

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ψευδοχολολιθίαση και χορήγηση κεφτριαξόνης

I. Βάκη**A. Βουτετάκης****B. Σπούλου****E. Καραβιτάκης****E. Λυκοπούλου****M. Ζαρίφη****E. Λάγκωνα****M. Θεοδωρίδου****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η κεφτριαξόνη είναι κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς με ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση λοιμώξεων όπως σήψη, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλικά αποστήματα, ουρολοίμωξη, δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων καθώς και η νόσος Lyme. Από τη χορήγησή της αναφέρονται αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αιματολογικές διαταραχές και ηπατοτοξικότητα. Η παρούσα μελέτη αναφέρεται σε μία σπανιότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κεφτριαξόνης, την ψευδοχολολιθίαση. Αφορμή για τη μελέτη αποτέλεσε η εντόπιση επτά νοσηλευόμενων παιδιών τα οποία ανέπτυξαν χολολιθίαση. Η εντόπιση και συλλογή των περιστατικών αφορά στο χρονικό διάστημα από το Νοέμβριο 2009 έως τον Ιανουάριο 2010. Τα παιδιά αυτά είχαν λάβει κεφτριαξόνη κατά τη νοσηλεία τους στην κλινική και η διάγνωση της χολολιθίασης επιβεβαιώθηκε υπερηχογραφικά. Σημειώνεται ότι συνήθως το φαινόμενο είναι αναστρέψιμο με τη διακοπή του φαρμάκου (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2011, 58(1):42-49**).

Λέξεις κλειδιά: Κεφτριαξόνη, ψευδοχολολιθίαση, δοσολογία.

Pseudochololithiasis and administration of ceftriaxone**I. Vaki, A. Voutetakis, V. Spoulou, E. Karavitakis,****E. Lykopoulou, M. Zarifi, E. Lagona, M. Theodoridou****(Ann Clin Paediatr 2011, 58(1):42-49)**

Ceftriaxone is a third-generation parenteral cephalosporin with a wide spectrum of antimicrobial activity and widespread administration in the treatment of infections such as sepsis, meningitis, brain abscesses, urine tract infection, infections of skin, soft tissue, bone and joints and Lyme disease. The administration of ceftriaxone has been associated with numerous side effects such as allergic interactions, hematological disorders and hepatotoxicity. In the present study an uncommonly reported adverse ef-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αγόρι 10 ετών με χοληδόχο κύστη φυσιολογικού τοιχώματος και παρουσία πολλαπλών λίθων, ο μεγαλύτερος με διάμετρο 1,4 εκ.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αγόρι 7 ετών με κλινική εικόνα μηνιγγίτιδας υπό αγωγή με κεφτριαξόνη. Στον υπερηχογραφικό έλεγχο παρατηρήθηκε χοληδόχος κύστη με φυσιολογικό τοίχωμα, αλλά με παρουσία χολόλιθου 2,5cm εγγύς του αυχένα.

fect of ceftriaxone is described (i.e., pseudocholelithiasis). During a 3 month's period seven hospitalized children in the A' Department of Pediatric's Athens University were clinically diagnosed with cholelithiasis; ultrasonography confirming the diagnosis. The disorder was reversible after the discontinuation of the drug. Ceftriaxone overdosing has been implicated as the main cause of pseudocholelithiasis. Therefore, the report of these cases underlines the importance of ceftriaxone dose adjustment according to the type of infection as well as the necessity for antimicrobial treatment-rule safeguarding.

Key words: Ceftriaxone, pseudocholelithiasis, dosage.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κεφτριαξόνη ανήκει στις κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς. Έχει ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης και χορηγείται παρεντερικά σε σοβαρές παιδιατρικές λοιμώξεις όπως η μικροβαιμία και η μηνιγγίτιδα, αλλά και η πνευμονία της κοινότητας που χρήζει νοσηλείας. Έχει υψηλή διεισδυτικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στον οστίτη ιστό, στον προστάτη, στο υδατοειδές υγρό και στα πτύελα^{1,4,5}.

Η αντιμικροβιακή δράση επιτυγχάνεται με την αναστολή της σύνθεσης του βακτηριακού τοιχώματος των μικροβίων. Το αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνει gram(+) αερόβια βακτήρια, gram(-) αερόβια βακτήρια και ορισμένα αναερόβια¹.

Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι, απορρόφηση και διάχυση στα διάφορα βιολογικά διαμερίσματα, είναι δόσοεξαρτώμενες. Ο μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής (5,4 έως 10,9h), καθιστά



ΕΙΚΟΝΑ 3. Σε επανέλεγχο 2 μήνες μετά δεν εντοπίστηκε κάποιος λίθος στη χοληδόχο κύστη.

