Tüm hastalarda (Grup 1 ve Grup 2) bulunan anormal laboratuvar sonuçları (%) Tablo 2'de gösterilmiştir. Rejim 2 uygulanan hastalarda üre, kreatinin, sodyum, klor, potasyum ve GFR düzeylerindeki değişiklikler başlangıç ve 14. gün Tablo 3'te gösteril-

Tablo 1. Çalışmanın başında bruselloz hastası olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Hasta sayısı	21 (25.6)	61 (74.4)	82 (100)
Yaş, ortalama $\pm$ SD (ay)	130.1 $\pm$ 50.8	132.4 $\pm$ 54.3	131.8 $\pm$ 53.1
Yaş, ortanca (minimum-maksimum) (ay)	146 (22-215)	146 (24-216)	146 (22-216)
Erkek cinsiyet	13 (61.9)	42 (68.9)	55 (67.1)
Bruselloz risk faktörleri			
Mesleki maruziyet (hayvancılık)	11 (52.4)	41 (67.2)	52 (63.4)
Pastorize edilmemiş süt ürünleri kullanımı	11 (52.4)	40 (65.6)	51 (62.2)
Aile öyküsü	8 (38.1)	26 (42.6)	34 (41.5)
Klinik bulgular			
Artralji	12 (57.1)	41 (67.2)	53 (64.6)
Yüksek ateş	9 (42.9)	21 (34.4)	30 (36.6)
Gece terlemeleri	2 (9.5)	19 (31.1)	21 (25.6)
Splenomegali	4 (19.0)	9 (14.8)	13 (15.9)
Hepatomegali	0 (0)	2 (3.3)	2 (2.4)
Laboratuvar bulguları			
Lökosit (mm ³)	6.130 $\pm$ 1.549	7.402 $\pm$ 2.363	7.076 $\pm$ 2.245
Hemoglobin (g/dL)	12.8 $\pm$ 1.8 (8.3-15.6)	13.2 $\pm$ 1.5 (9.3-16.7)	13.1 $\pm$ 1.6 (8.30-16.7)
Trombosit (mm ³)	297 $\pm$ 70 (178-473.000)	313 $\pm$ 100 (92-668.000)	309 $\pm$ 94 (92-668.000)
CRP ¹ (mg/dL)	0.7 $\pm$ 1.2 (0.01-4.10)	0.9 $\pm$ 1.4 (0.01-7.54)	0.8 $\pm$ 1.3 (0.01-7.54)
ESR ² (mm/hour)	18 $\pm$ 15 (1-48)	18 $\pm$ 14 (3-68)	18 $\pm$ 14 (1-68)
AST ³ (U/L)	54 $\pm$ 80 (16-388)	36 $\pm$ 25 (10-191)	40 $\pm$ 45 (10-388)
ALT ⁴ (U/L)	47 $\pm$ 82 (10-382)	28 $\pm$ 27 (7-190)	33 $\pm$ 47 (7-382)
Medyan agglütinasyon titresi (aralık)	1/40-1/1280	1/80-1/5120	1/40-1/5120

CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

**Şekil 1.** Bruselloz insidansının aylara göre dağılımı.

miştir. Serum potasyum düzeyleri 14. gün daha yüksekti ancak diğer önemli parametreler yoktu (Tablo 3). Rejim 2 uygulanan hastalarda kalsiyum metabolizma düzeylerinde rol oynayan biyokimyasal ve spot idrar parametrelerindeki değişim Tablo 4'te gösterilmiştir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri tedavi günü yüksek, PTH ve 25-OH VitD3 düzeyleri daha düşüktü. Rejim 1 ve Rejim 2 uygulanan hastaların nüks oranları Tablo

Tablo 2. Her iki gruptan 82 hastanın anormal laboratuvar bulguları

Parametre	Olgu sayısı (%)
Anemi (<11.5 g/dL)	13 (15.9)
Lökopeni (<4000)	6 (7.3)
Lökositoz (>11.000)	5 (6,1)
Trombositopeni (<150.000)	1 (1.2)
Trombositoz (>450.000)	4 (4.9)
Yüksek sedimentasyon (>20 mm/h)	24 (29.3)
C-reaktif protein pozitifliği (>0.5 mg/dL)	31 (37.8)
AST (>40 U/L)	25 (30.5)
ALT (>40 U/L)	17 (20.7)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

5'te gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan 21 hastanın yedisinde (%33.3) tedavi sonrası ilk altı ay içinde nüks/tedavi başarısızlığı gözlemlendi. Rejim 2 alan 61 hastada nüks/tedavi başarısızlığı olmadı (Tablo 5).

