

Enfektif Endokarditli Bir Olguda Seftriakson Tedavisine Bağlı Safra Kesesinde Çoklu Taş Oluşumu

Multiple Gallstone Formation due to Ceftriaxone Treatment in a Child Diagnosed with Infective Endocarditis

Mehmet Emre ARI¹, Özben CEYLAN¹, Senem ÖZGÜR¹, Mahmut KESKİN¹, Utku Arman ÖRÜN¹, Şeyma KAYALI¹, Murat KOÇ², Selmin KARADEMİR¹

¹Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Seftriakson, safra kesesinde geri dönüşümlü çöküntülere yol açtığı bilinen bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Oluşturduğu bu çöküntüler biliyer pseudolithiasis olarak adlandırılır. Bu yazıda, enfektif endokardit tanısıyla seftriakson kullanılan 6 yaşında bir olgu sunulmuştur. Hastada karın ağrısı nedeniyle yapılan ultrasonografik incelemede safra kesesinde çoklu taşlar gözlenmiş ve seftriakson tedavisinin kesilmesiyle semptomlar kaybolmuş ve safra kesesindeki taşların sayı ve büyüklüğünde belirgin derecede azalma gözlenmiştir. Çocukluklarda sıklıkla kullanılan seftriakson tedavisi sırasında safra taşlarının gelişebileceği ve bu taşların cerrahi tedavi gerekmeden kendiliğinden gerileyebileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İnfektif endokardit, Kolelitiyazis, Seftriakson

ABSTRACT

Ceftriaxone, a third-generation cephalosporin, has been known to cause reversible sludge in the gallbladder. This sludge is referred to as biliary pseudolithiasis. In this article, a six-year-old child diagnosed with infective endocarditis is presented. He suffered from abdominal pain during the treatment with ceftriaxone and we performed an abdominal ultrasonographic examination that revealed multiple stones in the gallbladder. His symptoms quickly disappeared after the cessation of the treatment with ceftriaxone and we observed a significant decrease in size and number of the gallstones. Ceftriaxone is a commonly used drug in childhood and may cause gallstone formation. These gallstones usually resolve spontaneously and do not necessitate any surgical procedure.

Key Words: Infective endocarditis, Cholelithiasis, Ceftriaxone

GİRİŞ

Seftriakson enfeksiyon hastalıkları tedavisinde sıklıkla kullanılan üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Seftriakson kullanımına bağlı olarak nadiren kolelitiyazis oluşabilir fakat bu durum benign bir durumdur. Kendiliğinden kaybolabilmesi nedeniyle seftriaksona bağlı gelişen kolelitiyazis biliyer psödolitiyazis olarak adlandırılır. Seftriakson tedavisinin bu yan etkisinin nedeni henüz net bir şekilde bilinmemektedir. Hastaların büyük bir kısmında safra taşlarına bağlı semptom oluşmadığı için hastalığın gerçek sıklığını belirlemek zordur. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda çocuklardaki sıklığı %1.9 ile 4 arasında bildirilmiştir (1-3). Burada endokardit nedeniyle uzun süreli seftriakson tedavisi alan ve geri dönüşümlü kolelitiyazis gelişen bir olgu sunulmuştur.