δυνατή τη χορήγηση του φαρμάκου μία με δύο φορές ημερησίως ενδοφλέβια (IV) ή ενδομυϊκά (IM)⁶. Η δοσολογία κυμαίνεται από 50-100mg/kg/24ωρο. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (10% επί ιστορικού αλλεργίας στην πενικιλίνη), αιμορραγική διάθεση, λευκοπενία-θρομβοπενία, ηπατοτοξικότητα⁴.

Όσον αφορά στο μεταβολισμό του φαρμάκου, το μεγαλύτερο ποσοστό αποβάλλεται από τους νεφρούς. Ένα ποσοστό 10-40% αποβάλλεται με τη χολή στη χοληδόχο κύστη χωρίς να μεταβολίζεται. Η κεφτριαξόνη συνδέεται αντιστρεπτά με την αλβουμίνη στο πλάσμα και το σύμπλοκο άλας μειώνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωσή της⁷. Στη χολή η συγκέντρωση της αλβουμίνης είναι σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με το πλάσμα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται αντίστοιχα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΛΙΘΙΑΣΕΩΝ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗ
1	ελεύθερο	μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	100mg/kg/24h από 27/12/2009-4/1/2010
2	ελεύθερο	Εγκεφαλίτιδα-ADEM	100mg/kg/24h από 22/12/2009-2/1/2010
3	ελεύθερο	ιογενής μηνιγγίτιδα	100mg/kg/24h από 13/1/2010-20/1/2010
4	ελεύθερο	μεσεντέριος λεμφανίτιδα	100mg/kg/24h από 23/8/2009-27/8/2009

και η συγκέντρωση του ελεύθερου κυκλοφορούντος φαρμάκου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα της κεφτριαξόνης στη χολή να είναι 20-150 φορές υψηλότερα από ότι στο πλάσμα. Η ελεύθερη κεφτριαξόνη ως ανιόν δημιουργεί σύμπλοκα άλατα με το ασβέστιο σε αναλογία 1:1, τα οποία καθιζάνουν κατά τη διαδικασία απέκκρισής τους μέσω της χολής στη χοληδόχο κύστη. Αυτό το γεγονός έχει ως συνέπεια τη δημιουργία χολόλιθων ή άμμου μέσα στη χοληδόχο κύστη και την πρόκληση ψευδοχολολιθίασης^{6,7}.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια της ψευδοχολολιθίασης που διαπιστώθηκε στα νοσηλευόμενα στην κλινική παιδιά έδωσε την ευκαιρία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης του θέματος και την παρουσίαση των κλινικοεργαστηριακών στοιχείων των ασθενών μας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια 3 μνών (11/2009-1/2010) στην Α'ΠΚ διαπιστώθηκαν επτά περιπτώσεις παιδιών με κλινική εικόνα ψευδοχολολιθίασης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών φαίνονται στον πίνακα 1.

Σε όλα τα παιδιά χορηγήθηκε κεφτριαξόνη σε δόση 100 mg/kg/24h και διάρκεια θεραπείας 3-10 ημέρες.

Και τα επτά παιδιά παρουσίασαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και ενώ ακόμα ελάμβαναν κεφτριαξόνη κοιλιακό άλγος, ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του δεξιού υποχόνδριου και εμέτους. Λόγω επιμονής της κλινικής συμπτωματολογίας

ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΨΕΥΔΟΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ

ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
δεξαμεθαζόνη, ακυκλοβίρη, ομεπραζόλη	3/1/2010 ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του δεξιού υποχονδρίου	US κοιλίας (3/1/2010): ήπαρ αυξημένων διαστάσεων, χολόλιθος 2,5 cm U/S κοιλίας (26/1/2010): χοληδόχος κύστη με φυσιολογικό τοίχωμα με επίμκκες λιθιασικό στοιχείο μέγιστης διαμέτρου 11 χιλ. χωρίς λιθιασικό περιεχόμενο
δεξαμεθαζόνη, ακυκλοβίρη, ομεπραζόλη, γ-σφαιρίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη	2/1/2010 ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του δεξιού υποχονδρίου. Ήπαρ ψηλαφητό	U/S κοιλίας (3/1/2010): χοληδόχος κύστη με παρουσία πολλαπλών χολολίθων U/S κοιλίας (1/3/2010): χοληδόχος κύστη με φυσιολογικό τοίχωμα χωρίς λιθιασικό περιεχόμενο
δεξαμεθαζόνη, ακυκλοβίρη, ομεπραζόλη	18/1/2010 έμετοι-περιομφαλικό άλγος	U/S κοιλίας (21/1/2010): χοληδόχος κύστη με αρκετούς μικροχολολίθους και συγκρίμματα λάσπης U/S κοιλίας (8/3/2010): χοληδόχος κύστη με φυσιολογικό πάχος τοιχώματος και παρουσία άμμου μέγιστης διαμέτρου 2,5 χιλ.
μετρονιδαζόλη, κεφουροξίμη	από της εισαγωγής εμπύρετο και κοιλιακό άλγος	U/S κοιλίας (23,24/8/2010): χωρίς ευρήματα από τη χοληδόχο κύστη U/S κοιλίας (28/8/2009): χοληδόχος κύστη με παρουσία πολλαπλών λίθων ο μεγαλύτερος με διάμετρο 1,4 εκ.

έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος στον οποίο βρέθηκαν χολόλιθοι μέγιστης διαμέτρου από 11χιλ έως 2,4cm και ίζημα εντός της χοληδόχου κύστης. (Εικόνες 1,2,3,4).

Λόγω της χολολιθίασης η αγωγή με κεφτριαζόνη διακόπηκε. Σε επανέλεγχο που διενεργήθηκε με νέο υπέρηχο κοιλίας (μετά από 20 ημέρες έως και 2 μήνες από τη διακοπή του αντιβιοτικού) φάνηκε σημαντική βελτίωση της εικόνας της χολολιθίασης με σχεδόν πλήρη εξαφάνιση των χολολίθων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χολολιθίαση από κεφτριαζόνη (ψευδοχολολιθίαση) φαίνεται τελικά να μην αποτελεί τόσο σπάνια

επιπλοκή αλλά η διάγνωσή της να διαφεύγει λόγω της ασυμπτωματικής ή ολιγοσυμπτωματικής κλινικής προβολής. Σε χρονικό διάστημα τριών μηνών εντοπίστηκαν στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» επτά παιδιά με κλινική εικόνα χολολιθίασεως.

Κατά κανόνα το φαινόμενο της ψευδοχολολιθίασης είναι αναστρέψιμο^{2,6} εντός 41±23 ημερών από τη διακοπή του φαρμάκου.

Παρ' όλα αυτά αναφέρονται περιστατικά στη βιβλιογραφία όπου η εξέλιξη δεν ήταν τόσο ομαλή καθώς η επιλογή της συγκεκριμένης αντιβιοτικής αγωγής προκάλεσε νεκρωτική χολοκυτίτιδα και λαπαροσκοπική αφαίρεση της χοληδόχου κύστης^{3,4} ενώ έχουν αναφερθεί και πιο σύνθετα περιστατικά

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΛΙΘΙΑΣΕΩΝ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗ
5	ελεύθερο	ουρολοίμωξη-διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος	100mg/kg/24h από 23/1/2010 -26/1/2010
6	ιστορικό malrotation από 2ετίας που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά	επιγαστραλγία - διαρροϊκές κενώσεις	100mg/kg/24h από 8/1/2010- 10/1/2010
7	ελεύθερο	εστιακή εγκεφαλίτιδα αυτοάνοσου αιτιολογίας	100mg/kg/24h από 17/10/2009- 24/10/2009

χολοκυστίτιδας και παγκρεατίτιδας μετά από αγωγή με κεφτριαξόνη⁵. Στα παιδιά που παρακολουθήθηκαν στην κλινική η πορεία υπήρξε ομαλή χωρίς επιπλοκές.

Αναμφισβήτη η δοσολογία χορήγησης της κεφτριαξόνης φαίνεται να είναι ο βασικός προδιαθεσικός παράγοντας στην εμφάνιση ψευδοχολολιθίασης^{6,10-13}. Και στα επτά παιδιά χορηγήθηκε κεφτριαξόνη σε δόση 100 mg/kg/24h ανεξαρτήτως κατηγορίας λοίμωξης και βαρύτητας κλινικής εικόνας, γεγονός το οποίο φαίνεται να συνέβαλε στη δημιουργία των χολολίθων.

Άλλος προδιαθεσικός παράγοντας δημιουργίας χολολίθων φαίνεται να είναι ο ρυθμός έγχυσης

του φαρμάκου. Η εμφάνιση ψευδοχολολιθίασης μειώθηκε από 55% σε 29% όταν η κεφτριαξόνη χορηγήθηκε σε έγχυση 30 λεπτών και όχι bolus⁶.

