

سنگ کیسه صفرا بعد از مصرف سفتریاکسون؛ گزارش موردی

دکتر محمد صادق یزدیها، دکتر محمد فرانش*

* گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

چکیده

لجن صفراوی (*Biliary sludge*) یا سنگ کاذب در بیمارانی که دوزهای بالا و طولانی مدت سفتریاکسون دریافت می‌کنند گزارش شده است که معمولاً بدون علامت است. ولی سنگ واقعی کیسه صفرا لجن صفراوی یا سنگ کاذب علامت‌دار نیز نادر است. بطور کلی این اثرات جانبی (*Sludge* و سنگ کاذب) ممکن است حتی ۷ تا ۱۰ روز بعد از درمان ایجاد شوند که معمولاً بدون علامت هستند. ما یک دختر ۶/۵ ساله را گزارش می‌کنیم که به خاطر عفونت ادراری در بیمارستان بستری شد و روی هم رفته مدت ۱۴ روز با سفتریاکسون تحت درمان قرار گرفت. در روز چهاردهم بعد از اولین دوز سفتریاکسون دچار کولیک صفراوی ناشی از سنگ صفراوی شد. اولترا سونوگرافی کبد و کیسه صفرا، اکوهای سطح بالا (*High level Echo*) با سایه خلفی را در کیسه صفرا نشان داد که به معنای سنگ واقعی صفراوی است. ما توصیه می‌کنیم بیمارانی که دوزهای بالا و طولانی مدت سفتریاکسون را دریافت می‌کنند و دچار کولیک صفراوی می‌شوند بهتر است به کمک اولتراسونوگرافی کبد و کیسه صفرا مورد بررسی قرار گیرد و در صورت نیاز آنتی‌بیوتیک را تغییر دهیم.

واژگان کلیدی: سفتریاکسون، لجن صفراوی، سنگ کیسه صفرا، عوارض

مقدمه

سفتریاکسون در کیسه صفرای انسان محلول‌تر و محتوای کلسیم کیسه صفرای انسان نیز کمتر است (۵). سفتریاکسون به صورت یک آنیون دی والان در صفرا ترشح می‌شود (۶) و در صفرا غلظت آن ۲۰ تا ۱۵۰ برابر سطح سرمی آن است (۷). مانند بیلسی رویین، سفتریاکسون نیز با کلسیم رسوب می‌کند. بنابراین لجن صفراوی شامل کلسیم، سفتریاکسون و مقادیر کمی کلسترول و بیلی رویین می‌باشد. معمولاً در پسودولیتازیس نمای سونوگرافی آن به صورت اکوهای Low Level بدون سایه اکوستیک خلفی است (۶).

شرح مورد

بیمار دختر ۶/۵ ساله که در تاریخ ۸۱/۷/۲۸ با علائم بالینی تب، لرز، درد پهلوی چپ و تهوع با تشخیص اولیه پیلونفریت در بخش اطفال بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) سمنان بستری گردید. در هنگام مراجعه $T=38/5^{\circ}C$ و $PR=100/min$ و $PR=18/min$ بود. ته حلق اریتماتوز و حساسیت خفیف ناحیه پهلوها را داشت.

در حدود ۲۵ تا ۴۶٪ افرادی که تحت درمان طولانی مدت با دوزهای بالای سفتریاکسون می‌باشند ممکن است نشانه‌های *Sludge* را در سونوگرافی نشان دهند. سنگهای کاذب ممکن است حتی ۹ روز بعد از شروع درمان ایجاد شوند ولی معمولاً بدون علائم بالینی هستند (۱) و به طور شایع با قطع درمان از بین می‌روند (۲).

۲٪ از بیمارانی که به علت بیماری لایم به مدت طولانی (۹۰ روز) سفتریاکسون استفاده کرده‌اند دچار بیماری کیسه صفرا شده‌اند که بیش از نیمی از آنها نیاز به کله‌سیستکتومی پیدا کرده‌اند (۳). ریسک فاکتورهای ایجاد سنگ کاذب کیسه صفرا به دنبال سفتریاکسون شامل سن پایین و استفاده از دوز بالا و طولانی مدت سفتریاکسون است (۴). تراکم به شکل رسوب املاح کلسیم و سفتریاکسون در کیسه صفرا سگ بعد از ۴ هفته با دوز 100 mg/kg/day و در بایون بعد از ۶ ماه با دوز 335 mg/kg/day مشاهده شده است. اما احتمال این اتفاق در انسان کمتر است زیرا اولاً نیمه عمر پلاسمائی سفتریاکسون در انسان طولانی‌تر است و از طرفی املاح کلسیم

صفراوی بستری و در مشاوری جراحی کله سیستیک حاد بدنبال سنگ مطرح گردید.