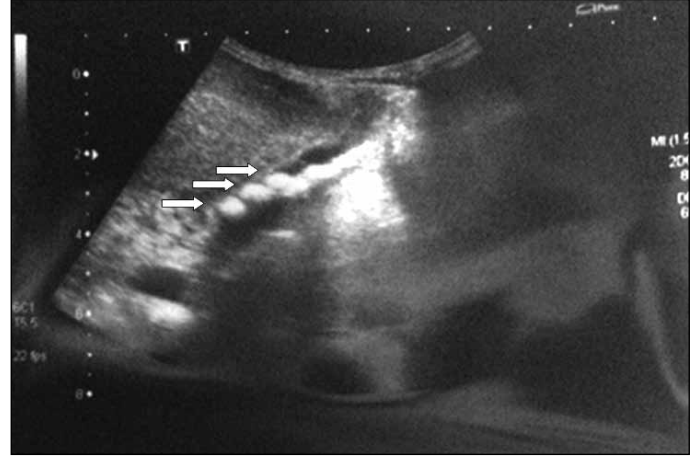
OLGU SUNUMU

Altı yaşındaki erkek hasta 2 haftadan beri devam eden yüksek ateş nedeniyle başvurdu. Öyküsünde atriyoventriküler septal defekt (AVSD) nedeniyle bir yıl önce tam düzeltme ameliyatı yapıldığı ve ağır mitral kapak yetersizliği nedeniyle de altı ay önce biyolojik mitral kapak replasmanı yapıldığı öğrenildi. Hastanın iki haftadır yüksek ateşinin olduğu öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde genel durumu orta, vücut ısısı: 38.7 °C, kalp hızı: 126/dakika, solunum sayısı: 50/dakika, kan basıncı 90/60 mmHg idi. Kalpte sternum solunda 3/6 sistolik üfürüm duyuldu ve karaciğer iki cm ele geliyordu. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin: 11g/dl (11.5-14.5g/dl), beyaz küre sayısı: 17400/mm³ (5000-14500/mm³), sedimentasyon 72mm/saat (0-20mm/saat), CRP 209 mg/dl (0-8mg/dl), idrar incelemesi

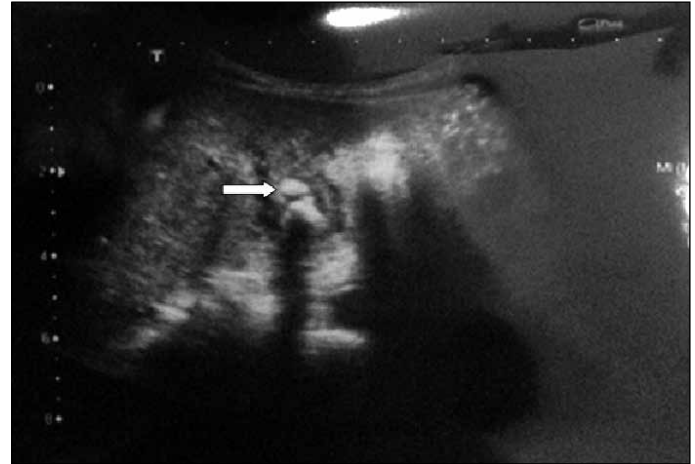
normal, kan kültüründe oksasilin duyarlı koagülaz pozitif staphylococcus aureus üredi. Kan biyokimyası normal idi. İlk başvuruda yapılan ekokardiyografik incelemede biyolojik mitral kapakta hafif darlık (ortalama 5 mmHg gradient) ve daha önceki ekokardiyografilerinde olmayan paravalvuler yetersizlik (2. derece) gözlemlendi, verrü ve vegetasyon tespit edilmedi. Karnın ultrasonografik incelemesinde hafif karaciğer konjesyonu ve hepatik venlerde dilatasyon gözlemlendi. Enfektif endokardit tanısıyla (Duke kriterlerine göre yeni ortaya çıkmış valvuler yetersizlik, kan kültüründe üreme, ateş, yatkınlık oluşturan kalp hastalığı olması; 1 majör 3 minör kriter) 100 mg/kg/gün iki dozda (2 gr/gün) parenteral seftriakson ve 3 mg/kg/gün iki dozda parenteral gentamisin tedavisi başlandı. Hastanın almakta olduğu kaptopril, furosemid ve spironolaktone devam edildi. Hastanın ateşi antibiyotik tedavisinin 4. gününde normale döndü. Alınan diğer kan kültürlerinde üreme olmadı. Gentamisin tedavisi 2. haftanın sonunda kesildi. Seftriakson tedavisinin uzun süren ateş ve altta yatan yapısal kalp hastalığı nedeniyle 6 haftaya tamamlanması planlandı. Seftriakson tedavisinin 42. gününde hastada karında sağ üst kadranda şiddetli ağrı başladı. Tekrarlanan batın ultrasonografisinde hepatomegali, karaciğerde konjesyon ile uyumlu ekojenite artışı ve hepatik venlerde dilatasyon gözlemlendi. Ayrıca Şekil 1’de görüldüğü üzere safra kesesi duvar kalınlığında artış (0.3 cm) ve en büyüğü 0.5 cm olan mültipl taş tespit edildi. Hastanın safra kesesi taşlarının seftriaksona bağlı olabileceği düşünülerek seftriakson tedavisi kesildi. Dört gün içerisinde karın ağrısı tamamen düzelen hastanın otuzdördüncü gününde yapılan kontrol batın ultrasonografisinde Şekil 2’de görüldüğü üzere mültipl taşların sayısında belirgin derecede azalma olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Safra kesesi taşı (kolelitiazis) son zamanlara kadar çocuklarda nadir görülürken ultrasonografinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile çocuklarda daha sık görülmeye başlamıştır (4,5). Hastaların bir kısmı bulgusuz seyrettiğinden hastalığın gerçek sıklığını belirlemek zordur. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda çocuklardaki sıklığı %1.9 ila 4 arasında bildirilmiştir (1-3,6). Etiyolojide en büyük grubu oluşturan hemolitik hastalıkların oranı %20’yi geçmezken, çoğu olguda bir risk etkeni saptanamamaktadır. Şişmanlık, erken doğum, sepsis, total parenteral nutrisyon, kronik karaciğer hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu, kistik fibrozis, hiperbilirubinemi ve bazı ilaçlar etiyolojide düşünülmelidir (4,6). Pediatrik yaş grubunu içeren bir çalışmada açlık ve 2 yaşın altındaki olgular psödotilitiazis oluşumu açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (7). Diüretikler ve seftriakson safra taşlarına neden olabilen ilaçlardır. Enfeksiyon hastalıklarında sıklıkla kullanılan seftriakson üçüncü kuşak sefolosporin grubundan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Kanda yarılanma ömrü sekiz saat olup günde bir veya iki doz olarak uygulanır. Seftriakson küçük ve negatif yüklü bir molekül olmakla



