

بررسی میزان بروز سنگ ادراری به دنبال تجویز سفتریاکسون در بیماران مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان کودکان مفید تهران، در سال‌های ۸۳-۱۳۸۲

دکتر معصومه ممتک^{۱*}، دکتر حمید دانشمند^۲، دکتر مصطفی شریفیان^۱، دکتر نوزد قومیه وند^۳

چکیده

سابقه و هدف: سنگ‌های کلیوی یکی از مشکلات شایع و مهم طب کودکان است. نظر به گزارش‌های متعدد از ایجاد سنگ ادراری به دنبال مصرف سفتریاکسون و به منظور تعیین بروز سنگ‌های ادراری ناشی از مصرف این دارو این تحقیق در بیماران مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان کودکان مفید از آبان ۱۳۸۲ لغایت آبان ۱۳۸۳ انجام شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد روی ۱۸۴ کودک با حدود سنی دو ماه تا ۱۲ سال که با تشخیص عفونت ادراری بستری شده بودند انجام شد. در این مطالعه تشخیص پیلونفریت بر اساس روش‌های استاندارد گذاشته شد. عملکرد کلیه تمام بیماران مورد مطالعه طبیعی بود. این بیماران تحت درمان با سفتریاکسون وریدی قرار گرفتند. در کلیه بیماران اولین سونوگرافی در سه روز اول بستری انجام گرفت و در صورت طبیعی بودن در انتهای درمان سونوگرافی تکرار شد. در مواردی که در سونوگرافی دوم سنگ کلیه گزارش شده بود آزمایش ادراری از نظر بررسی سطوح سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، اگزالات، اسیداوریک، پروتئین، کراتینین، سیستمین و منیزیم انجام شد تا بتوان سایر علل زمینه ساز سنگ کلیوی را کنار گذاشت.

یافته‌ها: در ۱۸۴ بیمار مورد بررسی ۷۳ درصد دختر و ۲۷ درصد پسر بودند. در بررسی سونوگرافیک دوم که در انتهای درمان انجام شد در دو مورد (۱/۱٪) سنگ کلیه دیده شد که یک مورد پسر ۴ ماهه و بیمار دوم یک دختر ۸ ساله بود. در هر دو بیمار نتایج آزمایش‌های ادراری جهت بررسی سایر علل سنگ کلیه کاملاً طبیعی گزارش شد. هر دو بیمار بدون علامت بودند. در سونوگرافی سوم که سه ماه بعد انجام شد، نتایج کاملاً طبیعی بود و سنگی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: سفتریاکسون ممکن است موجب تشکیل سنگ‌های ادراری شود ولی این سنگ‌ها اغلب بدون علامت هستند و با مصرف مایعات زیاد و تحرک کافی خود به خود دفع می‌شوند. بنابراین پزشکان و متخصصین رادیولوژی می‌باید از این عارضه مطلع باشند و حداقل در هنگام مصرف این دارو جهت پیشگیری از تشکیل سنگ از کم آبی و استراحت مطلق بیماران جلوگیری کنند.

واژگان کلیدی: سنگ ادراری، کودکان، سفتریاکسون

مقدمه

سنگ‌های کلیوی یکی از مشکلات شایع و مهم طب کودکان است که امروزه به دلیل زندگی ماشینی، تغذیه نامناسب، اختلال در مصرف مایعات و استفاده نامناسب از داروها شیوع آن رو به افزایش است.

شیوع سنگ کلیه در دختران ۱/۱-۱/۷ درصد و در پسران ۹-۴ درصد و بروز آن در هر یکصد هزار نفر در سال ۱۰۹ مورد در دختران و ۳۶ مورد در پسران است (۱). در ۷۵ درصد موارد سنگ کلیه در کودکان