Tablo 3. Rejim 2 alan hastaların üre, kreatinin, sodyum, klor, potasyum ve GFR seviyeleri

	Başlangıç, ortalama $\pm$ SD	Tedavinin 14. günü, ortalama $\pm$ SD	p
Üre (mg/dL)	25.7 $\pm$ 6.7	25.4 $\pm$ 6.7	0.741
Kreatinin (mg/dL)	0.59 $\pm$ 0.15	0.61 $\pm$ 0.15	0.097
Sodyum (mEq/L)	136.7 $\pm$ 3.5	137.1 $\pm$ 3.4	0.373
Klor (mEq/L)	101.4 $\pm$ 2.2	102.2 $\pm$ 3.8	0.412
Potasyum (mEq/L)	4.2 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.4	<0.001
GFR (mL/min/1.73 m ²)	105.7 $\pm$ 27	102.4 $\pm$ 25	0.115

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.

Tablo 4. Rejim 2 alan hastalarda kalsiyum metabolizmasında rol oynayan biyokimyasal ve spot idrar parametrelerindeki değişiklik

	Başlangıç, ortalama $\pm$ SD	Tedavinin 14. günü, ortalama $\pm$ SD	p
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 $\pm$ 0.8	9.8 $\pm$ 0.4	0.002
Fosfor (mg/dL)	4.3 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 0.8	0.000
ALP (U/L)	206.9 $\pm$ 88	183.1 $\pm$ 73	0.000
Magnezyum (mmol/L)	2.09 $\pm$ 0.2	2.03 $\pm$ 0.2	0.165
PTH (pg/mL)	37.02 $\pm$ 11.4	20.4 $\pm$ 8.2	0.003
25-OH VitD ₃ (ng/mL)	19.14 $\pm$ 8.2	15.3 $\pm$ 5.6	0.021
Toplam protein (g/L)	7.5 $\pm$ 0.7	7.1 $\pm$ 0.6	0.000
Albümin (g/L)	4.2 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.3	0.031
u.Ca (mg/dL)	9.2 $\pm$ 7.6	10.7 $\pm$ 4.9	0.551
u.Mg (mg/dL)	4.9 $\pm$ 5.1	6.8 $\pm$ 9.1	0.327
u.Ca/Cr	0.13 $\pm$ 0.10	0.22 $\pm$ 0.13	0.063

ALP: Alkalenefosfataz, PTH: Parathormon, u.Ca: İdrar kalsiyum, u.Mg: İdrar Magnezyum, u.Ca/Cr: İdrar kalsiyum kreatinin oranı.

Tablo 5. Rejim 1 ve Rejim 2 uygulanan hastalarda nüks oranı, kan kültür üremesi ve organ tutulumları

	Grup 1/Rejim 1	Grup 1/Rejim 1 (Nüks)	Grup 2/Rejim 2	Grup 2/Rejim 2 (Nüks)
>8 yaş (%)	17 (81)	6 (28.6)	51 (73.1)	0 (0)
<8 yaş (%)	4 (19)	1 (4.7)	17 (27.9)	0 (0)
Organ tutulumları				
Hepatomegali	0	0	2(3.3)	-
Splenomegali	4 (19)	1 (14.2)	9(14.7)	-
Artrit	12 (57.1)	7 (100)	41 (67.2)	-
Osteomyelit	1	0	0	-
Nörobruselloz	0	0	0	-
Genitoüriner	0	0	0	-
Diğer (endokardit, kolit, vb.)	0	0	0	-
Kan kültürü üremesi	3 (14.3)	0	12 (19.6)	0 (0)
Toplam hasta sayısı (%)	21 (100)	7 (33.3)	61 (100)	0 (0)

Tartışma

Bu çalışmada çocukluk çağı brusellozunun tedavisinde nüks riskini azaltmak veya ortadan kaldırmak için yatan hastalara 14 gün intravenöz gentamisin uygulanabileceğini gösterdik. Gentamisin tedavisi uygulanan hastalarda, tedavinin başlangıcıyla karşılaştırıldığında tedavinin 14. gününde ortalama serum potasyum, serum fosfor, serum/idrar kalsiyum ve

idrar magnezyum seviyelerinde anlamlı bir artış ve ortalama serum alkalen fosfataz ve PTH seviyelerinde anlamlı bir azalma olmuştur.