Şekil 1: Batın ultrasonografide en büyüğü 0.5 cm olan mültipl safra kesesi taşları.



Şekil 2: Batın ultrasonografide sayısı azalmış safra kesesi taşlarının görünümü.

birlikte yaklaşık %40’ı safra kesesi yoluyla vücuttan atılır (8). Seftriaksonun safra yollarındaki konsantrasyonu kandaki konsantrasyonundan 20 ila 150 kat daha fazladır ve kalsiyum ile birleşerek seftriakson-kalsiyum tuzlarını oluşturur (9,10). Seftriaksona bağlı biliyer psödotilitiazis ilk kez Schaad ve ark. tarafından 1986’da tanımlanmıştır (11). Birçok çalışmada seftriakson tedavisi verilen çocuklarda yaklaşık %25-30 oranında safra taşı geliştiği ve tedavi kesildikten sonra 2 ila 63 gün arasında taşların kendiliğinden kaybolduğu bildirilmiştir (12-14). Çocuklarda yapılan çalışmalarda kolelitiazis ultrasonografik incelemelerde tesadüfen bulunabileceği gibi bazen karın ağrısı ile de semptom verebilir (4). Endokardit tanısıyla yatırılan ve seftriakson tedavisinin 42. gününde karında sağ üst kadranda şiddetli ağrısı olan hastamızda ultrasonografi ile safra kesesinde taşların bulunduğunu gözledik. Kan biyokimyasal değerlerinde patoloji saptanmadı. Safra kesesi taşlarının seftriakson tedavisine bağlı olabileceğini düşünerek ilacı kestik ve dört gün içerisinde karın ağrısının kaybolduğunu, bir ay sonra yapılan kontrol batın ultrasonografisinde mültipl taşların belirgin olarak azaldığını gözledik.