Η ηλικία του παιδιού φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Η ψευδοχολολιθίαση εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών και όχι στη βρεφική ηλικία (7,8 ετών συγκριτικά με 2,4 ετών, $p < 0,001$)⁶⁻⁹ χωρίς όμως να υπάρχει ικανοποιητική ερμηνεία¹⁶. Τα παιδιά που μελετήσαμε ήταν όλα μεγαλύτερα των 12 μηνών (3-12 ετών).

Είναι σημαντικό ότι όλα τα παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη λάμβαναν και άλλα φάρμακα αναλόγως της αιτίας για την

ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΨΕΥΔΟΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ	23/1/2010 κοιλιακό άλγος με εντόπιση στο ΔΕ υποχόνδριο-συνοδοί έμετοι (από 2ημέρου προ της εισαγωγής)	U/S κοιλίας (24/1/2010): μικρή διάταση ΔΕ πυελοκαλυκτικού συστήματος-λοιπά κφ) U/S κοιλίας (26/1/2010): παρουσία λίγων κινητών λίθων στη χοληδόχο κύστη επανελέγχος στις 17/2/2010: χοληδόχος κύστη χωρίς την παρουσία ιζημάτων ή λίθων
ομεπραζόλη	επίταση της επιγαστραλγίας (10/1/2010)	US κοιλίας (10 και 14/1/2010): αρκετή ποσότητα κινητών μικροχολολίθων στο ενδοαυλικό περιεχόμενο της χολής U/S κοιλίας (21/1/2010): χοληδόχος κύστη με ομαλό και φυσιολογικό τοίχωμα με παρουσία ιζημάτων, χωρίς χολόλιθους U/S κοιλίας (4/3/2010): χοληδόχος κύστη με ομαλό και φυσιολογικό τοίχωμα χωρίς παρουσία χολολίθων
γ-σφαιρίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, ομεπραζόλη	12/11/2009 κοιλιακό άλγος και έμετοι	U/S κοιλίας προ της χορήγησης κεφτριαξόνης αρνητικό για χολολιθίαση U/S κοιλίας (12/11/2009): 3 λίθοι στον αυχένα της χοληδόχου κύστης U/S μετά από 1 μήνα χωρίς παρουσία χολολίθων

οποία νοσηλεύονταν όπως δεξαμεθαζόνη λόγω εγκεφαλίτιδας, γ-σφαιρίνη και μεθυλπρεδνιζολόνη στα πλαίσια της απομυελινωτικής εγκεφαλοπάθειας (ADEM), φάρμακα τα οποία, όμως, δεν έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση χολολιθίασης στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ο υψηλός πυρετός και η αφυδάτωση επιτείνουν το φαινόμενο^{14,15} όπως και οι υψηλές θερμοκρασίες του καλοκαιριού. Όλα τα παιδιά της μελέτης είχαν πυρετό, παράγοντας που φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η διάρκεια χορήγησης της κεφτριαξόνης συμβάλλει στη δημιουργία χολολίθων. Αναφέρεται υψηλότερη

επίπτωση σε θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 5 ημερών¹⁶ παρατήρηση που φαίνεται να συμφωνεί και με τα δικά μας στοιχεία καθώς τα περισσότερα παιδιά εκδήλωσαν κλινική εικόνα ψευδοχολολιθίασης τουλάχιστον μετά από θεραπεία διάρκειας τεσσάρων ημερών. Σύμφωνα με τα στοιχεία της βιβλιογραφίας, η ψευδοχολολιθίαση αναμένεται να εμφανιστεί κατά μέσο όρο μετά από 6 ημέρες (εύρος 3-10 ημέρες) έως 9 ημέρες (εύρος 4-22 ημέρες) από την έναρξη της αγωγής με κεφτριαξόνη⁶. Η λιθίαση αναμένεται να αναστραφεί πλήρως μέσα σε διάστημα 41±23 ημερών⁶, μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στο υλικό της μελέτης η ψευδοχολολιθίαση εμφανίστηκε μεταξύ τρίτου και δέκατου 24ώρου χορήγησης της



ΕΙΚΟΝΑ 4. Αγόρι 5 ετών με μηνιγγίτιδα υπό αγωγή με κεφτριαξόνη. Κατά το 5ο 24ωρο νοσηλείας κλινική εικόνα χολολιθίασης με κοιλιακό άλγος και εμέτους. Υπερηχογραφικά χοληδόχος κύστη με αρκετούς μικροχολόλιθους οι περισσότεροι εκ των οποίων συρρέουν στον πυθμένα μαζί με συκρίματα λάσπης.

