

Original Paper

Gallbladder sonographic abnormality following ceftriaxone treatment in children

Bazmamoun H (MD)¹, Sedighi I (MD)², Esfahani H (MD)*³

¹Associate Professor, Pediatric Gastroenterologist, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ²Associate Professor, Pediatric Infectious Disease, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ³Assistant Professor, Pediatric Hematologist and Oncologist, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Considering the relatively wide application of ceftriaxone in pediatric infectious diseases and its side effects, this study was done to determine gallbladder sonographic abnormality following ceftriaxone treatment in children.

Materials and Methods: This descriptive cross-sectional study was carried out on 60 patients age 1 month up to 12 years in Besat hospital, Hamadan, Iran during 2007. The sonographic abnormal finding of gallbladder before ceftriaxone therapy and 5 days after therapy were recorded. In case of any abnormality in gallbladder sonography was repeated twice a week in the first two weeks and afterward once a week up to disappearance of abnormalities.

Results: Gallbladder sonographic abnormality were observed in 10 cases (16.5%). Out of them, 8 and 2 patients had bile stone and bile sludge, respectively. The patients did not show any clinical manifestations. There was no relation between age and sex with abnormal findings. Gallbladder abnormality completely were disappeared in the worst cases by sixteen days.

Conclusion: This study showed that the incidence of either gallstone or biliary sludge after treatment with ceftriaxone was 16.5% which is relatively similar to other studies.

Keywords: Ceftriaxone, Pseudolithiasis, Biliary sludge, Microlithiasis

* **Corresponding Author:** Esfahani H (MD), E-mail: hesfahani@yahoo.com

Received 13 October 2010 Revised 28 December 2010 Accepted 2 March 2011

تحقیقی

تغییرات سونوگرافیک کیسه صفرا به دنبال مصرف داروی سفتریاکسون در کودکان

دکتر حسن بزم آمون^۱، دکتر ایرج صدیقی^۲، دکتر حسین اصفهانی^{۳*}

۱- دانشیار گروه کودکان، فوق تخصص گوارش کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۲- دانشیار گروه کودکان، فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۳- استادیار گروه کودکان، فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان.

چکیده

زمینه و هدف: سفتریاکسون به طور نسبتاً گسترده در درمان عفونت‌های کودکان به کار می‌رود و استفاده از آن ممکن است با عوارضی همراه باشد. این مطالعه به منظور تعیین تغییرات سونوگرافیک کیسه صفرا به دنبال مصرف داروی سفتریاکسون در کودکان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی مقطعی روی ۶۰ کودک بستری یک ماهه تا ۱۲ ساله (۱۰ پسر و ۵۰ دختر)، در بخش کودکان بیمارستان بعثت همدان طی سال ۱۳۸۶ انجام گرفت. سونوگرافی اولیه قبل از شروع سفتریاکسون و سونوگرافی مجدد پنج روز پس از شروع درمان انجام شد. در صورت وجود یافته‌های غیرطبیعی (*sludge* یا سنگ صفراوی)، سونوگرافی‌های مجدد هفته‌ای ۲ بار در ۲ هفته اول و سپس هر هفته یک بار تا از بین رفتن این تغییرات انجام شد.

یافته‌ها: از ۶۰ بیمار مورد مطالعه در ۱۰ نفر (۱۶/۵ درصد) تغییرات کیسه صفرا مشاهده شد. تمام بیماران با تغییرات صفراوی فاقد علائم بالینی بودند. ۸ مورد از تغییرات (۸۰ درصد) شامل سنگ و ۲ مورد (۲۰ درصد) شامل *sludges* صفراوی بود. طولانی‌ترین زمان از بین رفتن این عارضه، ۱۶ روز بعد از ایجاد آن بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که میزان بروز سنگ یا *sludge* صفراوی در جریان درمان با سفتریاکسون حدود ۱۶/۵ درصد و تقریباً مشابه سایر مطالعات می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: سفتریاکسون، سنگ کاذب صفراوی، لجن صفراوی، سنگریزه

* نویسنده مسؤول: دکتر حسین اصفهانی، پست الکترونیکی hesfehani@yahoo.com

نشانی: همدان، بلوار شهیدمطهری، بیمارستان بعثت، بخش هماتولوژی کودکان، تلفن ۲۶۴۰۰۶۱ - ۰۸۱۱، شماره ۲۶۶۷۷۶۶

