

BİLİYER PSÖDOLİTİYAZİS

F. Demir Apaydın* • Altan Yıldız* • Caner Özer* • Meltem Nass Duce*
Hulusi Eğilmez* • Erdem Akbay**

ÖZET

Seftriakson kullanımına bağlı safra kesesi lümeninde saptanan ve ağırlıklı olarak seftriaksonun kalsiyum tuzundan oluşan sediment biliyer psödolitiyazis olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, değişik nedenlerle seftriakson kullanan ve çoğunluğunu erken postoperatif dönemdeki kateterize hastaların oluşturduğu 20 olgu psödolitiyazis oluşumu açısından incelenmiştir.

İlaç kullanımı öncesi ve sonrasında ultrasonografik inceleme yapılan olguların % 70'inde ilaç kullanımına bağlı psödolitiyazis oluşumu izlenmiştir. Psödolitiyazis kaybolma süresi (5-90 gün) ortalama 20 gün olarak belirlenmiştir. Bir hastada asemptomatik tedavi ile ortadan kalkan sağ üst kadranda ağrısı gelişmiş, izlem süresince hiçbir olgunun hepatik ve renal fonksiyon testlerinde anormallik saptanmamıştır.

Seftriakson kullanımına bağlı gelişen, postoperatif dönemdeki olgularda açlık ve hareketsizliğe bağlı daha sık olduğu düşünülen ve zaman içerisinde tedavi gerektirmeden spontan olarak kaybolan psödolitiyazisin klinik ve radyolojik seyrinin bilinmesi, olguları gereksiz tedavilerden koruyacağından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Psödolitiyazis, seftriakson, safra kesesi, ultrasonografi

SUMMARY

Biliary Pseudolithiasis

Ceftriaxone, a third generation cephalosporin, is known to be associated with the development of a precipitate in the gallbladders of some patients treated with this medication. This precipitate, which is mainly composed of calcium salt of ceftriaxone, is defined as ceftriaxone-reversible biliary pseudolithiasis. In this study, pseudolithiasis formation was evaluated in patients treated with ceftriaxone.

Twenty patients, most of whom were in the early postoperative period and catheterized, were included in this study. The patients were examined ultrasonographically before and after the ceftriaxone treatment. The gallbladder precipitates were seen to develop in 70% of the patients, all of which resolved spontaneously in a period of 5-90 (mean of 20) days. In one patient right upper quadrant pain occurred and disappeared with symptomatic therapy. The liver enzymes and urea/creatinine values of all patients were normal before and during the ceftriaxone treatment.

Ceftriaxone-induced pseudolithiasis is a reversible finding which resolves spontaneously following the discontinuation of the drug. Awareness of this phenomena may save misdiagnoses and unnecessary operations.

Key words: Pseudolithiasis, ceftriaxone, gallbladder, ultrasonography

Seftriakson, birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde parenteral yoldan kullanılan, güçlü antimikrobiyal etkiye sahip, üçüncü kuşak sefalosporinler grubundan bir antibiyotiktir. Seftriakson kullanımına bağlı olarak safra kesesi lümeninde oluşan, genellikle semptomaya yol açmadan spontan olarak kaybolan, kese taşı ile benzer görünümdeki sediment biliyer psödolitiyazis olarak adlandırılmıştır (1,2). Zaman içerisinde, psödolitiyazisin kimyasal yapısını, oluşum ve kaybolma sürecine etki eden faktörleri, radyolojik seyrini ele alan klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır (3-9). Sunduğumuz prospektif çalışmada, çoğunluğunu postoperatif dönemde seftriakson kullanan hastaların oluşturduğu yirmi olgu psödolitiyazis oluşumu açısından incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Ekim 1999-Ocak 2000 tarihleri arasında değişik nedenlerle seftriakson kullanan 20 olgu çalışma kapsamına alındı. Yaş ortalamaları 46 (8-78) olan olguların 19'u erişkin, biri çocuk, 14'ü erkek, 6'sı kadındı. Çocuk olgu akut pyelonefrit nedeniyle 7 gün 2x1 gr IV seftriakson tedavisi gördü. Üroloji veya Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalları'nda opere edilen diğer olgulara ise postoperatif dönemde kateterize özellikte olduklarından dolayı profilaksik amaçla 1-3 gün arasında 2x1 gr IV seftriakson uygulandı. Tüm olgulara ilaç kullanımı öncesi safra kesesine yönelik ultrasonografik (US) inceleme yapıldı. İlaç başlanması izleyen 2, 5, 10, 15, 20, 30. günlerde ve gerekirse

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik A.B.D.

