

# Sık seftriakson kullanımı ve safra kesesi taşı: yedi olgunun sunumu

Frequent use of ceftriaxone and gallbladder stone: report of 7 cases

Mahmut Abuhandan<sup>1</sup>, Ekrem Karakaş<sup>2</sup>, Hasan Çeçe<sup>2</sup>, Ömer Karakaş<sup>2</sup>, Alpay Çakmak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Şanlıurfa

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Şanlıurfa

**Yazışma adresi:** Mahmut Abuhandan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 63100, Şanlıurfa, Tif: 0-414-3183000 Faks: 0-414-3183192, E-mail: drabuhandan@mynet.com

## Özet

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 semptoma yol açmadan spontan olarak kaybolan, safra kesesinde geçici taş ya da çamur oluşumu psödolitiyazis olarak adlandırılır. Zaman içerisinde, psödolitiyazisin kimyasal yapısına, oluşum ve kaybolma sürecine etki eden faktörleri, radyolojik seyrini ele alan klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada 3'ten fazla en az beş gün intramüsküler seftriakson tedavisi alan ve buna bağlı safra kesesi taşı oluşan 7 hasta alındı. Haftalık ultrasonografik izlemler ile takip edilen hastaların safra kesesi taşlarının 3-6 hafta içinde kendiliğinden kaybolduğu görüldü. Sonuç olarak seftriakson verilen hastalarda gelişen safra kesesi taşı beklenen bir komplikasyondur ve tedavisiz kendiliğinden düzelmekte olup; hastalara gereksiz ilaç ve cerrahi müdahalelerden kaçınılması gerektiğini vurgulamak istedik.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, seftriakson, psödolitiyazis

## Abstract

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin antibiotic with potent antimicrobial activity, which is parenterally administered in the treatment of numerous infectious diseases. Transient formation of stone or sludge within gallbladder, which develops in the gallbladder lumen depending on the use of ceftriaxone and usually disappears spontaneously without causing any symptoms, is named pseudolithiasis. There have been clinical and experimental studies conducted in time, which addressed the chemical mechanism of pseudolithiasis, factors affecting its formation and disappearance, and its radiological progress. In this study, 7 patients were enrolled, who received intramuscular treatment of ceftriaxone more than 3 times for at least five days and hence developed gallstones. Gallstones of patients, who were followed-up with weekly ultrasonographic examinations, were observed to have spontaneously vanished within 3-6 weeks. To conclude, we intended to emphasize that gallstone formation developed in patients receiving ceftriaxone is an anticipated complication and resolves spontaneously without any treatments, and thus that any unnecessary medications and surgical interventions should be avoided.

**Key words:** Child, ceftriaxone, pseudolithiasis

## Giriş

Safra kesesinde erişkinlerde en sık kolesterol taşları görülürken, çocuklarda daha çok hemolitik hastalık zemininde gelişen pigment taşları izlenmektedir. Hemolitik hastalıklar dışında, sepsis, kronik karaciğer hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibroz, şişmanlık, erken doğum, total parenteral

beslenme, kısa bağırsak sendromu, ilaçlardan diüretik ve seftriakson kullanımları gibi risk etmenleri tanımlanmıştır. Etyolojide en büyük grubu oluşturan hemolitik hastalıkların oranı %20'yi geçmezken, olguların çoğunda bir risk faktörü saptanamamaktadır (1-4). Seftriakson, uzun yarılanma ömrü, geniş etkinlik alanı, dokulara yüksek penetrasyon özelliği ve yüksek güvenilirlik özelliği

gibi üstünlükleri nedeniyle çocukluk yaş grubunda sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporindir. Esas atılım yolu böbreklerdir, %35-45'i ise metabolize edilmeden safra yoluyla atılır (5). Safra sıvısında serumdakinden 20-150 kez daha yoğun halde bulunur (6). Seftriakson verilen hastalarda safra kesesinde geçici taş ya da çamur oluşumu (psödolitiyazis) %46'ya varan sıklıkta bildirilmiştir (7). Seftriaksonun ve kalsiyum tuzlarının safra kesesinde çökmesiyle oluşan safra kesesi taşı veya safra çamuru genellikle klinik bulgu vermez. Çok az olguda sağ üst kadrın ağrısı, bulantı, kusma ve kolesistit gelişebilmekte, hatta bazı olgularda gereksiz yere kolesistektomi yapılmaktadır (8-10). Bu çalışmada, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu için farklı zamanlarda sık aralıklarla seftriakson tedavisi alan ve psödolitiyazis gelişen yedi hasta sunuldu.

