

کولیت ناشی از آنتی بیو تیکها

مجله نظام پزشکی

سال هشتم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۳۸ - ۱۳۶۱

دکتر سید حسین هیر مجلسی - دکتر بهرام فروزنده - دکتر رامین قدیمی - دکتر امیر منصور صدر*

گرفت و بعد از عمل تحت درمان با آمپول دگز امتازون - قرص فنوبار بیتال - پنی سیلین - کلورامفنیکول و ریدی قرار میگیرد و چهار روز بعد از شروع درمان، بیمار بطور ناگهانی دچار اسهال و زور پیچ و تب ۳۸ درجه میشود. رنگ آمیزی لام مدفع مقدار زیادی گلبلو قرمز و تعداد کمی لوکوسیت داشت و فاقد آمیب هیستولیتیکا بود. در آزمایش های انجام شده همو گلو بین ۱۳ گرم و تعدد گلبلوهای سفید ۱۰۰۰۰ با ۸۷ درصد پلی نو کلشن بود. قرص لوموتیل (Diphenoxylate + Atropin) و قرص مگز افورم (Iodochlo-*rehydroxyquin*) تجویز میشود ولی اسهال بیمار به تعداد دفعات ۱۰-۷ نوبت در روز ادامه می یابد و خونی میشود. برای بیمار امتحان رکتوسیگوموئیدوسکوپی شد که مخاط شکننده و اریتماتو حاوی بلاکهای کوچک سفیدرنگ بود و با تشخیص کولیت آنتی بیو تیکی کلیه آنتی بیو تیکهای بیمار قطع میشود و آمپول وانکومایسین (Vancomycin) و ریدی ۵۰۰ میلیگرم چهار بار در روز همراه با قرص فلاژیل (Metronidazole) دو قرص ۳ بار در روز شروع میشود. بیمار بعلت تهوع و استفراغ ناشتا نگهدار شد و دو روز بعد از قطع آنتی بیو تیکها تب و اسهال بیمار قطع و بندریج رژیم خوراکی شروع شد. بیمار یک هفته بعد از قطع اسهال باحال عمومی خوب بیمارستان را ترک کرد.

بیمار دوم - ح - پ مرد ۲۹ ساله، بیلت آمپیم ریه راست تحت درمان با کپسول کفلکس (Cephalexin) ۵۰۰ میلیگرم ۴ بار در روز قرار گرفت و ۹ روز بعد از شروع درمان دچار اسهال آبکی بتعادل ۱۰ الی ۱۵ بار در روز میشود و در رنگ

مقدمه: با پیشرفت علم پزشکی و بهبود کیفیت درمانی بیماریها همه روزه شاهد بکار بردن داروهای جدیدی در درمان بیماریهای مختلف میباشیم. از داروهایی که موارد استعمال گسترده در درمان بیماران دارند، انواع گوناگون آنتی بیو تیکها میباشند که هر روز شاهد گزارش هوارمن مختلفی پس از مصرف این داروها هستیم که شناخت این عوارض دارای اهمیت بالینی فوق العاده میباشد. از عوارض مهم این داروها که بخصوص در چند ساله اخیر پاتوژنی و درمان آنها شناخته شده است کولیت ناشی از مصرف آنتی بیو تیکها است که در موارد شدید اصطلاحاً کولیت با غشاء کاذب یا (Pseudomembranous Celitis) نامیده میشود.

در شرایط کنونی که هر روز شاهد شهید و مجرح شدن عده ای از هموطنانمان در مرزهای کشور هستیم بواسطه مصرف زیاد آنتی بیو تیکها در تزدید بیماران جنگی، پدایش اسهال در جریان درمان شیوع یافته است و در مواردی که تشخیص بموضع داده نشود و درمان مناسب انجام نگیرد میتواند ب وخامت حال عمومی بیمار واحیاناً مرگ وی منجر شود.

نگارندگان این مقاله در مدتی که از جنگ تحمیلی میگذرد به موارد متعدد کولیت ناشی از مصرف آنتی بیو تیکها برخود کرده اند که با معرفی دونوشه از این بیماری به بررسی مقالات پزشکی در این زمینه می پردازیم.

بیمار اول - م - مرد ۲۸ ساله، مجرح جنگی که در تاریخ ۱۴/۶/۶۱ بیلت اسابت گلوله بدنایحیه سر تحت عمل جراحی قرار

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان دکتر علی شریعتی.