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D.

sonrasında 15 günlük periyodlarla inceleme tekrarlandı. US incelemeler *Siemens Sonoline Versa Plus* cihazına ait 3.5 mHz ve 5 mHz'lik transduserler ile, gece açlığı sonrası, supin, sol lateral dekübit ve bazı olgularda alternatif pozisyonlarda, aynı olgunun tüm incelemelerinin aynı radyolog tarafından yapılmasına özen gösterilerek, gerçekleştirildi.

BULGULAR

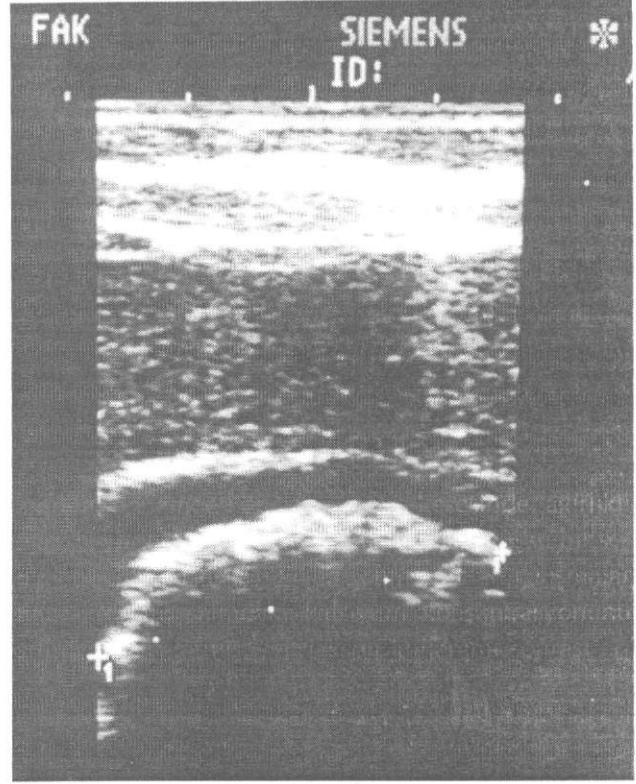
Çalışma kapsamındaki 20 olgunun ilaç kullanımı öncesi yapılan US incelemesinde 17 olguda safra kesesi normal olarak değerlendirildi. İki olguda birer adet, safra kesesi duvarından köken alan milimetrik boyutlu polip, bir olguda ise milimetrik boyutlu iki adet taş saptandı. İlaç kullanımı sonrası tüm olguların ilk US incelemesi ikinci günde yapıldı. Altı olguda, 2 ve 5. günlerde, ilaç kullanımı öncesi yapılan inceleme ile farklılık gözlenmedi; bu olgularda psödotiyazis oluşmadığı kabul edilerek izlem sonlandırıldı. Olguların 14'ünde (% 70) psödotiyazis görünümü saptandı. Ondört olgunun 12'sinde (% 85) hareketle yer değiştiren, posteriorda akustik gölge içeren, kese taşından tam olarak ayırdedilemeyen ekojeniteler mevcuttu (Şekil 1); diğer iki olguda ise posteriorda akustik gölge içermeyen, hareketli, taş benzeri oluşumlar dikkati çekti. Kimi olgularda tanımlanan bulgulara eşlik eden kristalize safra görünümü mevcuttu. Olguların 13'ünde (% 92) psödotiyazis bulguları 30 gün içinde kayboldu (Şekil 2). En erken kayboluş 5. gün (% 14), en sık kayboluş 15. gün (% 35) izlemlerinde saptandı. Bir olguda (% 8) psödotiyazisin ortadan kalkması 90. günde gerçekleşti. Ortalama kaybolma süresi tedavi başlangıcından itibaren 20 gün olarak belirlendi (Tablo 1).

Psödotiyazis saptanan ve saptanmayan olguların yaş, cinsiyet ve klinik durumlarında ana gruba göre belirgin farklılık izlenmedi. Olguların ilaç kullanımı öncesi ve sonrası renal ve hepatik fonksiyon testlerinde patolojik bulgu saptanmadı. Bir olguda ilaç kullanımı sonrası, semptomatik tedavi ile ortadan kalkan sağ üst kadranda ağrısı gelişti; diğer olgular asemptomatik seyretti.

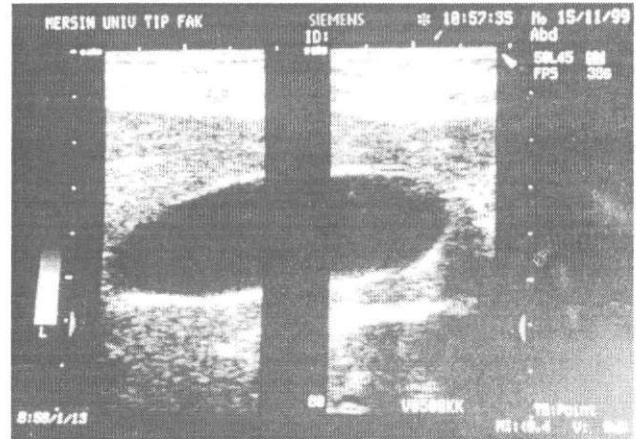
TARTIŞMA

Seftriakson cilt, yumuşak doku, kemik enfeksiyonları, menenjit, beyin absesi, gram(-) pnömoni, ciddi üriner enfeksiyon, gonore gibi hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılan üçüncü kuşak bir sefalosporindir (1,7,8). Renal fonksiyonu normal bireylerde % 60 oranında idrar, % 40 oranında safra ile atılmaktadır (1). Deneysel seftriakson kullanımı sonrası erken post-

