

Seftriakson ve Pseudolithiasis: Olgu Sunumu

PSEUDOLITHIASIS DUE TO CEFTRIAXONE THERAPY: A CASE REPORT

Dr.Betül BİNER*, Dr.Naci ÖNER**, Dr.Serap KARASALİHOĞLU*, Dr.Nuri TASALI***, Dr.Coşkun ÇELTİK**, Dr.Özer PALA****

* Doç., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Uz, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Uz., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD,
**** Prof., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, EDİRNE

Özet

Seftriakson, safra kesesinde geri dönüşümlü çöküntülere yol açtığı bilinen bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Oluşturduğu bu çöküntüler biliyer pseudolithiasis olarak adlandırılır. Çünkü genellikle seftriakson tedavisinin kesilmesinden sonra klinik ve radyolojik anormallikler kendiliğinden geriler. Bu yazıda seftriakson kullanımına bağlı geri dönüşümlü safra taşı oluşumu görülen bir olgu sunularak, gereksiz cerrahi girişimleri önleyici klinik yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Seftriakson, Biliyer pseudolithiasis

T Klin Pediatri 2002, 11:26-29

Summary

Ceftriaxone, a third-generation cephalosporin, is known to induce reversible precipitations in the gallbladder. These precipitations are termed biliary pseudolithiasis, because generally clinical and radiologic abnormalities resolve spontaneously on discontinuation of ceftriaxone therapy. We report a case with reversible gallstone formation after ceftriaxone therapy and discuss the clinical approach to prevent unnecessary surgery.

Key Words: Ceftriaxone, Biliary pseudolithiasis

T Klin J Pediatr 2002, 11:26-29

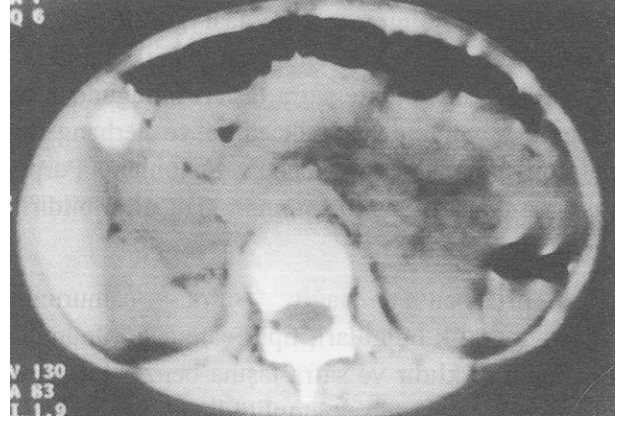
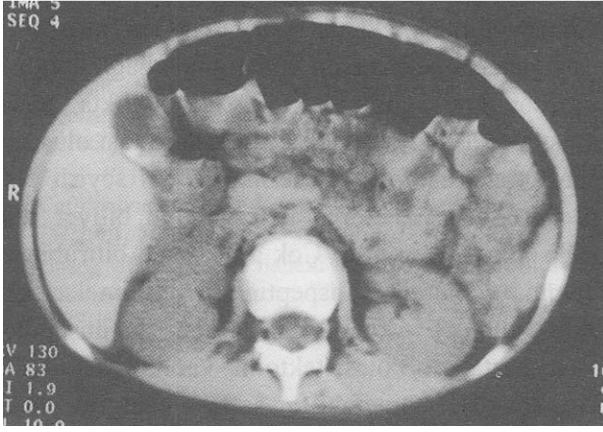
Seftriakson, geniş etki spektrumu, uzun plazma yarılanma ömrü nedeniyle, çocukluk yaş grubu infeksiyonlarında yaygın kullanım alanı bulan üçüncü kuşak parenteral bir sefalosporindir. İlacın primer atılım yolu böbrekler olmasına karşın %40'ı metabolize edilmeden safra yolu ile atılmaktadır. Seftriakson kullanımı arttıkça özellikle çocuklarda daha ciddi olabilen her yaştaki biliyer komplikasyonlar daha sık görülmektedir (1). Bu komplikasyon en sık olarak biliyer pseudolithiasis olarak bilinmektedir ve ilacın kesilmesiyle klinik ve radyolojik olarak kaybolmaktadır (2). Henoch Schönlein Purpurası'nın komplikasyonu olarak invaginasyon gelişen ve postoperatif dönemde seftriakson kullanımından sonra tümefaktif safra çamuru saptanan hasta, radyolojik takip bulguları ile sunulması uygun görülmüştür.