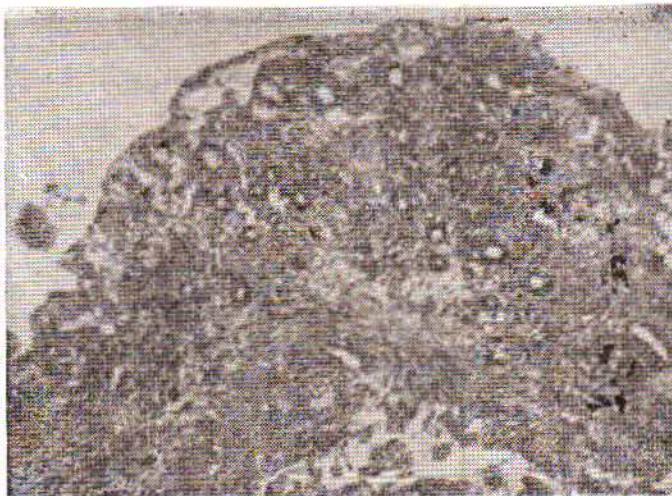
بحث :

کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها تحت عنوانین مختلف از سالها قبل شناخته شده بود ولی تا چند سال اخیر پاتوژنی و درمان سبی آن همواره مورد اختلاف صاحبنظران بوده است. در آخرین چاپ یکی از کتابهای معنبر گاستروآتنرولوژی، کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها همراه با آترتو کولیت در جریان بیماریهای شدید سیستمیک ناتوان کننده تقطیر شوک - سپتی سمی - اورمی - سندرم انفرا مترنتر داخل عرقی - بیماریهای شدید قلبی - انسداد روده بعداز اعمال جراحی و آترتو کولیت ناشی از تغییر فاورمیکری بی روده و تکثیر استافیلوکوک طلائی در اثر دادن آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، مجموعاً تحت عنوان آترتو کولیت با غشاء کاذب جمع بندی شده است و هیپوکسی و ایسکمی روده ها و تغییر فلور میکری بی روده و تولید بعضی از مواد سمی با دادن پاره ای از آنتی بیوتیکها مانند کلینداماکسین (Clindamycin) از عوامل احتمالی پیدایش این بیماری ذکر شده است (۱).

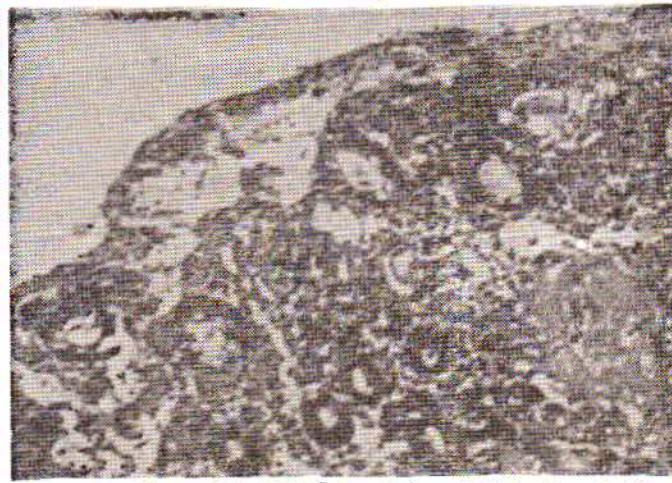
باتوجه به افزایش موارد کولیت پسودومامبرانو در ایام مصرف آنتی بیوتیکها و مطالعات انجام شده دردهه اخیر بمنظور می رسد که تمام افزایش آنتی بیوتیکهای داده شده بصورت خود را کی و تزریقی، بجز و انکوماکسین (Vancomycin) و احتمالاً آمینو گلیکوزیدهای تزریقی، قادر به ایجاد این بیماری میباشدند و چون ضایعات پسودومامبران در کولیون تابندای دریچه ایلیوشوسکال محدود میباشدند به آن کولیت پسودومامبرانو گفته میشود (۲). درین گزارشها می منتشر شده آنتی بیوتیکهایی که شایعترین عامل ایجاد این بیماری شناخته شده اند عبارتند از: کلینداماکسین، لینکوماکسین، آمپی سیلین، سفالکسین، تراسیکلین و کلرامفینیکل (۳).