Erişkin hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada doğumsal kalp hastalığı olan 114 hastaya herhangi bir yakınma yokken batin ultrasonografi ile kolelitiyazis taraması yapıldığında %14'ünde kolelitiyazis tespit edilmiştir ve çoğunun kardiyak cerrahi geçirdikleri dosya bilgilerinden öğrenilmiştir (15). Çocuklarda Mehta ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada ise kolesistektomi yapılan 455 çocuğun 7'sinde (%1.5) doğumsal kalp hastalığı olduğu gösterilmiştir (6). Bizim olgumuzda da benzer şekilde iki sefer kardiyak cerrahi geçirme öyküsü mevcuttu ancak çocuklarda doğumsal kalp hastalığı ve kolelitiyazis arasında bir ilişki olup olmadığını söyleyebilmek bu verilerle güçtür. Kardiyak cerrahi sonrası uzun yatış süreleri, hareketsizlik de safra taşları gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Seftriaksonun psödolitiyazis gelişmesindeki altta yatan nedenleri halen tam olarak bilinmemektedir (11,12,16). Seftriaksona bağlı oluşan psödolitiyazisli hastalarda yapılan bir çalışmada bilirubin eliminasyonunda etkili olan UDP Glukuronoziltransferaz'ı kodlayan UGT1A1 geninin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (17). Çok sayıda çalışmada seftriaksona bağlı psödolitiyazis oluşum mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır (16,18). Seftriaksonun karaciğere transportu ve safra kesesine atılımı safra asitlerinininki ile aynıdır. Bu nedenle yüksek doz seftriakson kullanımı psödolitiyazise neden olabilir (18). Özellikle 2 g/gün ve üzeri dozlarda psödolitiyazis görülebilmektedir. Buna rağmen düşük doz seftriakson ile de psödolitiyazis oluşabileceğini gösteren yayınlar da vardır (19). Olgumuzda seftriakson dozu 2 gr/günü aşmıyordu ancak infektif endokardit tedavisinden dolayı uzun süre kullanımına bağlı kolelitiyazisin geliştiği düşünüldü. Bu durumun geçici olduğu da düşünüldüğünden safra kesesi taşına yönelik herhangi bir ameliyat önerilmedi.

SONUÇ

Çocukluk çağında safra kesesi taşları nadirdir ve en sık nedeni de hemolitik anemilere bağlı pigment taşlarıdır. Safra kesesinde daha az olarak taş yapabilen diğer bir neden ise seftriaksondur. Seftriakson çocuklarda enfeksiyon hastalıklarında sık kullanılan bir antibiyotik olduğu için safra kesesinde taş yapıcı etkisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumun geçici olduğunun bilinmesi hastayı gereksiz cerrahiden koruyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Herzog D, Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center. *World J Gastroenterol* 2008;14:1544-8.
2. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:411-7.

3. Lobe TE. Cholelithiasis and cholecystitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:170-6.
4. Tannuri A, Leal A, Velhote M, Gonçaves M, Tannuri U. Management of gallstone disease in children: A new protocol based on the experience of a single center. *J Pediatr Surg* 2012;47:2033-8.
5. Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, Moineddin R, Daneman A. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: A single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:303-8.
6. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics* 2012;129:82-8.
7. Kong MS, Chen CY. Risk factors leading to ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1996;19:50-4.
8. Richards DM, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;27:429-527.
9. Arvidsson A, Alvan G, Angelin B, Borga O, Nord CE. Ceftriaxone. Renal and biliary excretion and effect on colon microflora. *J Antimicrob Chemother* 1982;14:207-15.
10. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991;100:1665-70.
11. Schaad UB, Tschappeler H, Lentze MJ. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:708-10.
12. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaepeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988;2:1411-3.
13. De Moor RA, Egberts AC, Schröder CH. Ceftriaxone associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr* 1999;158:975-7.
14. Cochat P, Cochat N, Jouvenet M, Floret D, Wright C, Martin X, et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:974-6.
15. Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Matsuo K, et al. The prevalence and risk factors for cholelithiasis and asymptomatic gallstones in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011;152:171-6.
16. Bonnet JP, Abid L, Dabhar A, Lévy A, Soulier Y, Blangy S. Early biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis in children: A prospective study in 34 children. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:368-71.
17. Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is Ceftriaxone-Induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Gene Polymorphisms? *Case Rep Med* 2011;2011:730250.
18. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1772-8.
19. Kim YS, Kestell MF, Lee SP. Gall-bladder sludge: Lessons from ceftriaxone. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:618-21.