در آزمایشات به عمل آمده AST و ALT همچنان بالاتر از حد طبیعی بود ولی نسبت به قبل کاهش نشان می داد. سایر آزمایشات به قرار زیر بود.

CBC, Diff, Index=normal, Retic=0.5%
CRP(-) ESR=5 PT=13s (Control=13s)
serum amylase=166 (30-100)

بقیه آزمایشات از جمله U/A طبیعی و کشت ادرار منفی گزارش شد. جراح توصیه به کله سیستکتومی بعد از کاهش آنزیمهای کبدی نموده است با این حال بیمار با اقدامات حمایتی بهبود یافت و در سونوگرافی مجدد و اندازه سنگها کمتر و کوچکتر شده است (تنها چند سنگ با اقطار کمتر از ۴mm). بیمار مرخص شد و در ادامه بررسیها در تاریخ ۸۱/۹/۱۶ در سونوگرافی سنگها محو شده و کیسه صفرا طبیعی و مشکل خاصی نداشته است و تمامی آزمایشات طبیعی شدند. بیمار تا یکسال بعد نیز پیگیری شد که مشکل خاصی از این بابت نداشته است. ناگفته نماند بیمار در آذر ماه سال هشتاد و یک بدنبال انجام DmSA Scan کلیه و Isotope VCUG تحت عمل جراحی برای رفع ریفلاکس و زیکواورترال قرار گرفت.

بحث

سفتریاکسون یک سفالوسپورین نیمه صنایعی نسل سوم با طیف گسترده فعالیت ضد باکتریایی می باشد که به طور وسیعی در مننژیت، سپسیس، تیفوئید، عفونتهای ادراری و سایر بیماریهای عفونی به علت نیمه عمر طولانی و استفاده راحت آن تجویز می شود (۸). گزارشات متعددی مبتنی بر ایجاد لجن صفراوی مخصوصاً در دزهای بالا و طولانی مدت سفتریاکسون گزارش شده است. اما نمای واقعی سنگ کیسه صفرا که بدلیل تولید نمک کلسیم سفتریاکسون ایجاد می شود بسیار نادر است. سفتریاکسون تمایل زیادی به اتصال با کلسیم دارد. با افزایش دوز سفتریاکسون حلالیت سفتریاکسون - کلسیم کاهش می یابد و منجر به ایجاد تراکم می شود. در بالغین با دوزهای زیر یک گرم در روز حلالیت وجود دارد در حالی که بالای دو گرم در روز حلالیت کاهش یافته و تولید لجن صفراوی و یا سنگ کاذب افزایش می یابد. لذا ایجاد عارضه سنگ کاذب صفراوی وابسته به دوز دارو و مدت زمان استفاده از آن می باشد (۹) و ممکن است حتی ۷ تا ۱۰ روز بعد از شروع درمان ایجاد شود و معمولاً بدون علائم بالینی است (۴). نکته جالب این که در بیمار ما تابلوی کولیک صفراوی بسیار شدید و در دو مرحله با

WBC=28700 Neutrophil=85%
Lymphocyte=13% ESR=75 CRP=++
HB=11.2 HCT=34 MCV=91
PLT=293×10³ BUN=8 Cr=0.5%
BS=85 Ca=9.4
UA:WBC=10-12
U/C Ecoli>10⁵

بیمار با تشخیص عفونت ادراری بستری شد و سفتریاکسون با دوز ۷۵ mg/kg/day در روز در دو دوز منقسم به صورت وریدی شروع شد. در تاریخ ۸۱/۷/۲۹ سونوگرافی از کلیه ها، مثانه، حالبها و مجاری ادرار به عمل آمد که کلیه چپ بزرگتر از حد معمول بوده است. در VCUG ریفلاکس گرید II در سمت چپ داشته است.