وصول مقاله: ۸۹/۷/۲۱، اصلاح نهایی: ۸۹/۱۰/۲، پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۱۱

مقدمه

تغییرات صفراوی از شایع‌ترین بیماری‌های طبی محسوب می‌شوند. به نحوی که در مطالعات انجام شده ۸ درصد مردان و ۲۰ درصد زنان به‌ویژه در سنین بالا به سنگ‌های کیسه صفرا مبتلا هستند و در کشورهای غربی سالیانه حدود یک میلیون نفر به تعداد مبتلایان این بیماری افزوده می‌شود. بررسی‌های انجام شده نشان داده که لجن صفراوی احتمالاً پیش‌ساز تشکیل سنگ صفرا می‌باشد (۱). عوامل گوناگون و متنوعی در ایجاد تغییرات صفراوی نقش دارند. افزایش سن، عفونت‌های مزمن مجاری صفراوی، ارث، چاقی، کاهش وزن، هورمون‌های استروئیدی و بیماری‌های سوء جذب صفراوی از عوامل زمینه‌ساز تغییرات صفراوی محسوب می‌شوند. همچنین تاثیر داروهای متعددی به عنوان زمینه‌ساز بیماری مطرح شده‌اند (۳-۱). سفتریاکسون یکی از داروهایی است که در ایجاد تغییرات صفراوی مؤثر است. به طوری که حدود ۴۰ درصد آن از طریق مجاری صفراوی دفع می‌شود (۴) و مصرف آن در انسان از ۰/۲ درصد تا ۵۰ درصد موارد می‌تواند باعث ایجاد اختلالات سونوگرافیک کیسه صفرا شود (۹-۵). ماهیت شیمیایی این رسوبات به صورت نمک‌های کلسیم سفتریاکسون می‌باشد (۱۰). این میکرولیتیاژیس‌ها در رده سنی بچه‌ها بیشتر ایجاد می‌شوند (۱۱) و علائمی شبیه کوله سیستیت شامل تهوع، استفراغ، زردی، دیسترس اپیگاستریک و تندرns RUQ ایجاد می‌کنند. تعدادی از آنها نیز باعث ایجاد سنگ صفراوی، کولیک صفراوی و کوله سیستیت حاد می‌شوند (۹ و ۱۲ و ۱۳). با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی احتمالی کودکان ایرانی با جوامع بررسی شده در سایر مطالعات و همچنین مصرف داروی تولید داخل کشور؛ این مطالعه به منظور تعیین تغییرات سونوگرافیک کیسه صفرا به دنبال مصرف داروی سفتریاکسون در کودکان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی مقطعی روی ۶۰ کودک بستری یک ماهه تا ۱۲ ساله، در بخش کودکان بیمارستان بعثت همدان طی سال ۱۳۸۶ انجام شد.

از والدین کودکان رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. همه کودکانی که به دلیل عفونت، کاندید درمان با سفتریاکسون

بودند؛ وارد مطالعه شدند. کودکانی با مشکل زمینه‌ای کبد، مصرف داروهای دیگر به‌جز سفتریاکسون و نیز کودکان دارای سنگ کیسه صفرا قبل از مصرف سفتریاکسون؛ از مطالعه حذف شدند.

قبل از شروع درمان با سفتریاکسون، سونوگرافی اولیه از بیماران انجام شد و در صورت طبیعی بودن آن، سونوگرافی بعدی روز پنجم درمان تکرار شد و در صورت وجود یافته‌های غیرطبیعی (sludge یا سنگ صفراوی)، دارو قطع و سونوگرافی‌های بعدی هفته‌ای ۲ بار در ۲ هفته اول و سپس هر هفته یک‌بار تا از بین رفتن این عوارض انجام شد. در صورت طبیعی بودن سونوگرافی روز پنجم، سونوگرافی کنترل روز سی‌ام تکرار شد.

در این مطالعه دستگاه سونوگرافی با مارک توشیا مدل Just vision 400 و سفتریاکسون تولیدی شرکت داروسازی اکسیر (EXIR) مورد استفاده قرار گرفتند.

sludge به صورت رسوبات بدون shadow و سنگ به صورت رسوبات با shadow کیسه صفرا در سونوگرافی در نظر گرفته شد (۱۴).

داده‌ها با استفاده از پرسشنامه جمع‌آوری و توسط برنامه رایانه‌ای S-PLUS و آزمون‌های آماری t-test، تست فیشر و کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد تعیین شد.