علل زمینه‌ساز قابل تشخیص است که می‌توان از علل متابولیک، آنومالی‌های مجاری ادراری، سنگ‌های عفونی، علل ایدیوپاتیک و داروها نام برد. از جمله داروهایی که می‌تواند در پیدایش سنگ‌های کلیوی مؤثر باشند می‌توان به آنتی‌اسیدهای سیلیکا، فورسماید، استازولامید، سیپروفلوکساسین، سولفونامیدها، آمینوفیلین، کورتیکواستروئید، تریامترن، فنی توئین، پروبنسید، لیتیوم و اخیراً سفتریاکسون اشاره کرد (۲). سفتریاکسون از دسته سفالوسپورین‌های نسل سوم است که به طور گسترده در درمان عفونت‌های جدی استفاده می‌شود و به دلیل طیف اثر گسترده و استفاده روزی یک بار، به عنوان داروی انتخابی قدم اول در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد دارد. اطلاعات ما از تشکیل سنگ‌های ادراری ناشی از این دارو بسیار محدود بوده و تا این زمان تنها ۵ مورد سنگ ادراری در اثر مصرف با سفتریاکسون گزارش شده است. اولین گزارش مربوط به یک دختر ۶ ساله‌ای است که به دنبال مصرف این دارو دچار سنگ شده بود (۳و۴). تا این زمان گزارشی از میزان بروز تشکیل سنگ کلیه در مصرف این دارو دیده نشده است. این مطالعه با هدف تعیین بروز سنگ‌های کلیوی ناشی از مصرف سفتریاکسون در بیماران مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان کودکان مفید از آبان ۱۳۸۲ لغایت آبان ۱۳۸۳ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد روی بیماران مبتلا به عفونت ادراری انجام شد. بیماران مبتلا به پیلونفریت با روش نمونه‌گیری مستمر انتخاب شدند و تشخیص پیلونفریت بر اساس علائم بالینی (تب، درد شکمی، بی‌اشتهایی، اشکال در ادرار کردن) و یافته‌های آزمایشگاهی (وجود لکوسیت در آزمایش ادرار، کشت مثبت ادراری، افزایش سرعت رسوب گلبول‌های قرمز سرم، مثبت شدن CRP) و وجود علائم عفونت در اسکن DMSA مسجل شد (۱). عملکرد کلیه تمام بیماران طبیعی بود و به بیماری زمینه‌ای دیگری مبتلا نبودند و سابقه درمان با داروی دیگری نیز نداشتند. جهت تمامی بیماران سفتریاکسون وریدی (ساخت کارخانه جابرین حیان با شماره ساخت ۳۴۳۶۶) با دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن شروع شد. در کلیه بیماران اولین سونوگرافی در سه روز اول بستری انجام گرفت و

در صورت طبیعی بودن در انتهای درمان سونوگرافی تکرار شد. در صورت گزارش سنگ کلیه در سونوگرافی دوم، به منظور رد سایر علل زمینه‌ساز سنگ کلیه و به صورت تصادفی آزمایش ادراری از نظر بررسی سطوح سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، اگزالات، اسیداوریک، پروتئین، کراتینین، سیستمین و منیزیم انجام شد.

سدیم و پتاسیم ادرار به روش فوتومتری Flame و با استفاده از دستگاه کونینگ ۴۸۰، منیزیم ادرار به روش Xylylicyl Blue، کراتینین ادرار به روش جافی و اسیداوریک ادرار به روش اوریکاز و هر سه با استفاده از دستگاه RA-۱۰۰۰، سطح سیستمین به روش نیتروپروساید و اگزالات به روش تیتراسیون و هر دو به صورت دستی، فسفر ادرار به روش فسفر تنگستیک اسید و کلسیم ادرار به روش Timol blue و هر دو با دستگاه هیتاچی ۷۱۷ مورد بررسی قرار گرفتند.

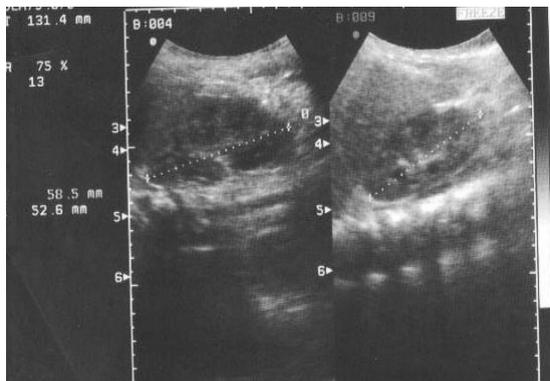
به بیماران مبتلا به سنگ آموزش‌های لازم در جهت مصرف مایعات به میزان کافی و اجتناب از بی‌حرکی داده شد و سونوگرافی سوم ۶ - ۳ ماه پس از قطع مصرف سفتریاکسون انجام گرفت تا شرایط سنگ مجدداً ارزیابی شود. تمام موارد سونوگرافی در بیماران توسط دستگاه ESAOTE (Au4-Idea) و تحت نظارت یک فرد انجام شد.