و همکاران در سال ۱۹۷۷ منشاء این نوع کولیت را توکسین Larsen متر شرحه از یک نوع کلستریدیوم دانستند (۴) و بكمک کشت نسبجی (Tissue - Culture) اثرات تخریبی توکسین جدا شده از مدفوع بیماران روی سلولهای نشان داده شد و تابت گردید بكمک آنتی توکسین کلستریدیوم سوردلی (Clostridium Sordelli) میتوان اثرات تخریب سلولی آنرا ختنی کرد (۵). با کشف مدفعه بیماران مبتلا به اسهال در اثر مصرف آنتی بیوتیکها کلستریدیوم دیفیساپیل (Clostridium - Difficile) رشد کرد و با مطالعات Bartlett و همکاران مشخص شد که کلستریدیوم دیفیساپیل قادر به تولید سمی است که اثرات تخریبی روی سلولهای روده و کشت نسبجی دارد و بعلت واکشن متقابل توسط ضدسم کلستریدیوم سوردلی ختنی میشود (۶). از مطالعات فوق بنظر میرسد که در اثر مصرف آنتی بیوتیکها با اذیان رفتگ فلور طبیعی روده کلستریدیوم دیفیساپیل که در حالت عادی در روده وجود ندارد جایگزین فلور

آمیزی و کشت مدفعه بجز تعدادی لکوسیت و خون مخفی دوبلاؤه نکته دیگری نداشت. بیمار تحت درمان بالوموتیل قرار گیرد و بعداز عمل دکورتیکاسیون (Decortication) آنتی بیوتیک بیمار به پنی سیلین و ریدی و استرپتومایسین تبدیل میشود ولی اسهال بیمار شدت یافته و بصورت دفع خون و بلغم همراه با زور پیچ بدفعت مکرر درمی آید. از بیمار آزمایش دکتوسیگموئید سکبی بعمل می آید که ضایعات پلاک مانند متعدد کرمزنگ به ابعاد نیم تا دو سانتیمتر در تمام رکتوم دیده میشود. با تشخیص کولیت پسودومامبرانو آنتی بیوتیکهای بیمار قطع شد و بجز قرس مترونیدازول ۵۰۰ میلیگرم ۳ بار در روز سایر درمانهای خوراکی بیمار قطع میشود و ۴ روز بعداز قطع آنتی بیوتیکها اسهال بیمار قطع شده و شکم متسع و دردناک میشود و با تشخیص احتمالی سوراخ روده تصمیم به عمل جراحی گرفته میشود ولی قبل از عمل جراحی، بیمار با منظره شوک و نارسائی حاد کلیوی فوت میکند و جواب آسیب‌شناسی کولیت پسودومامبرانو بود (شکل شماره ۲۹۱).



شکل ۱- ابی تلیوم مخاطی بطور کامل دچار نکروز شده تعداد محدودی از ساختهای مانده باقی مانده است و در لامینا پروپر یا ارتشاج سلولهای آمسی دیده میشود.



شکل ۲- پوشش مخاطی از بین رفته و بجا آن طبقه‌ای از فیبرینو لکوسیت دیده میشود که در داخل آن سلولهای دسکواه مهود است. در لامینا پروپر یا ارتشاج سلولهای آمسی غیر اختصاصی وجود دارد.

بیماری از مجموعه گلبولهای سفید چند هسته‌ای و سلولهای آسامی مزمن دیپرین و بقایای سلولهای پوششی خراب شده تشکیل یافته است. علت ویژه بودن این ضایعات آنست که غیر از اسم کلوستریدیوم دیفیسایل هیچ‌گونه عامل عفونی قادر به تولید این غشاء نمی‌باشد. سم این میکروب حتی از مدفوع بیمارانی که آنتی بیوتیک مصرف نکرده‌اند ولی در زمینه بیماریهای مزمن و یا بدهال کننده دچار کولیت با غشاء کاذب بوده‌اند بدست آمده است.

تبییرات رادیولوژیک این بیماری بصورت طیف وسیعی از تغییرات غیر اختصاصی تأثیرگذارد. رادیولوژیک مشابه کولیت اولسرور گزارش شده است. در مرحله پیش‌رفته علائم اختصاصی آن بصورت دیفتکت‌های متعدد گردید یا یعنی در سراسر کولون به ابعاد ۷-۲۷ میلی‌متر در عکس‌های روبرو دیده می‌شود (۱).