Brucella'nın makrofajlar içinde yaşama yeteneği, nüks etmeye veya kronik hastalığa neden olabilir. Birkaç antibiyotik rejimiyle tedaviye rağmen nüks nadir değildir. Antibiyotik tedavisinin süresine ve kombinasyonuna bağlı olarak akut bru-

selloz hastalarının %5-40'ının bir yıla kadar nüks gösterdiği tahmin edilmektedir (13). Sekiz haftalık ko-trimoksazol/doksisisiklin ve ko-trimoksazol/rifampisin gibi oral rejimler daha önce araştırılmıştır. Ancak bu rejimlerle vakaların %15.7-26.4'ünde tedavi başarısızlığı ve nüksetme meydana geldiği bildirilmiştir. Farklı tedavi rejimleriyle daha kısa tedavi süreleri %30-40 nüks oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (14). Çalışmamızda oral antibiyotik verilen 21 hastanın (Grup 1) yedisinde (%33.3) nüks/tedavi başarısızlığı literatürde bildirilen bulgularla uyumludur. Erişkinlerde gentamisin ve streptomisin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada 45 gün doksisisiklin + yedi gün gentamisin alan grupta nüks oranı %5.2, 45 gün doksisisiklin + yedi gün streptomisin kullanımındaysa %7.4 olarak saptanmıştır (15). Doksisisiklinin gentamisinle birlikte kullanım süresinin araştırıldığı diğer iki çalışmada gentamisin nüksü azaltmada streptomisine göre daha etkili olduğu ve doksisisiklin süresinin kısaltılmasının nüks oranını arttırdığı bildirilmiştir (16,17).

Türkiye dahil birçok ülkede bruselloz için çeşitli antibiyotik kombinasyonları verilen hastalarda nüks oranının %4.5-9 olduğu bildirilmiştir (3,19,20). Çocukluk çağı brusellozu için 7-10 gün gentamisin kullanan osteoartiküler tutulumlu hastaların %3'ünde nüks görülmüştür (8). İsrail'de 58 (%55.2)'i pediatrik ve 47 (%44.8)'si erişkin olmak üzere toplam 105 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada pediatrik hastaların %90'ı ve erişkin hastaların %64'ü hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir. Tedavi olarak 5-14 gün gentamisin ve altı hafta doksisisiklin + rifampin veya TMP-SMX verildiği ve nüks gözlenmediği bildirilmiştir (7). Bahsedilen son iki çalışmadan hareketle gentamisinle tedavi edilen hastalarda tedavi süresinin uzatılmasının nüksü ortadan kaldıracabileceği söylenebilir (7,8). Bu nedenle aminoglikozit nefrotoksitesite risk faktörü (hacim azalması, böbrek yetmezliği, diğer nefrotoksik ajanların birlikte kullanımı, uzun süreli aminoglikozit kullanımı, potasyum ve magnezyum kaybı) olmayan hastalarımızda nüks riskini ortadan kaldırmak için 14 gün gentamisin kullanıldı (9). Rejim 1 uygulanan 21 hastanın yedisinde (%33.3) nüks görülmesine karşın, Rejim 2 uygulanan 61 hastanın hiçbirinde nüks görülmedi. Çalışmamızın bu tür sayıları bildiren ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz. Düzenlenmemiş birkaç çalışmanın yanı sıra Rejim 2 uygulanan hastaların hiçbirinde nüks görülmedi.