Olgu Sunumu

Altı yaşındaki erkek hasta, iki gündür giderek artan kolik tarzında karın ağrısı, kusma ve iştahsızlık yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden 10 gün

önce Henoch Schönlein Purpurasına bağlı invaginasyon nedeniyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalında opere olduğu, postoperatif 100 mg/kg/gün seftriakson tedavisi aldığı ve operasyonun altıncı gününde taburcu edildiği öğrenildi. Soygeçmişinde özellik olmayan hastanın, fizik muayenesinde; genel durumu orta, bilinç açık, koopereydi. Nabız 92/dak, solunum sayısı: 22/dakika, kan basıncı: 115/75 mmHg idi. Batın hafif bombe, barsak sesleri hipoaktif ve palpasyonla batında sağ üst kadranda hidropik safra kesesi palpe ediliyordu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Laboratuvar bulgularında, Hb:12.6 gr/dL, Hct:%37.5, lökosit:14.200/mm³, trombosit: 362.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 6 mm/saat olarak tespit edildi. Periferik kan yaymasında eritrositler normokrom, normositer, lökositlerin %75'i polimorf nüveli lökosit, %20'si lenfosit, %5'i monosit olarak değerlendirildi. İdrar analizinde PH:6.5, dansite 1015, aseton(++), sedimentte nadir lökosit tespit edildi. Kan biyokimyasında,

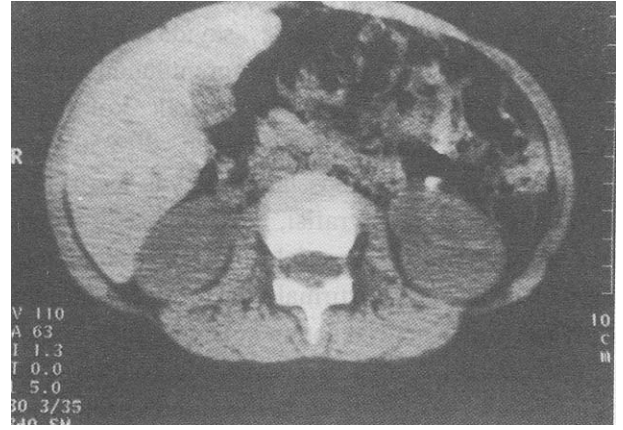


Şekil 1 A-B. Seftriakson kullanımı başlangıcından sonraki onuncu günde US bulgular doğrultusunda oral yada IV kontrast madde kullanılmadan safra kesesi düzeyinden elde edilen BT kesitlerinde safra kesesi lümeninde yüksek dansitede nodüler oluşumlar izlenmektedir.

bilirubin ve gamma glutamil transpeptidaz değerleri normal sınırlarda saptanan hastanın ayakta direk batın grafisi normal, batın ultrasonografisinde safra kesesi lümeninde en büyüğü iki cm çapında pozisyonel olarak yer değiştiren ve bazıları posterior akustik gölge oluşturan hiperekojen odaklar tanımlandı. Bu bölge bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde kese içinde yüksek dansitede (120-140 HU) kalküle benzer, en büyüğü iki santimetre çapında değişik boyutlarda çok sayıda nodüler yapı şeklinde görüldü (Şekil 1 A-B). Safra kesesindeki oluşumların seftriaksona sekonder olduğu düşünülmesi üzerine ilacın kullanımına son verildi. Tekrarlanan sonografik incelemelerde 48. günde safra kesesi içeriği normal eko yapısına ulaştı ve aynı gün yapılan bilgisayarlı tomografi tetkiki ile bulgular teyit edildi.

Tartışma

İlk olarak 1981'de seftriakson kullanılan köpek ve babunlarda tespit edilen safra çamuru, daha sonra insanlarda da bildirilmiştir (1-6). Seftriaksonun bu yan etkisine pseudolithiasis denmekte olup, ilacın dozu, kullanım süresi ile yakından ilişkilidir ve tedavinin sonlandırılmasından 9-26 gün içerisinde düzelmektedir (1,2). Pseudolithiasis genellikle safra çamuru olarak görülür. Nadiren özellikle safra taşı oluşumuna predispoze birey-



Şekil 2. Seftriakson kullanımının kesilmesinden 48 gün sonra tekrarlanan BT tetkikinde safra kesesi içeriği normal dansitededir.

lerde safra taşı olarak karşımıza çıkar. Ko ve Arvidsson'a göre, seftriaksonun safraya ekskresyonu insanlar arasında üç kat farklılık göstermektedir (6,7). Ayrıca ekskresyon hızı, safra asidlerinin sekresyon hızı ile paralellik gösterir. Yani seftriaksona bağlı pseudolithiasis oluşumuna predispoze kişilerin safra asidi sekresyon hızı yüksektir.

Safra taşı oluşumu çocuklarda son derece nadirdir. Genellikle kronik hemolitik anemilerde, uzun süre total parenteral nutrisyon alan prematüre

bebeklerde, Wilson hastalığında, kistik fibrosisde ve Crohn hastalığında safra taşı görülebilir (1). Hastamızda safra çamurunun yanında, iki santimetreye varan büyüklükte safra taşları olduğundan bu hastalıklar yönünden tetkik edildi ve herhangi bir patoloji bulunamadı. Henoch Schönlein Purpurası'nda da safra taşı oluşumuna dair olgu bildirilmemiştir.

Sefriakson'a bağlı safra çamurunun ultrasonografik bulguları, tipik çamur görünümünden hayli farklıdır ve safra taşına benzer bir görünüm içerir, yani yüksek amplitüdü ekolar ve belirgin posterior akustik gölgeler şeklinde görüntü verir (2,3). Hastamızda tipik ultrasonografi görünümünün yanısıra, BT'de en büyüğü iki santimetre çapında safra taşları ve safra çamuru görüntülenmiştir.