بیمار در تاریخ ۸۱/۸/۱۰ با ادامه سفتریاکسون با همان دوز قبلی ولی به صورت عضلانی مرخص شد که در تاریخ ۸۱/۸/۱۴ یعنی پایان چهاردهمین روز درمان و پس از دریافت آخرین دوز سفتریاکسون با تابلوی بالینی شکم درد شدید همراه استفراغهای مکرر مجدداً در بخش بستری و در سونوگرافی به عمل آمده سنگهای متعدد صفراوی (۸ عدد سنگ به اقطار ۸-۴ میلی متر) با دانسیته مطابق سنگ مشخص شد و شواهدی دال بر دیلاتاسیون مجاری صفراوی و خروج یکی از سنگهای وجود داشته است. بیمار با تابلوی کولیک صفراوی تحت درمان محافظتی قرار گرفت و نتیجه آزمایشات به شرح زیر بود:

CBC, Diff, Index, PBS=Normal, Plt=237000
Retic=0.5%
ESR=15 Cr=0.3 PT=17s (Control=13s)
PTT=34s (25-35s)
ALT=410 (5-45) AST=870 (15-55)
ALP=295 (145-200), Bill=(total=1.5, direct=0.5)
serum amylase=168 (30-100), RF=Neg
ANA=Neg, C3=normal
plasma ceruloplasmin, urine copper=normal
U/A=normal, U/C=no growth

الکتروفورز هموگلوبین، ایمونوالکتروفورز، تست عرق طبیعی و سرولوژی ویروسهای هپاتیت منفی بود.

دو روز بعد PT طبیعی شد (PT=13s) و بیمار با حال عمومی خوب و توصیه لازم جهت مراجعه بعدی به جهت معاینه دوباره و کنترل مجدد آزمایشات از جمله تستهای کبدی مرخص گردید. در این جا لازم به ذکر است انجام برخی آزمایشات فوق بدلیل این بود که در اولتراسونوگرافی سنگ واقعی کیسه صفرا گزارش شد و لجن صفراوی یا سنگ کاذب کیسه صفرا ناشی از سفتریاکسون مورد تایید قرار نگرفت. در تاریخ ۸۱/۸/۲۰ مجدداً بیمار با تابلوی کولیک

فاصله زمانی ۱۶ روز بروز کرده است. معمولاً در سنگهای کاذب صفراوی سونوگرافی سایه‌هایی با قطر کمتر از ۲ میلی‌متر را نشان می‌دهد (۱۰) ولی در بیمار ما سنگهایی به قطر ۴-۸ میلی‌متر گزارش شده است و نمای واقعی سنگ به صورت اکوهای بلند و سایه خلفی داشته است در حالیکه در لجن صفراوی و یا سنگهای کاذب سایه خلفی سنگ واقعی معمولاً وجود ندارد. همچنین در سونوگرافی بیمار علائم خروج سنگ که با دیلاتاسیون مجرا همراه بوده است، وجود داشته است. تمام این موارد در عارضه پسودولتیاژیس به دنبال مصرف سفتریاکسون نادر است. در بیمار ما تقریباً بعد از ۳۳ روز از قطع دارو سنگها محو شده که متوسط زمان محو شدن سنگهای کاذب در منابع متعدد ۶ تا ۶۳ روز (متوسط ۱۵ روز) گزارش شده است (۸،۷).

این که چرا در بیمار ما با دوز متوسط سفتریاکسون و در مدتی نه چندان طولانی علائم کولیک صفراوی بسیار شدید به همراه تصویر واقعی سنگ آن هم در دو مرحله ایجاد شده‌است، سؤال برانگیز است. چنانکه در آخرین مطالعات به عمل آمده نیز در اکثر موارد پسودولتیاژیس ناشی از سفتریاکسون بدون علائم بالینی و صد در صد قابل برگشت گزارش شده است (۱۱). آیا این موضوع می‌تواند ارتباطی با کیفیت سفتریاکسون‌های موجود و در دسترس، داشته باشد؟ آیا می‌تواند ارتباطی با روش تزریق داشته باشد؟ آیا می‌تواند با وضعیت بیمار یا شدت بیماری وی ارتباط داشته باشد؟