درمان : درمان این بیماری شامل سه اصل است :

الف - قطع آنتی بیوتیک مولد اسهال در بیمار.

ب - درمانهای نگاهدارنده تنفس دادن مایعات و الکترولیتها و همچنین مایعات کلوئیدی در صورت لزوم جهت حفظ توازن آب و املأح و حجم خون بیمار و درمان علامتی اسهال از قبیل تجویز لوموتیل می‌باشد.

پ - ناشتا گذاشتن بیماران یا باصطلاح استراحت دادن به روده (Diphenoxylate + Atropine). در مو رد لوموتیل (Bowel rest). درمانهای گزارش‌های بر ضد مصرف آن دلالت میکنند و امکان طولانی تر شدن تماس سم میکرب با روده در نتیجه مصرف آن مطرح شده است (۱۰). ولی در مو راد لزوم جهت درمان علامتی میتوان از این دارو همراه با سایر درمانهای داروئی باحتیاط استفاده نمود. در مو راد مصرف کورتیکوستر و گیدو ACTH باید تذکر داد که مطالبات کنترل شده اثرات واضحی در کم کردن شدت و مدت بیماری با استفاده از این داروها نشان نداده است (۱).

درمانهایی که علیه عامل ایجاد کننده بیماری در نظر گرفته می‌شود بر دو اساس مبتنی است :

الف - استفاده از رزین‌های تعویض کننده آنیونها نظیر کلیستیرامین و کلستیبول که به سم کلستریدیوم دیفیسایل متصل شده و اثرات آنتروتوکسیک سم را کم و یا ازین میزان نمود. مقدار مصرف روزانه این ترکیبات ۱۲ گرم در ۳ نوبت می‌باشد. با وجود گزارش‌های ضد و نقیض در مو راد اثر این داروها، در اشکال خفیف تا متوسط بیماری و موادر عود سریع آن، میتوان از آنها استفاده کرد (۲).

ب - تجویز داروهایی که عامل بیماری را ازین میزان نداشته باشند: این نوع داروها و انکومایسین خود را کی بهترین درمان جهت این بیماری و ازین برد کلستریدیوم دیفیسایل شناخته شده است و

میکری بی روده میگردد و موجب ضایعات کولونی و اسهال می‌شود. شیوع اسهال در جریان مصرف آنتی بیوتیکها بین ۶ تا ۲۰ درصد گزارش شده است و بندرت موادی از این پیدمی اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسایل در بعضی از بیمارستانها در اثر عدم رعایت اصول بهداشتی و تماس با بیماران مبتلا اتفاق افتاده است که یکی از علل برگشت اسهال در بیماران پس از بهبود می‌باشد (۷). ذیلا مختصری درباره منظره بالینی و چگونگی تشخیص و درمان این بیماری گفتگو می‌کیم.

علائم بالینی : علائم بیماری در بیشتر موارد باتب - اسهال آبکی همراه با زور پیچ و گاهی تهوع شروع می‌شود، این علائم معمولاً در روز چهارم تا نهم درمان آنتی بیوتیکی پدیدار می‌شود. در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد اسهال ۲ تا ۱۰ هفته بعداز اتمام دوره درمان آنتی بیوتیکی پیدا شده است (۲). خسون مخفی در مدفوع در عده‌ای از بیماران دیده می‌شود ولی اسهال خونی در کمتر از ۱۰ درصد موارد گزارش شده است. اسهال معمولاً خفیف تا متوسط است ولی در جریان بیماریهای ضعیف کننده و یا سیستمیک و ادامه تجویز دارو میتواند بیش از ۳ بار در روز برسد. تب بین ۳۷/۸ تا ۴۰ درجه سانتیگراد و شمارش گلبولهای سفید از ۹۰۰۰ تا ۶۰۰۰ گزارش شده است، در ۱۰ تا ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد تب - لکوسیتوزو حساسیت شکم همراه با Rebound تشخیص عارضه حاد شکم جراحی را مطرح می‌کند، در این موارد تنها بار گتوسیگموئید و سکپی بیماران تشخیص صحیح داده خواهد شد.