#### Materyal ve metod

Dış merkezlerde son 6 ay içinde tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen; farklı zamanlarda ve farklı sürelerde 3-4 defa en az beş gün süreyle 50-100 mg/kg tek doz intramüsküler seftriakson tedavisi alan ve safra kesesi taşı olan 1-7

yaş arası toplam 7 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 4'üne hafif derecede dehidratasyon dolayısı ile sıvı replasmanı yapılmıştı. Olgularda safra taşı oluşumuna eğilim oluşturan hemolitik hastalık, Crohn hastalığı, ileum rezeksiyonu, kistik fibrozis, obesite gibi hastalıklar yoktu. Son 6 ay içinde 3-4 defa en az beş gün intramüsküler seftriakson kullanımı sonrasında safra kesesinde taş olan hastalar haftalık ultrasonografi (USG) ile izleme alındı.

#### Bulgular

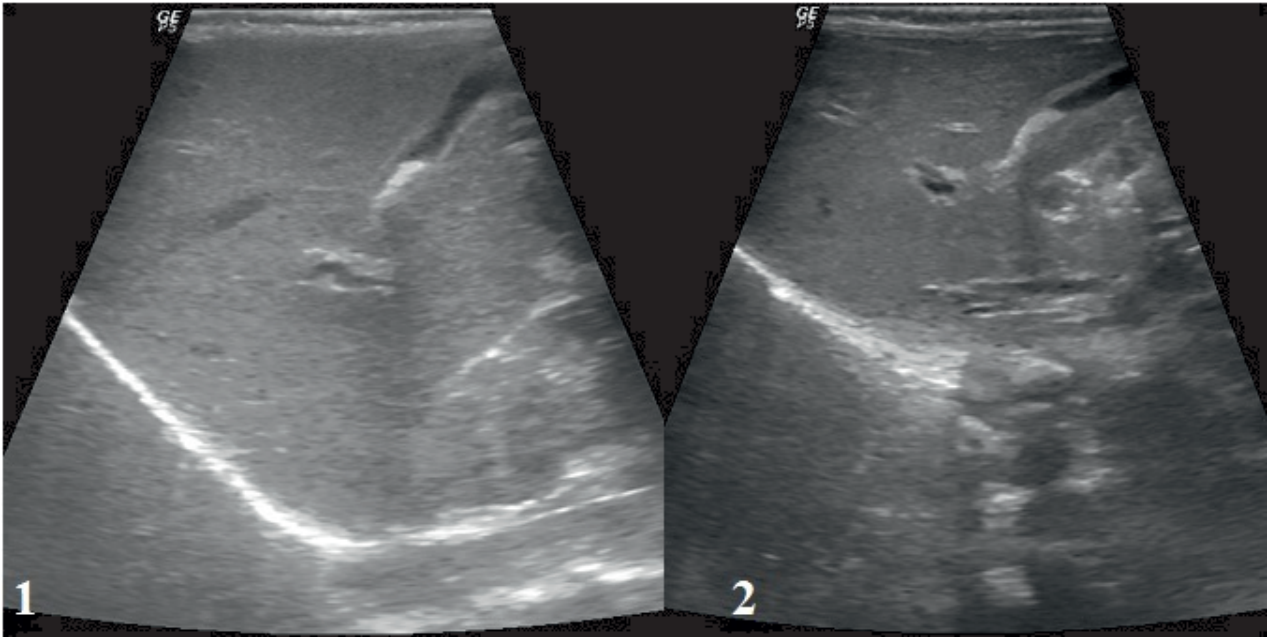
Çalışmaya alınan 7 hastanın 6'sı erkek 1'i kız, ortalama yaşları 3 (1-7) yıl idi. Psödolitiyazis saptanan olguların yaş ve klinik durumlarında belirgin farklılık izlenmedi. Olguların ilaç kullanımı sonrası renal ve hepatik fonksiyon testlerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar sonuçları tablo 1'de verildi. Hastaların birinde akut kolesistit gelişti. Diğerleri asemptomatik seyretti. Safra kesesinde taşı olan olguların yapılan haftalık ultrasonografik izlemlerinde; bir hastada 2. hafta, iki hastada 3. hafta, bir hastada 5. hafta ve iki hastada 6. hafta sonunda safra kesesi taşının kaybolduğu gözlemlendi. Safra kesesinde taş ve/veya çamur saptanan olgulara ait bilgiler ve klinik izlem tablo 2'de sunuldu.