یافته‌ها

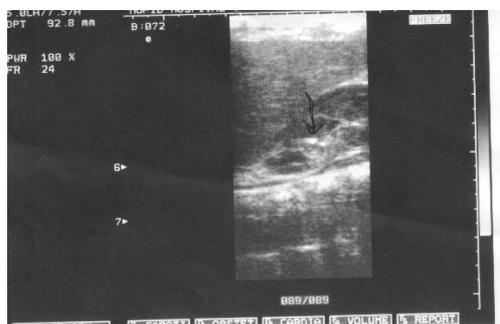
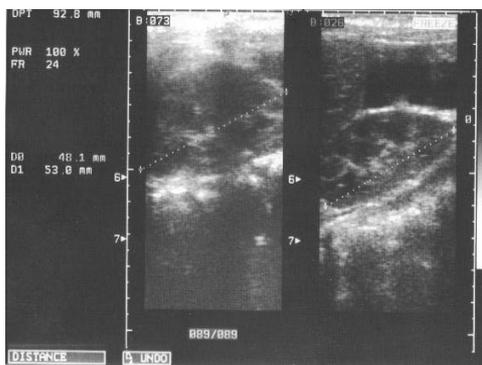
در این مطالعه ۱۸۴ بیمار (۱۳۵ دختر و ۴۹ پسر) مورد بررسی قرار گرفتند. اولین سونوگرافی در تمام بیماران طبیعی بود. در بررسی سونوگرافیک دوم که در انتهای درمان انجام شد در دو مورد (۱/۱٪) سنگ کلیه دیده شد.

بیمار اول پسری ۴ ماهه بود که به دلیل تب و بی‌حالی مراجعه کرد بود. در آزمایش ادرار لکوسیتوری مشاهده شد و وجود پیلونفریت در این بیمار با اسکن DMSA به تأیید رسید. تب بیمار در روز دوم درمان با سفتریاکسون قطع شد. به رغم طبیعی بودن سونوگرافی اول بیمار (تصویر ۱) و خوب بودن حال عمومی، در بررسی دوم که در روز نهم درمان انجام گردید، سنگ‌ریزه‌های متعدد در لگنچه هر دو کلیه دیده شد (تصویر ۲). بیمار دوم دختر ۸ ساله‌ای بود که به علت تب خفیف و سوزش ادرار در بخش کلیه بستری شده بود و تشخیص پیلونفریت با آزمایش ادرار غیر طبیعی و اسکن DMSA به اثبات رسید و در سونوگرافی روز آخر درمان سنگ‌ریزه‌های متعدد در هر دو کلیه

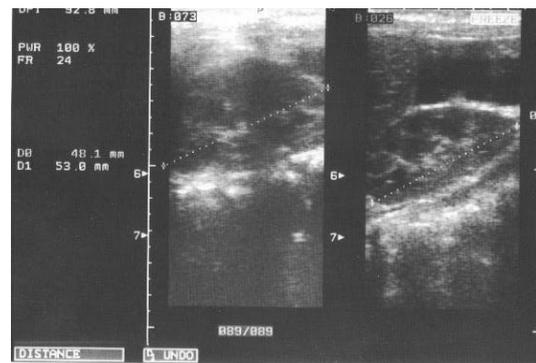
گزارش شد. نتایج آزمایش‌های ادراری هر دو بیمار جهت بررسی سنگ کلیه کاملاً طبیعی گزارش شد. هر دو بیمار کاملاً بدون علامت بودند و در سونوگرافی سوم که سه ماه بعد انجام شد، در هر دو مورد نتایج کاملاً طبیعی بود و سنگی دیده نشد (تصویر ۳).



تصویر ۱ - اولین سونوگرافی انجام شده در بیمار اول که نتیجه آن طبیعی گزارش شده است.



تصویر ۲ - دومین سونوگرافی انجام شده (در انتهای درمان) در بیمار اول که به سنگ کلیه اشاره شده است.



تصویر ۳ - سومین سونوگرافی انجام شده در بیمار اول (سه ماه پس از درمان) که طبیعی گزارش شده است.

بحث

سودولیتیز صفراوی در اثر سفتریاکسون به عنوان عارضه جانبی دارو توصیف شده است. در یک مطالعه آینده‌نگر سودولیتیز در ۴۳ درصد کودکانی که با سفتریاکسون و با دوز ۶۰-۱۰۰ mg/kg/d تحت درمان بودند نشان داده شده است. این امر حاصل تغلیظ زیاد سفتریاکسون در صفرا است، به طوری که این دارو باعث می‌شود نمک غیر محلول با کلسیم رسوب کند. مطالعات انجام شده در خارج از بدن رسوب سفتریاکسون - کلسیم در دوز دو گرم روزانه و بیشتر را نشان داده است. سودولیتیز صفراوی اغلب بدون علامت و قابل برگشت است. یافته‌های سونوگرافیک طی ۲ تا ۸ هفته پس از درمان کاملاً اصلاح می‌شود (۶ و ۵).