یافته‌ها

از کل ۶۰ بیمار (۱۰ پسر و ۵۰ دختر) در ۱۰ مورد (۱۶/۵ درصد) تغییرات کیسه صفرا دیده شد. میانگین سنی در گروه دارای تغییرات صفراوی 26 ± 9 ماه و در گروه بدون تغییرات صفراوی $25/6 \pm 8$ ماه بود که اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد.

۵ نفر (۱۷ درصد) از گروه دارای تغییرات صفراوی و ۵ نفر (۱۴ درصد) از گروه بدون تغییرات صفراوی؛ پسر بودند که این اختلاف هم از نظر آماری معنی‌دار نبود.

از نظر بهبود تغییرات صفراوی، کوتاه‌ترین زمان از بین رفتن سنگ یا sludge، ۴ روز بعد از تشکیل آن و طولانی‌ترین زمان از بین رفتن سنگ یا sludge ۱۶ روز بود.

در هیچ‌کدام از بیماران پیدایش علائم بالینی جدیدی که

بروز سنگ یا sludge صفراوی نداشته است.

از نظر مدت زمان از بین رفتن سنگ یا sludge، کوتاه‌ترین زمان آن ۴ روز پس از ایجاد و طولانی‌ترین زمان آن ۱۶ روز بود. در سایر مطالعات زمان از بین رفتن سنگ ۶۳-۲ روز (۶)، ۳۰-۱۰ روز (۸)، ۱۷-۱۹ روز (۱۵)، ۳ ماه (۱۸) و ۳۰ روز (۱۹) گزارش شده است که نسبتاً طولانی‌تر از مطالعه حاضر است. در این مطالعه هیچ علامت بالینی که بتوان به تغییرات کیسه صفرا نسبت داد؛ مشاهده نشد که مشابه نتایج مطالعه Ozturk و همکاران (۱۷) در ترکیه می‌باشد.

همچنین در این مطالعه ۲ مورد از تغییرات صفراوی به صورت sludge و ۸ مورد به صورت سنگ بود. در یک مطالعه دیگر از ۱۴ بیمار ۳ مورد مبتلا به sludge و ۱۱ مورد مبتلا به سنگ صفراوی شدند (۱۸) که تقریباً مشابه نتایج مطالعه ما می‌باشد. در یک مطالعه از ۲۷ بیمار ۱۱ مورد مبتلا به sludge و ۱۶ مورد مبتلا به سنگ صفراوی شدند (۸) و همچنین در یک مطالعه دیگر از ۳۵ مورد ۲۰ مورد به صورت sludge و ۱۵ مورد به صورت سنگ گزارش شده است (۴).

نتیجه‌گیری

میزان بروز عوارض صفراوی ناشی از مصرف سفتریاکسون در این مطالعه قابل مقایسه با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می‌باشد. بهتر است هنگام استفاده از سفتریاکسون بیماران را از نظر ایجاد تغییرات صفراوی مورد بررسی قرار داد و در صورت پیدایش تغییرات فوق تا از بین رفتن آن بیمار را پیگیری کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان بود.

بدین وسیله از زحمات سرکار خانم دکتر بیتا عارفیان و آقایان دکتر حسین معجوب استاد گروه آمار و دکتر محمود جباری عضو گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند؛ کمال سپاس و تشکر را داریم.

بتوان به ایجاد تغییرات صفراوی نسبت داد؛ یافت نشد.

از نظر ماهیت سونوگرافی تغییرات کیسه صفرا در ۲ مورد sludge، به صورت رسوبات بدون shadow و در ۸ مورد سنگ، به صورت رسوبات با shadow بود. مقایسه سن کمتر و بیشتر از دو سال با ایجاد سنگ یا Sludge (۱۰ بیمار) اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول یک).

جدول ۱: فراوانی ایجاد سنگ یا Sludge به تفکیک سن

سن (سال)	سنگ یا Sludge		جمع
	-	+	
بیشتر از ۲	۳۱ (۶۲)	۶ (۶۰)	۳۷ (۶۱/۷)
کمتر یا مساوی ۲	۱۹ (۳۸)	۴ (۴۰)	۲۳ (۳۸/۳)

از نظر نوع بیماری زمینه‌ای در گروهی که سنگ در آنها تشکیل نشده بود؛ ۳۰ مورد (۶۰ درصد) مبتلا به پنومونی و ۲۰ مورد (۴۰ درصد) مبتلا به اسهال بودند و در گروه سنگ یا Sludge نیز ۶ مورد (۶۰ درصد) مبتلا به پنومونی و ۴ مورد (۴۰ درصد) مبتلا به اسهال بودند که اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد.