κεφτριαξόνης, ενώ η κλινική βελτίωση φάνηκε κατά μέσο όρο μέσα στα τρία πρώτα 24ωρα διακοπής του φαρμάκου. Υπερηχογραφική βελτίωση είχαμε από την εικοστή ημέρα μέχρι και δύο μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Τέλος, η υπερασβεστιαμία φαίνεται ότι προδιαθέτει στην εμφάνιση ψευδοχολολιθίασης, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης ασβεστίου στη χολή, όπως και η ολική παρεντερική διατροφή που μειώνει την κυκλοφορία των χολικών υγρών στη χολή⁶. Σε κανένα από τα παιδιά δεν διαπιστώθηκε υπερασβεστιαμία, ούτε χορηγήθηκε παρεντερική διατροφή.

Το CDC και η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιάτρων (2009) έχουν καταρτίσει κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την ενδεικνυόμενη δοσολογία χορήγησης της κεφτριαξόνης σύμφωνα με τις οποίες η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης διαβαθμίζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης και κυμαίνεται από 50-100mg/kg/24h.

Ειδικότερα αντενδείκνυται η χορήγηση της κεφτριαξόνης στα πρόωρα νεογνά καθώς και στα τελειόμνηνα νεογνά ηλικίας μικρότερης των 28ημερών στην περίπτωση υπερχοληρυθριναιμίας, υπολευκωματιναιμίας καθώς και οποιαδήποτε συγχορήγηση ορού ή παρεντερικής διατροφής που περιέχει Ca, διότι υπάρχει κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου λόγω καθίζησης του συμπλόκου κεφτριαξόνης-ασβεστίου.

Από την καταγραφή των στοιχείων εμφανίζεται

ως κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ψευδοχολολιθίαση η χορήγηση της κεφτριαξόνης σε δόση 100mg/kg/24h για την αντιμετώπιση λοιμώξεων για τις οποίες συνήθως συστήνεται δόση όχι μεγαλύτερη από 70 mg/kg/24h.

Η έκβαση σε όλα τα παιδιά της μελέτης ήταν άριστη, όμως η υπενθύμιση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας της κρίθηκε σκόπιμη διότι μπορεί να αποτελέσει την αιτία κλινικής συμπτωματολογίας ανεξάρτητα της αιτίας νόσου και για να τονισθεί η ανάγκη της τήρησης βασικών κανόνων για την αντιμικροβιακή αγωγή όπως η δοσολογία, ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου και η ευυδάτωση του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Ziyilan SZ. Acta Radiol, Ultrasonographic findings in ceftriaxone: associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. Acta Radiol 2005; 46(1):112-6.
2. Araz N, Okan V, Demicri M, Araz M. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases. Tohoku J Exp Med 2007; 211:285-290.
3. Kim S, Gura KM, Puder M. Acute necrotizing cholecystitis; A rare complication of ceftriaxone-associated pseudolithiasis. Pediatr Surg Int 2006; 22:562-564.
4. Voeten M, Landstra AM, Maseland MH, van Setten PA. Serious side effects of frequently used antibiotics in childhood: biliary sludge or stones induced by ceftriaxone and thrombocytopenia induced by co-trimoxazole. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151(23):1299-303.
5. Famularo G, Polchi S, De Simone C. Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: a rare but potentially severe complication. Ann Ital Med Int 1999; 14(3):202-4.
6. Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancioglu M, Tuncbilek N, Guzel A, Karasalioglu S. Ceftriaxone-Associated Biliary Pseudolithiasis in Children. Clin Ultrasound 2006; 34:217-222.
7. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. Lancet 1988; 2:1411-1413.
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.
9. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, et al. Incidence

- of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88:1352-1355
10. *Schaad UB, Tschhahaeppler H, Lentze MJ*. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:708-710.
 11. *Palanduz A, Yalcin I, Toguc E, Guler N, Ones U, Salman N, Somer A*. Sonographic examination of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:166-168.
 12. *Herek O, Pakdemirli E, Kocer N*. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Eur Radiol* 2001; 11:902.
 13. *Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD*. Ceftriaxone-associated 3.pseudolithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int* 2004; 46:322-324.
 14. *Schiffman ML, Keith FB, Moore EW*. Pathogenesis of ceftriaxone associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1722-1728
 15. *Kong MS, Chen CY*. Risk factors leading to ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children. *Chang Gung Med J* 1996; 19:50-54.
 16. *Soysal A, Erasov K, Akpinar I, Bakir M*. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors, *Turk J Pediatr* 2007; 49(4):404-7.