Tedavi başlangıcındaki eGFR ile tedavi sonundaki eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, tedavi sonunda kalsiyum ve fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, PTH ve alkalın fosfataz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu. Büyük kesitli popülasyon çalışmalarında, normal böbrek fonksiyonları olan deneklerdeki ortalama serum fosfor seviyeleri, yaklaşık 3.8 mg/dL'de oldukça sabit kalır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde serum fosfor düzeyi yükselir (20). Dolayısıyla serum fosfor düzeylerindeki artış, GFR'deki azalmanın (30 mL/dk/1.73 m²'nin altında) bir sonucu olabilir. Ancak çalışmamızda eGFR normal sınırlarda bulundu. Bu nedenle,

fosfor seviyelerindeki artış, PTH seviyelerindeki bir düşüşün sonucu olabilir. Hipoparatiroidizmde olduğu gibi PTH düzeylerinde düşüş olduğunda kalsiyum düzeylerinde de düşüş olması gerekir. Ancak kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Tedavinin 14. gününde serum PTH düzeylerinde tedavinin başlangıcındaki düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmasına rağmen hem kalsiyum hem de fosfor düzeylerindeki artış CaSR aktivasyonu ile açıklanabilir.

Paratiroid hücreleri tarafından salgılanan CaSR, PTH sekresyonunu düzenler ve kan kalsiyum konsantrasyonunu kontrol eder (21). CaSR'nin paratiroid bezi hücreleri üzerindeki bivalan (Mg⁺⁺, Cd⁺⁺), trivalan (Gd⁺⁺, La⁺⁺) veya polivalan (neomisin) katyonları ve serbest kalsiyumun etkisini spesifik olarak taklit edebildiği bildirilmiştir (22). Polivalan katyonlar olan gentamisin dahil olmak üzere aminoglikozidler, CaSR'nin iyi bilinen güçlü agonistleridir. Gentamisinle tedavi edilen hastalarda serum PTH düzeyinde azalma ve Bartter benzeri sendrom gelişmektedir (9). Bu nedenle çalışmamızda gentamisin kullanımı paratiroid bezi hücrelerinde CaSR aktivasyonuna neden olmuş ve serum PTH düzeylerini düşürmüş olabilir. PTH düzeylerinin düşmesine bağlı olarak fosfatürik etki azaldığı için serum fosfor düzeyleri yükselmiş olabilir. CaSR, böbrekler başta olmak üzere paratiroid bezlerinin yanı sıra çeşitli organlarda da eksprese edilir. Henle döngüsünün çıkan kalın kolu (LOH), Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺'nin renal tutulmasında çok önemli bir rol oynarken, distal kavisi tübül (DCT) bir rol oynar. İdrar, elektrolit atılımında ve özellikle renal magnezyum atılımında rol oynar (9). DCT ve bağlı tübül hücrelerinde CaSR ekspresyonu bildirilmiştir (22). Gentamisin kullanımına bağlı hiperkalsüri ve hipomagnezüriye hızlı adaptasyon bildirilmiştir. Distal tübül taşıma molekülleri TRPV5, TRPV6, TRPM6 ve kalbindin-D28k'nin yukarı regülasyonu, gentamisinle tedaviden altı saat sonra gerçekleşir. Bu böbrek adaptasyonu gentamisin tedavisine bağlı daha fazla mineral kaybını da engellemiştir (10). Hastalarımızda serum PTH, 25-hidroksivitamin D3 ve albümin düzeyleri düşüktü. Bu düşük düzeylerle toplam serum kalsiyum düzeylerinin daha düşük olması beklenir/gereklidir. Bu nedenle, düşük PTH, 25-hidroksivitamin D3 ve albümin seviyelerine rağmen tedavinin 14. gününde tedavinin başlangıcındaki seviyelere kıyasla daha yüksek serum kalsiyum seviyesi, gentamisin DCT ve bağlantı tübül hücrelerinde taşıma molekülleri (TRPV5) ve artan aktivitesiyle ilişkili olabilir (TRPV6, TRPM6 ve calbindin-D28k).