این ابهامات می‌بایست در مطالعات آینده روشن شود. به هر حال در بیمار ما نیز علائم و نشانه‌ها با قطع دارو و اقدامات حمایتی و بدون دخالت جراحی و یا هر اقدام دیگر بهبود می‌یابند. لازم به ذکر است که از دیگر عوارض سفتریاکسون طولانی شدن PT و افزایش آلکان فسفاتاز در ۱٪ موارد و افزایش ALT و AST در ۳٪ موارد می‌باشد. با در نظر گرفتن سیر و روند بیماری و نتایج آزمایشات به نظر می‌رسد افزایش موقتی و مختصر PT، ALT، AST آلکان فسفاتاز، آمیلاز سرم مربوط به بیماری کیسه صفرا و کلستاز نسبی و موقتی

بیمار مذکور بوده است. با توجه به اینکه بیمار ما در هر دو مرحله بدون دخالت خاصی بهبود یافت بنظر می‌رسد در مواجهه با چنین شرایطی بهترین کار قطع سفتریاکسون، انجام اولتراسونوگرافی از کیسه صفرا و تحت نظر گرفتن بیمار با اقدامات حمایتی است. در یکی از مطالعات برای درمان این عارضه اورسودوزوکسی‌نوکلیک اسید و یا کله‌سیستوکینین پیشنهاد شده‌است و در ضمن توصیه شده‌است در مواقعی که لجن صفراوی بمدت طولانی باقی بماند و یا علائم کلی‌سیستیت مکرر داشته باشد بهتر است بیمار کله‌سیستکتومی شود (۱). ما پیشنهاد می‌کنیم جهت کلیه بیمارانی که ناگزیرند از ۷ روز بیشتر سفتریاکسون دریافت نمایند یکبار در روز نخست درمان و سپس در روز هفتم و در صورت ادامه سفتریاکسون هر ۳ روز یکبار اولتراسونوگرافی کبد و کیسه صفرا بعمل آید تا در صورت پیدایش شواهدی بنفع لجن صفراوی یا سنگ کاذب صفراوی این دارو قطع و داروی جایگزین استفاده شود. بدیهی است در صورت پیدایش علائم کولیک صفراوی در هر زمان اولتراسونوگرافی کبد و کیسه صفرا ضرورت می‌یابد. در خاتمه لازم به ذکر است چون برای اولین بار با چنین عارضه‌ای مواجه شدیم قبل از پیدایش اولین علائم کولیک صفراوی از بیمار اولتراسونوگرافی کبد و کیسه صفرا بعمل نیاورده بودیم.

تشکر و قدردانی

با تشکر از آقای دکتر هوشنگ اختر خاوری، فوق تخصص گوارش کودکان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، آقای دکتر سهیل قناد و خانم دکتر توحیدی متخصص محترم رادیولوژی و سونوگرافی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

REFERENCES

1. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary Sludge. Ann Intern Med 1999; 130: 301-11.
2. Jacobs RF. Ceftriaxone-associated cholecystitis. Pediatr Infect Dis 1988; 7: 434-6.
3. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Marchetti CM. Biliary complication in the treatment of substantiated lyme disease. J Infect Dis 1995; 171: 356-61.
4. Demoor R, Egberts A, Schroeder C. Ceftriaxone associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. Eur J Pediatr 1999; 158: 975-7.
5. Duffy MA. PDR. 46th edi. 1992; p: 1914-16.

6. Kim YS, Kestell MF, Lees P. Gallbladder sludge: lessons from ceftriaxone. *J Gastro Enterol Hepatol* 1992; 7: 618-21.
7. Park HZ, Lees P, Schy A. Ceftriaxone associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a Major Component of gallbladder Precipitate. *Gastroenterology* 1991; 100: 1665-10.
8. McNamara BT, Stoeckel K, Siegler WH. Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3g dose. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 71-5.
9. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99(6): 1772-8.
10. De Moore R, Kock Kohen J. Biliary sludge. *Ann Int Med* 1999; 4(1): 127-30.
11. Planduz A, Yalcin I. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in Children. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(4): 166-8.