Sefriaksona bağlı gelişen safra çamuru mikroskopik olarak küçük sayıda kolesterol monohidrat kristali ve bilirubin granülünün yanında, bol miktarda morfolojik olarak kolesterol monohidrat kristaline benzemeyen 20-250 µm boyutlarında granüler kristal materyal içerir (3). İnce tabaka kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve elektron mikroskopu ile yapılan daha ileri araştırmalarda safra çamurunun kimyasal yapısı seftriaksonun kalsiyum tuzu olarak tanımlanmıştır. Ayrıca %20 oranında kolesterol ve bilirubin gibi maddeler ve %4 oranında protein ve glikoprotein içermektedir. Geri kalanı ise kalsiyum ve seftriaksonun aynı oranda yer aldığı komplekslerden oluşmaktadır (3,5).

Sefriaksonun metabolize olmayan kısmı hızlı bir şekilde safraya atılır. Sıçanlarda yapılan çalışmalara göre seftriaksonun karaciğerden alımı ve safraya atılımı organik iyon yoluyla olmaktadır (8,9). İlaç kan düzeyine göre safrada 20-150 kat daha konsantrasyona sahiptir, kese içerisindeki safra konsantrasyonu da artar. Kalsiyum-seftriakson tuzunun çözünürlüğü aşıldığında, çökme olur. Buna ilaveten safrada bulunan karbonat, bilirubin, fosfat ve palmitat gibi diğer anyon analogları, yine bir anyon olan seftriaksonla beraber çözünmez kalsiyum çamuru ve taşı oluştururlar (3,5).

Sefriaksona bağlı safra çamuru insidansı tam olarak bilinmemektedir (10). Yapılan prospektif çalışmalarda seftriakson kullanımına bağlı anormal ultrasonografi görüntüsü %17-42 sıklıkta görülmüştür (5,10-12). Ancak gerçek safra taşı oluşumu son derece nadirdir. Genellikle selim seyirli olan pseudolithiasis, nadiren kolesistit ve biliyer obstrüksiyona sebep olur. Çok az hastada bilirubin ve gamma glutamil transpeptidaz yükselmeleri görülmüştür (4). Akut kolesistit geliştiği düşünülen bazı hastalara kolesistektomi yapılmıştır (4,11). Hastamızda tümefaktif safra çamuru batın ultrasonografisiyle izlenmiş ve herhangi bir komplikasyona yol açmadan 48. günde rezorbe olmuştur. Bu süre literatürde verilen sonografik olarak düzelme süresiyle uyumludur (1,2,4).

Sefriakson ülkemizde sık kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerden birisidir. Bu kadar sık görülmesi itibariyle seftriakson kullanan hastalarda biliyer komplikasyonlar iyi izlenmeli ve eğer komplikasyon oluşmuşsa ilaç kesilmelidir. Bu ilacın kullanımı sırasında gelişebilecek pseudolithiasis komplikasyonunun bilinmesi, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek bakımından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Blais C, Duperval R. Biliary pseudolithiasis in a child associated with 2 days of ceftriaxone therapy. *Pediatr Radiol* 1994;24:218-219.
2. Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob. Agents Chemother* 1990;34:1146-1149.
3. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. *Gastroenterology* 1991;100:1665-1670.
4. Zinberg J, Cherniak R, Coman E, Rosenblatt R, Brandt LJ. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *The American Journal of Gastroenterology* 1991;86:1251-1254.
5. Kürekçi AE, Altunbaş A, Üstünsöz B, Öztürk H, Özcan O. Sefriaksona Bağlı Psödokolelitiazis. *Doktor* 1997; 3 : 94-97.
6. Ko CW, Lee SM. Gallstone formation. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:99-115.
7. Arvidsson A, Leijd C, Nord E, Angelin B. Interindividual variability in biliary excretion of ceftriaxone: effects on biliary lipid metabolism and on intestinal microflora. *Eur J Clin Invest* 1988;18:261-266.

8. Oude ER, Ottenhoff R, Liefing P, Schoemakers B, Jansen PLM. The mechanism of biliary ceftriaxone secretion. Gastroenterology 1989;96:642.
9. Verkade HJ, Havinga R, Vonk RJ, Kuipers F. The mechanism of anion-induced inhibition of biliary secretion. Gastroenterology 1990;98:670.
10. Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, Sureda D, Martinez VJH: Ceftriaxone-associated pseudolithiasis in adults. Lancet 1989;2:165.
11. Schaad UB, Suter S, Gianelli BA. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. Lancet 1988;1:1411-1413.

12. Palandüz A, Yalçın I, Tonguç E, Güler N, Öneş Ü, Salman N, Somer A. Ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children. J Clin Ultrasound. 2000 May;28(4):166-8.

Geliş Tarihi: 18.09.2000

Yazışma Adresi: Dr.Naci ÖNER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
22030, EDİRNE
nacioner@yahoo.com