Gentamisin kullanımının CaSR ekspresyonunu arttırdığı ve idrar fraksiyonel kalsiyum ve magnezyum atılımını arttırdığı bildirilmiştir (11,23). Gentamisin, LOH'nin çıkan kalın kolunun tübül hücrelerinin bazolateral zarında (kan tarafı) CaSR'yi aktive ederek apikal NKCC2 (Na/K/Cl kotransporter) kanallarını inhibe edebilir. Apikal NKCC2 kanallarının inhibisyonu, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺'nin lümen geri emiliminde bozulmaya neden olabilir. Bu iyonların distal tübülün geri emilim kapa-

sitesini aşan konsantrasyonları distal iletimin bozulmasına ve böbrek yoluyla kaybına neden olabilir (9). Bu nedenle, çalışmamızda tedavinin 14. gününde idrar kalsiyum, magnezyum ve kalsiyum/kreatinin düzeylerinin tedavinin başlangıcındaki düzeylere göre daha yüksek olması, gentamisin tarafından paratiroid bezinde CaSR aktivasyonu ve azalan PTH sekresyonu ve apikal NKCC2 kanallarının inhibisyonuyla ilişkili olabilir.

Normalde potasyumun tamamına yakını proksimal tübül den geri emilir ve distal tübül den çeşitli oranlarda salgılanır (24). Gentamisin kullanımı CaSR'yi aktive ederek araşidonik asit metabolitlerinin üretimine neden olabilir, bu da serum potasyum seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın nedeni olabilir. Araşidonik asit metabolitleri de distal tübüldeki apikal potasyum kanallarını inhibe etmiş ve serum potasyum düzeylerini arttırmış olabilir (21).

Aminoglikositlerle ilişkili renal tübüler fonksiyon bozukluğu iki türe ayrılabilir. Bunlardan biri, serum kreatinin düzeyindeki sık artışların yanı sıra metabolik asidoz, hipofosfate mi ve glukozüriyle tanımlanan, proksimal tübül hasarının Fanconi benzeri sendromudur. Diğeriyse serum kreatinin düzeyinde anlamlı bir artış olmaksızın hipokalemi metabolik alkaloz, hipokalsemi ve hipomagnezemiyle tanımlanan distal tübül fonksiyon bozukluğunun Bartter benzeri sendromudur (9). Hastalarımızda yukarıda belirtilen biyokimyasal anormallikler gözlenmediği için Fanconi benzeri sendrom ve Bartter benzeri sendrom düşünülmü. Gentamisin kesildikten sonra tüm biyokimyasal anormallikler normale döndüğünden, hastalarımızda gentamisin kullanımına bağlı geçici distal tübüler fonksiyon bozukluğu düşünüldü.

Tedavi sonrası nüks oranı kullanılan antibiyotiklerin tipine, kombinasyonlarına ve tedavi süresine bağlıdır (5,23). Gentamisin, streptomisinle karşılaştırıldığında, in vitro olarak *Brucella* spp.'ye karşı daha aktiftir. Streptomisin yerine gentamisin kullanımıyla daha fazla deneyim kazanılmadıkça optimal doz ve tedavi süresi bilinmediği için aminoglikozid nefrotoksitesi riski olmayan hastalarımızda relaps riskini ortadan kaldırmak için 14 gün gentamisin (5 mg/kg/gün) kullanıldı. Rejim 1 uygulanan 21 hastanın yedisinde (%33.3) nüks görülmesine rağmen, Rejim 2 uygulanan 61 hastanın hiçbirinde nüks gözlenmedi. Çalışmamızın çocukluk çağı brusellozunda Rejim 2 uygulanan hastaların hiçbirinde nüks olmadığını bildiren ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışma retrospektif, açık etiketli ve kontrollü değildir. Ancak çocukluk çağı brusellozunda sınırlı veri ve yüksek nüks oranları dikkate alındığında çalışmamız literatüre önemli katkılar sağlamıştır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı brusellozunun tedavisinde nüks riskini azaltmak veya ortadan kaldırmak için yatan hastalara 14 gün intravenöz gentamisin uygulanabilir. Gentamisin