mortem dönemde köpeklerin safra kesesinde, ağırlıklı olarak seftriaksonun kalsiyum tuzundan oluşan bir sediment izlenmiştir (1). Daha sonra yapılan çalışmalar seftriaksonun, safradaki kalsiyum konsantrasyonunu artırdığını göstermiş, seftriakson kullanımı sonrası er-



Şekil 1: Sol renal taş nedeni ile opere edilen olgunun, seftriakson kullanımını izleyen ikinci günde yapılan US incelemesinde safra kesesi lümeninde, psödotiyazis ile uyumlu, posteriorda akustik gölge içeren, hareketle yer değiştiren, multipl ekojeniteler izlenmekte.



Şekil 2: Aynı olgunun 10. gün izleminde safra kesesinin doğal olduğu görülmekte.

Tablo 1. Olgu özellikleri, seftriakson kullanım şekil ve nedeni, psödotiyazis oluşum ve kayboluş paterni.

HASTA NO	YAŞ CİNSİYET	SEFTRİAKSON KULLANIM NEDENİ	TDV DOZ VE SÜRESİ	TDV ÖNCESİ US	TDV SONRASI US	KAYBOLMA SÜRESİ*
1	18E	ÜRETRAL BUJİ DİLATASYONU/ RETROGRAD SONDA UYGULAMASI S.	2X1 GR IV 2 GÜN	N	TAŞ	15 GÜN
2	78 E	TUR-P S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞ BENZERİ OLUŞUMLAR	15 GÜN
3	62 E	ÜRETROTOMİ S.	2X1 GR IV 1 GÜN	N	N	—
4	30 E	SAĞ NEFROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞ BENZERİ OLUŞUMLAR	15 GÜN
5	55 E	PENİL PROTEZ UYGULAMASI S.	2X1 GR IV 1 GÜN	KESE POLİPLERİ	KESE POLİPLERİ	—
6	28 K	SOL NEFROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞLAR	10 GÜN
7	67 E	AÇIK PROSTATEKTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	KESE TAŞLARI	KESE TAŞLARI	20 GÜN
8	32 K	SOL NEFROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞLAR	20 GÜN
9	8 E	AKUT PYELONEFRIT	2X1 GR IV 7 GÜN	N	TAŞLAR	5 GÜN
10	47 K	SAĞ ÜRETEROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 2 GÜN	N	N	—
11	60 E	AÇIK PROSTATEKTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞLAR	15 GÜN
12	34 E	SOL ÜRETEROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 2 GÜN	N	TAŞ	5 GÜN
13	29 K	SAĞ OVARYAL KİST EKSİZYONU S.	2X1 GR IV 1 GÜN	N	TAŞLAR	30 GÜN
14	72 E	AÇIK PROSTATEKTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	KESE POLİPLERİ	KESE POLİPLERİ	—
15	35 K	SOL NEFROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞLAR	20 GÜN
16	60 E	TUR-P S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	N	—
17	64 E	AÇIK PROSTATEKTOMİ S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	N	—
18	59 E	TUR-P S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞ	15 GÜN
19	22 K	SAĞ ÜRETEROLİTOTOMİ S.	2X1 GR IV 2 GÜN	N	TAŞLAR	90 GÜN
20	60 E	TUR-P S.	2X1 GR IV 3 GÜN	N	TAŞLAR	10 GÜN

E: erkek, K: kadın, S: sonrası, US: ultrasonografi, TDV: tedavi, *: ilaç başlanmasını takiben

ken dönemde kolesistektomi yapılan olguların safra keseleri incelendiğinde, kimyasal olarak az miktarda kolesterol monohidrat kristalleri ve bilirubin granülleri, yoğun olarak seftriaksonun kalsiyum tuzunu içeren lümen içi sediment saptanmıştır (1,3,7). İn vitro bir çalışmada ise sediment oluşumunun, seftriaksonun kalsiyum tuzunun çözünürlük eşliğinin aşılması ile ilgili

olduğu, bunun da ≥ 2 gr'lık yüksek dozlar ile gerçekleştiği belirlenmiştir (4).