بحث

در این مطالعه میزان بروز سنگ یا sludge صفراوی ۱۶/۵ درصد بود. در سایر مطالعات میزان فوق از ۰/۲ درصد تا ۵۰ درصد موارد گزارش شده است (۸-۵).

در مطالعه حاضر بین سن بیمار و میزان بروز سنگ و sludge صفراوی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه Acum و همکاران (۱۵)، Yusuf و همکاران (۷) و Ceran و همکاران (۱۶) نیز ارتباطی بین بروز سنگ یا sludge صفراوی و میانگین سنی بیماران مشاهده نگردید. از طرف دیگر در مطالعه انجام شده Soysal و همکاران (۴) و Zaki و Shanbag (۶) بروز سنگ صفراوی یا sludge به ترتیب در کودکان بالای ۱۲ و ۲۴ ماه بیشتر بوده است. در مطالعه فوق جنس بیمار تأثیری در بروز سنگ یا sludge صفراوی نداشت.

در مطالعه Yusuf و همکاران (۷) و Ceran و همکاران (۱۶) و Ozturk و همکاران (۱۷) نیز جنس بیمار تأثیری در

References

1. Norton J, Greenberger H, Paumgartner G. Diseases of gallbladder and bile ducts. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hanser SL, Jameson SL, et al. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th. New York: MacGraw-Hill. 2008;p:1992.
2. Broderick A. Gallbladder diseases. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider BL. *Walker's pediatric gastrointestinal diseases*. 5th. Canada: BC Decker. 2008; pp:1173-8.
3. Heuman DM. Cholelithiasis. eMedicine. 2010. Mar 17. available from: <http://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>
4. Soysal A, Eraşov K, Akpınar I, Bakır M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk J Pediatr*. 2007 Oct-Dec;49(4):404-7.
5. Alvarez-Coca González J, Cebrero García M, Vecilla Rivelles MC, Alonso Cristobo M, Torrijos Roman C. [Transient biliary lithiasis associated with the use of ceftriaxone]. *An Esp Pediatr*. 2000 Oct;53(4):366-8. [Article in Spanish]
6. Zaki SA, Shanbag P. Biliary pseudolithiasis secondary to ceftriaxone therapy. *Indian J Pharmacol*. 2010 Jun;42(3):193-4.
7. Yusuf O, Edip G, Faruk I, Mehmet D, Lutfu S. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Infect Dis Clin Prac*. 2007 May; 15(3):167-70.
8. Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancıoğlu M, Tunçbilek N, Güzel A, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound*. 2006 Jun;34(5):217-22.
9. Lemberg D, Day AS, Wyeth B. Biliary colic: Is it gallstones? *J Paediatr Child Health*. 2005 May-Jun;41(5-6):291-3.
10. Rienstra M, Bonten MJ, Gaillard CA. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis. *Neth J Med*. 2009 Mar;67(3):113-4.
11. Williams A, Petri JR. Penicillins, cephalosporins and other β -lactam antibiotics. In: Brunton L, Lazo JS, Parker KL. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 11th. Vol 2. New York: MacGraw-Hill. 2006; p:1148.
12. Vasilev G, Micović M, Nastasijević M. [Biliary pseudolithiasis in childhood]. *Timočki medicinski glasnik*. 2003; 28(3-4):71-4. [Article in Serbian]
13. Sucky FJ. Diseases of the gallbladder. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th. Philadelphia:Saunders Company. 2007; p: 1708.
14. Palanduz A, Yalçın I, Tonguç E, Güler N, Oneş U, Salman N, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound*. 2000 May; 28(4):166-8.
15. Acun C, Erdem LO, Söğüt A, Erdem CZ, Tomaç N, Gündoğdu S, et al. Gallbladder and urinary tract precipitations associated with ceftriaxone therapy in children: a prospective study. *Ann Trop Paediatr*. 2004 Mar;24(1):25-31.
16. Ceran C, Oztoprak I, Cankorkmaz L, Gumuş C, Yildiz T, Koyluoglu G. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Mar; 25(3):256-9.
17. Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Ziyilan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone: associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol*. 2005 Feb;46(1):112-6.
18. Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int*. 2004 Jun;46(3):322-4.
19. Araz N, Okan V, Demirci M, Araz M. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Mar;211(3):285-90.