tedavisi uygulanan hastalarda, tedavinin başlangıcındaki seviyelere nazaran tedavinin 14. gününde ortalama serum potasyum, serum fosfor, serum/idrar kalsiyum ve idrar magnezyum seviyelerinde anlamlı bir artış ve ortalama serum alkalemi fosfat ve PTH seviyelerinde anlamlı bir azalma olmuştur. PTH seviyelerindeki azalmaya rağmen ortalama serum potasyum, serum fosfor, serum/idrar kalsiyum ve idrar magnezyum düzeylerindeki geçici artış, CaSR aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Gentamisin kullanımına bağlı geçici distal tübüler fonksiyon bozukluğu nedeniyle hastalarda serum potasyum, fosfor, kalsiyum ve PTH düzeylerine bakılmalıdır. Bir CaSR agonisti olarak gentamisin, kalsiyum homeostazında geçici değişikliklere neden olabilir, ancak geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır (Karar no: 80576354-050-99/103, Karar tarihi: 30.05.2018).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ZB; Tasarım - ZB; Denetleme - ZB; Kaynaklar - ZB; Veri toplanması ve/veya işlemesi - ZB, HBB; Analiz ve/veya yorum - ZB, HBB; Literatür taraması - ZB; Yazıyı yazan - ZB, HBB; Eleştirel inceleme - HBB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Bukhari EE. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J* 2018;39:336-41. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896>
2. Roushan MR, Amiri MJ. Update on childhood brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2013;8:42-6. <https://doi.org/10.2174/1574891X11308010008>
3. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Labacevski N, Petrovski M. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8:1027-32. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.11.009>
4. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Joint FAO-WHO expert committee on Brucellosis in humans and animals, seventh report. In: Produced by the World Health Organization in collaboration with the Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Organisation for Animal Health. Geneva: WHO, 2006. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf> (Accessed date: 10.04.2022).
5. Roushan MR, Gangi SM, Janmohammadi N. Update on the treatment of adult cases of human brucellosis. *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2008;3:167-73.
6. Megged O, Chazan B, Ganem A, Ayoub A, Yanovskay A, Sakran W, et al. Brucellosis outbreak in children and adults in two areas in Israel. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:31-4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0116>
7. Bosilkovski M, Kirova-Urošević V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G, et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: Experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: 815-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828e9d15>

8. Chou CL, Chen YH, Chau T, Lin SH. Acquired barter like syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Med Sci* 2005;329:144-9. <https://doi.org/10.1097/00000441-200503000-00007>
9. Lee CT, Chen HC, Ng HY, eLai LW, Lien YH. Renal adaptation to gentamicin-induced mineral loss. *Am J Nephrol* 2012;35:279-86. <https://doi.org/10.1159/000336518>
10. Alavi SM, Alavi SMR, Alavi L. Relapsed human brucellosis and related risk factors. *Pak J Med Sci* 2009;25:28-34.
11. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2321-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1598-7>
12. Alişkan H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Yazıcı AC, Arslan H. Evaluation of diagnostic value of Brucella cap test in brucellosis. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:591-5.
13. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodríguez-Zapata M, et al. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998;36: 85-92. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)93342-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(98)93342-4)
14. Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. *Swiss Med Wkly* 2004;134:564-8. <https://doi.org/10.4414/smw.2004.10665>
15. Hasanjan Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006;42:1075-80. <https://doi.org/10.1086/501359>
16. Solera J, Espinosa A, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Geijo P, Navarro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:80-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.1.80>
17. Solera J, Geijo P, Largo J, Rodríguez-Zapata M, Gijón J, Martínez-Alfaro E, et al. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1776-82. <https://doi.org/10.1086/426024>
18. Justman N, Fruchtman Y, Greenberg D, Ben-Shimol S. Hematologic manifestations of brucellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:586-91. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001900>
19. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:114-9. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02661.x>
20. Suki WN, Moore LW. Phosphorus regulation in chronic kidney disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2016;12:6-9. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-4s1-6>
21. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, Chambrey R, de la Faille R, Bourgeois S, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest* 2012;122:3355-67. <https://doi.org/10.1172/JCI57407>
22. Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP. Geibel, calcium-sensing receptor 20 years later. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;307:221-31. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2014>
23. Sassen MC, Kim SW, Kwon TH, Knepper MA, Miller RT, Frøkiaer J, et al. Dysregulation of renal sodium transporters in gentamicin-treated rats. *Kidney Int* 2006;70:1026-37. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001654>
24. Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1272-81. <https://doi.org/10.2215/CJN.08860813>