Seftriaksona bağlı safra kesesinde sediment oluşumu, US ile ilk kez 1988 yılında Schaad tarafından, posteriorda akustik gölge içeren, hareketle yer değiştiren, kese taşı veya çamurundan farklı görünümde ekojeniteler olarak tanımlanmış ve biliyer psödotiyazis

olarak adlandırılmıştır (2). Çalışmamızda, psödolitiyazis saptanan olguların % 85'inde ultrasonografik görünümün safra kesesi taşından farklı olmadığı dikkati çekmiş ve ayırım yapılamamıştır. İki olguda, hareketle yer değiştiren, posteriorda akustik gölge içermeyen, tipik safra kesesi taşı görünümü taşımayan granüler ekojeniteler gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda US ile gerçek kese taşlarının seftriakson kullanımına bağlı oluşan psödotaşlardan ayırlamayacağı ileri sürülmektedir (1,6,7,10).

Çalışmamızda elde edilen % 70'lik psödolitiyazis oluşma oranı daha önceki çalışmalarda belirtilen % 25-46'lık değerlere göre yüksektir (1,2,8). Bu farklılığın, olgularımızın çoğunlukla erişkin yaş grubunda yer almalarına, postoperatif dönemde olmalarından dolayı oral yoldan beslenememelerine ve yeterince hareketli olmamalarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Pediatrik yaş grubunu içeren bir çalışmada açıklık ve >2 yaş olgular psödolitiyazis oluşumu açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (9). Başka bir çalışmada, değişik nedenlerle safra kesesinin yeterince kontraksiyon gösteremediği olgularda psödolitiyazis oluşumunun sık olduğu bildirilmiştir (4). Ayrıca olgularımızın çoğu ürogenital sistem ile ilgili operasyonlar geçirdiklerinden subklinik düzeyde oluşan renal disfonksiyonun da seftriaksonun safra ile atılım oranını artırarak psödolitiyazis oluşumuna zemin hazırladığı düşünülebilir.

Çalışmamızda psödolitiyazis kaybolma süresi ilaç kullanımından itibaren ortalama 20 gün olarak bulun-

muştur. Yapılan çalışmalarda bu süre ortalama 15 gün (2 hafta-2 ay) olarak belirtilmiştir (1,2,7); sonuçlar uyumludur. Psödolitiyazis kayboluş süresinin 90 güne uzadığı, sağ üreter taşı nedeni ile opere edilen bir olguda izlem boyunca bu uzamayı açıklayacak klinik ve biyokimyasal değişiklik izlenmemiş, olguda psödolitiyazise bağlı klinik yakınma da gelişmemiştir.

Psödolitiyazis oluşan olgularda akut kolesistit benzeri klinik tabloların gelişebildiği bilinmektedir (1,2,6,7); bir olguda ise biliyer obstrüksiyon bildirilmiştir (1). Sol renal taş nedeni ile opere edilen bir olgumuzda izlemin erken aşamasında sağ üst kadran ağrısı gelişmiş, bu yakınma semptomatik tedavi ile ortadan kalkmıştır. Bu olguda psödolitiyazis kayboluş süresi 20 gündür. Diğer olgularımızda psödolitiyazis ile ilişkili olabilecek semptom gözlenmemiştir.

Hiçbir olgumuzun izleminde, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanmamıştır (1,7,8).

Sonuç olarak; seftriakson kullanımına bağlı psödolitiyazis oluşumu nadir olmayarak saptanan, genellikle semptomsuz seyreden, ilaç kullanımından sonra iki ay kadar izlenebilen, postoperatif dönemdeki olgularda daha sık görülen ve tedavi gerektirmeksizin spontan olarak kaybolan geçici bir bulgudur. Psödolitiyazis ile uyumlu tablonun klinisyen ve radyologlarca iyi bilinmesi olguları yanlış tanı ve gereksiz tedavilerden koruyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zinberg J, Chernaik R, Coman E ve ark. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991; 9:1251-1254.
2. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2(8625):1411-1413.
3. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991; 100:1665-1670.
4. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1772-1778.
5. Herek O, Sarioğlu A, Koçer N ve ark. Biliary pseudolithiasis in childhood: a case report. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(5):337-339.
6. Blais C, Duperval R. Biliary pseudolithiasis in a child associated with 2 days of ceftriaxone therapy. *Pediatr Radiol* 1994; 24(3):218-219.
7. Gökten C, Tarhan S, Can M ve ark. Psödolitiyazis. *Turk J Radiol* 1999; 34(2):230-232.
8. Pigrau C, Pahissa A, Gropper S ve ark. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989; 2:165.
9. Kong MS, Chen CY. Risk factors leading to ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Chang Keng I Hsueh* 1996; 19(1):50-54.
10. Barzilai M. Sonographic demonstration of pseudo-cholelithiasis after ceftriaxone. *Harefuah* 1994; 127(5-6):163-165, 215.