**Tablo 1:** Olguların hematolojik ve biyokimyasal sonuçları

Olgu	Wbc /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	PLT /mm <sup>3</sup>	AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	Üre mg/dl	Kreatinin mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L
1	9770	13	545000	24	30	168	25	0.37	142	4.2
2	7440	11.5	254000	58	35	233	6.7	0.2	137	4.3
3	7610	12.4	390000	74	21	213	15.8	0.2	141	4.2
4	8090	12.2	259000	41	16	173	33	0.7	134	4.2
5	6550	13.3	351000	45	15	203	12.5	0.2	143	3.7
6	13400	9.9	702000	42	36	185	10.8	0.3	140	4
7	14300	9.8	302000	36	24	156	18	0.4	138	3.8

**Tablo 2:** Olgu özellikleri, seftriakson kullanım şekli, dozu, süresi, USG de tespiti, kaybolma süresi

Olgu	Yaş/ yıl	Cinsiyet	Ağırlık	Tdv dozu, şekli, süresi ve 6 ay içinde tekrarlama sayısı	USG	Kaybolma süresi/ hafta
1	1	E	9.3kg	1x500 mg im, 5 gün, 4 kez	Safra çamuru	2
2	1	K	8.7kg	1x500 mg im, 5 gün, 3 kez	4 mm safra taş	3
3	3	E	14.2kg	1x700mg im, 7 gün, 3 kez	Multipl millimetrik taş	5
4	4	E	14.7kg	1x1000mg im, 5 gün, 3 kez	5 mm safra taş	6
5	3	E	15.3kg	1x1000mg im, 7 gün, 3 kez	Multipl millimetrik taş	3
6	2	E	10.5kg	1x600 mg im, 5 gün, 4 kez	6 mm safra taş	A. kolesistit
7	7	E	19.5kg	1x1000mg im, 5 gün, 3 kez	Safra çamuru	6



Resim 1, 2: İkinci ve 5. olguların USG görünümleri

**Tartışma**

Seftriaksonun neden olduğu psödotiyazis komplikasyonu ilk kez 1986 yılında bildirmiştir (11). Safra içinde yoğun olarak bulunan seftriaksonun kalsiyum tuzları ile birleşerek kese içinde çökmesiyle

ortaya çıktığı düşünülmektedir. Safra kesesinde geçici taş ya da çamur oluşumu ultrasonografik olarak gerçek safra taşlarına benzer posterior akustik gölge vermesi ve tedavinin sonlandırılmasından sonra kendiliğinden düzelmesi nedeniyle "safra kesesi psödotiyazisi" ya da

“geçici kolelitiyazis” gibi terimlerle de adlandırılmıştır. Seftriakson alan hastalarda psödolitiyazis insidansı %3-46 arasında bildirilmiştir (7, 12-14). Bakteriyel enfeksiyon nedeniyle seftraksiyon verilen 118 hastanın 20'sinde (%17) ultrasonografik olarak taş ve/veya safra çamuru saptanmış (13). Bakteriyel menenjitli çocuklarda seftriakson ve sefuroksimin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada seftriakson alan hastaların %46'sında ortalama olarak tedavinin altıncı gününde psödolitiyazis geliştiği gözlenmiştir (8). Bu bilgilere göre seftriakson alan hastalarda taş veya safra çamuru görülme oranlarının oldukça yüksek olduğu söylenebilir. Psödolitiyazis genellikle seftriakson başladıktan 2-14 gün sonra oluşmaktadır (13, 15-17). Bizim vakalarda farklı zamanlarda son 6 ay içinde 3-4 defa en az beş gün süreyle intramüsküler seftriakson kullanımı öyküsü vardır.

Safra içine artmış kalsiyum atılımı (hiperkalsemi), dehidratasyon, açlık, total parenteral beslenme gibi safra akımını azaltan sebepler, renal yetmezlik, yüksek doz ve uzun süreli seftriakson kullanılması gibi safraya seftriakson ekskresyonunu artıran nedenler psödolitiyazis oluşumu için risk etmenlerdir (13). Hastaların dış merkezdeki takiplerinde 6 aylık süreç içerisinde öksürük, ateş, hırıltı, bulantı, kusma, ishal gibi şikayetlerinden dolayı hafif dehidratasyon bulgularının geliştiği 4 hastaya mayi verildiği öğrenildi. Seftriaksonun kısa süreli hızlı infüzyon yerine 30 dakikada yavaş şekilde verilmesi ile psödolitiyazis gelişme oranının %55'den %29'a gerilediği gösterilmiştir (14). Bizim olgularda seftriakson intramüsküler uygulanmıştır.

Bir çalışmada 50 mg/kg dozunda seftriakson alan çocuk hastalarda psödolitiyazis oranının %3 olarak bildirilmektedir (18). Günlük bir gram ve altında seftriakson kullanımı sonrası psödolitiyazis geliştiği gösterilmemiştir (19). Günde iki gram seftriakson alan

hastalarda ise “Ca-seftriakson” eriyebilirliğinin üst sınırı aşıldığı ve bu dozdan sonra “Ca-seftriakson” tuzunun biriktiği düşünülmektedir (8, 9, 19). Bizim olgularda dış merkezde uygulanan 50-100 mg/kg gün tek doz intramüsküler seftriakson vücut ağırlığına göre ayarlandığından olguların üçünde günlük doz 1 gram diğerlerinde ise 1 gram altında kullanılmıştır.