سنگ سازی در دستگاه ادراری توسط داروها به ندرت دیده می‌شود. معمولاً سنگی که تنها از جنس دارو ساخته می‌شود به علت کم بودن حلالیت آن در ادرار یا در نتیجه اختلال متابولیک حاصل از دارو تشکیل می‌شود. تنها ۵ مورد سنگ ادراری مربوط به سفتریاکسون گزارش شده و تمام موارد مطرح شده به صورت گزارش‌های موردی بوده است. در هیچ یک شیوع یا میزان بروز آن ارزیابی نشده است. در مطالعه حاضر برای اولین بار اقدام به بررسی شیوع این عارضه شده است. بر پایه این مطالعه مشخص شد که سفتریاکسون می‌تواند موجب تشکیل سنگ‌های ادراری شود و شیوع آن ۱/۱ درصد است. در مطالعات قبلی سنگ کلیه در بیماران دارای مشکلات زمینه‌ای مختلف که تحت درمان با این دارو قرار گرفته بودند گزارش شده است اما در

ارزیابی حاضر فقط بیماران مبتلا به عفونت ادراری بررسی شده‌اند. در مطالعه کوشه پسر بچه ۱۳ ساله‌ای با علائم مننژیت گزارش شده است که دچار اورولیتیاژ ناشی از سفتریاکسون ۹ روز پس از شروع درمان شده بود (۴). پرنسس یک مورد سنگ ادراری را در یک پسر ۱۴ ساله که تحت درمان با سفتریاکسون به دلیل آبسه اپیدورال بوده گزارش کرده است (۷). دومور یک مورد نفرولیتیاژ را پس از درمان مننژیت باکتریایی با سفتریاکسون در یک پسر بچه ۷ ساله گزارش کرده است (۳). همچنین دولاک دختر ۶ ساله‌ای را معرفی کرده است که دچار پرتونیت چرکی به دنبال آپاندکتومی شده و با سفتریاکسون (100 mg/kg/day)، آمیکاسین و مترونیدازول درمان شده بود. این بیمار پس از ۱۰ روز درمان به دلیل سنگ کلیه دچار نارسایی حاد کلیه و آنوری شد (۸). در مطالعه ما همه بیماران بیماری زمینه‌ای یکسانی داشته‌اند و درمان دیگری جز سفتریاکسون دریافت نکرده بودند.

تشکیل سنگ کلیه در مطالعات مذکور در ۱۰ روز اول بستری بیمار بوده و مدت زمان طولانی برای تشکیل سنگ مورد نیاز نبوده است. بر این اساس می‌توان گفت که تشکیل سنگ کلیه در مصرف این دارو دور از انتظار نیست و پزشکان و متخصصین رادیولوژی می‌باید از این عارضه مطلع باشند و حداقل در طی مصرف دارو جهت پیشگیری از تشکیل سنگ از کم آبی و استراحت مطلق بیماران جلوگیری کنند. با توجه به قابل برگشت بودن این عارضه و همچنین فواید بارز این دارو در درمان بیماران عفونی با رعایت توصیه‌های مذکور می‌توان از آن استفاده بهینه کرد.

تشکر و قدر دانی

از همکاری صمیمانه آقای دکتر شمشیری، سرکار خانم قلی‌خانی، دستیاران محترم کودکان بیمارستان مفید و کارکنان محترم بخش‌های رادیولوژی و آزمایشگاه بیمارستان مفید سپاسگزاریم.

REFERENCES

1. Dawn & Milliner Urolithiasis. In: Ellis D Avner Pediatric Nephrology 5 th ed..Lippincott Williams & Willkins . 2004; p: 1822-25.
2. Brian R. Matlaya, Ojas D. Drug-induced urinary calculi. Reviews in urology. 2003; 15: 227-8.
3. de Moor RA, Egberts AC, Schroder CH. Ceftriaxone associated nephrolithiasis Eur J Pediatr. 1999 Dec; 158(12): 975-7.
4. Cochat P. France Ceftriaxone associated nephrolithiasis, Nephrol Dial Transplant. 1990; 5(11): 974-6.
5. Blais C, Duperval R. Biliary pseudolithiasis in a child associated with 2 days ceftriaxone therapy. Pediatric Radiology. 1994 ; 24: 218-219
6. Park HZ, Lee SP. Ceftriaxone associated gall blader sludge. Gastroentrology 1991; 100:1665-1670
7. Prince JS, Senac M. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis & biliary pseudo lithiasis in a child; Pediatr Radiol.2003 sep; 33(9); 648-51.
8. Dulac H, Grasberger H. Ceftriaxone-associated Nephrolithiasis. Ann Pharmacother. 2000 Sep; 34(9):1076-7.