Psödolitiyazis genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal bulguların görülme sıklığı %0-35 arasında bildirilmiştir (12). Hastaların kliniğe başvuru esnasında 4'ünde karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal bulguları vardı.

Bir çalışmada psödolitiyazis saptanan hastaların %19'unda klinik bulgu olduğu (karın ağrısı, bulantı, kusma) ve antibiyotiğin kesilmesinden sonra 2-63 (ortalama 15) gün sonra psödolitiyazisin kendiliğinden kaybolduğu görülmüştür (17, 20). Bizim olgularda haftalık ultrasonografik izlemde; 3-6 hafta arası altı hastada taş'ın yok olduğu bir hastada akut kolesistit geliştiği görüldü. Olguların hiç birinde, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanmamıştır (21-23).

Gereksiz ya da yanlış antibiyotik kullanımı, mikroorganizmalarda giderek artan antibakteriyel direnç, tedavi başarısızlıklarına, yan etki sıklığı artışına, morbidite ve mortalite artışı ile tedavi maliyetlerinin artışına yol açmaktadır (24, 25). Antibiyotikler dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık kullanılan ve kullanımında en fazla hata yapılan ilaçlardır. Bizim olgularda sık antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur.

Çalışmamızda en önemli kısıtlılık prospektif olarak planlanmaması ve dış merkezlerde tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle seftriakson kullanan hastalarda tedavi öncesi USG'lerinin yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, safra taşı saptanan çocuklarda altta yatan çeşitli hastalıklar açısından dikkatli olunması ve özellikle ülkemizde kullanımı sık olan seftriakson öyküsünün iyi

sorgulanması, seftriakson tedavisi verilen hastalarda psödotitiazis komplikasyonunun gelişme olasılığının yüksek olduğu, genellikle semptomsuz seyreden, ilaç kullanımından sonra iki ay kadar izlenebilen hastalarda tedavi kesildikten sonra tamamen düzelebildiği ve bu

nedenle hastalarda gereksiz tetkik ve cerrahi girişimden kaçınılması; bir başka deyişle, genellikle tedavi gerektirmeksizin spontan olarak kaybolan geçici bir bulgudur. Hekimler antibiyotik kullanımında yan etkileri ve morbiditeden kaçınmak için daha seçici davranmalıdır.

*Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)*

### Kaynaklar

- 1) Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonography survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1378-82.
- 2) Gilger MA. Diseases of the gallbladder. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2. ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1999; 651-62.
- 3) 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.
- 4) Yılmaz A, Akçam M, Akıncı Ö, Karagüzel G, Artan R. Çocuklarda kolelitiazis: Antalya yöresinde yedi yıllık deneyim. *Selçuk Tıp Derg* 2006; 22: 17-20.
- 5) Arvidsson A, Alvan G, Angelin B, et al. Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 207-215.
- 6) Lee SP, Lipsky BA, Teefey SA. Gallbladder sludge and antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 422-3.
- 7) Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, et al. Ceftriaxone-induced cholelithiasis-a harmless side-effect? *Klin Pediatr* 1993; 205: 421-3.
- 8) Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322: 141-7.
- 9) Blais C, Duperval R. Biliary pseudolithiasis in a child associated with 2 days of ceftriaxone therapy. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 218-9.
- 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) Ceylan H, Sivaslı E, Coşkun Y. Safra kesesi psödotitiazisi, seftriaksonun sık ve gözden kaçan bir yan etkisi: iki vakanın takdimi. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 61-4.
- 13) Palanduz A, Yalcin I, Tonguc E, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 166-8.
- 14) Bonnet JP, Abid L, Dabhar A, et al. 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.
- 15) Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1352-5.
- 16) Bakkaloglu A, Saatci U, Soylemezoglu O, et al. Comparison of ceftriaxone versus cefotaxime for childhood upper urinary tract infections. *J Chemother* 1996; 8: 59-62.
- 17) Zhong XH, Chen H, Yao Y, et al. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in three children with renal diseases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010; 48: 216-9.
- 18) Kong MS, Chen CY. Risk factors leading to ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1996; 19: 50-4.
- 19) 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.
- 20) Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschappeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 17: 1411-3.
- 21) Zinberg J, Chernaik R, Coman E, et al. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991; 9: 1251-4.
- 22) Gökten C, Tarhan S, Can M, et al. Psödotitiazis. *Türk J Radiol* 1999; 34: 230-2.
- 23) Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989; 2: 165.
- 24) Tünger O, Dinç G, Özbakkaloğlu B, Atman UC, Algun U: Evaluation of rational antibiotic use. *Int. J Antimicrob Agents* 2000; 15: 131-5.
- 25) Çakır N: Rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının ekonomik sonuçları. *Klimik Derg* 2001; 14: 35-40.