تشخیص بیماری : لازمه تشخیص قطعی این بیماری توجه به عوارض روده‌ای آنتی بیوتیکها و انجام سیگموئیدوسکپی در مو راد مشکوک بعد از انجام آزمایش‌های لازم تغییر تهیه لام از مدفوع و رنگ آمیزی آن و کشت مدفوع برای رد سایر علل اسهال می‌باشد.

در هنگام رکتوسیگموئیدوسکپی علامت ویژه بیماری وجود پلاکهای سفید مایل به زرد با بعدی ایک میلی‌متر تاعتجاز از یک سانتی‌متر در زمینه مخاط متوorm و کمی شکننده می‌باشد، در مو راد مخاط طبیعی و یامتورم و گاهی نیز بسیار شکننده مشابه کولیت اولسرور ولی بدون زخم واضح، در کولیت ناشی از آنتی بیوتیکها دیده شده است (۸). در این موارد تشخیص قطعی بر مبنای شرح حال بیمار و انجام کشت مدفوع: رمحیط اختصاصی و تعبیین عیار توکسین کلستریدیوم دیفیسایل در مدفوع بیماران در محیط کشت نسجی می‌باشد. در پاره از بیماران که تستهای ذکر شده مثبت بوده ولی رکتوسیگموئید و سکپی طبیعی بوده است با کولونسکپی وجود ضایعات کولیت پس‌دو مامبرانو را در کولون صعودی و سکوم و یا کولون عرضی مشاهده کرده‌اند (۹). از نظر آسیب شناسی غشاء کاذب در این

کولیت در حین مصرف دارو ، هنوز همه صاخبتزاران در مورد مترونیدازول اتفاق نظر ندارند(۱۲) .

از داروهای دیگر که در درمان این بیماری بطور تقریبی استفاده شده است Bacitracin بمقدار ۰۰۵۰۰ واحد ۴ بار در روز میباشد. در مواد شدید بیماری که بیمار دچار عوارضی بصورت مگاکولون توکسیک و یاسوراخ شدن روده شده است درمان جراحی ضرورت پیدا میکند.

نتیجه :

از آنچه در مورد این بیماری گفته شد با توجه به امکانات موجود در مملکت ما میتوان نتیجه گرفت که بهترین راه تشخیص در مواردی که به کولیت آنتی بیوتیکی مشکوک هستیم انجام رکتو - سیگموئیدوسکپی و بیوپسی از ضایعات مشکوک ، قطع درمان آنتی - بیوتیک مر بوطه و اضافه کردن فرص مترونیدازول به درمانهای عالمی و نگاهدارنده بیمار میباشد (وانکومایسین خوراکی فعلا در ایران در دسترس نمیباشد هر چند در بروشور آمپول و انکومایسین ، تجویز آن بصورت خوراکی نیز در این بیماری پیشنهاد شده است). رعایت اصول بهداشتی در مواجهه با نقل و انتقال مدفعه بیماران و ضد عفونی کردن ظروف آلوهه ، به پیشگیری از سایت به دیگر بیماران و امکان عود آن در خود بیمار کمک مؤثر نمینماید.

مقدار آن ۱۲۵ تا ۵۰۰ میلیگرم ۴ بار در روز بسته به شدت بیماری میباشد. بعلت عدم جذب این دارو از روده ها غلظت کافی در مدفعه ایجاد میشود.

مدت تجویز این دارو ۱۰ تا ۱۴ روز است و در اغلب بیماران عالمی بیماری در طی ۲ تا ۶ روز از بین میروند (۱۰) و بتدریج غلظت توکسین کاهش یافته و عالمی پر و کتوسیگ موئیدوسکپی بیماری ناپدید میشود.

در مطالعات گسترده ۱۴ تا ۲۰ درصد موارد ، عود بیماری پس از بهبود اولیه و قطع درمان گزارش شده است که معمولا به درمان مجدد با وانکومایسین جواب داده اند. هواردی از سومین و حتی چندین عود پس از درمان با وانکومایسین دیده شده است، در این قبیل موارد همراه با وانکومایسین از روزین های متصل گشته توکسین استفاده میشود(۲). داروی دیگری که با موقوفیت در درمان کولیت آنتی بیوتیکی استفاده شده است مترونیدازول میباشد که بعلت اثرات بسیار خوب آن روی میکریهای بی هوایی ، در این بیماری نیز از آن نتایج خوبی گرفته شده است . میزان تجویز روزانه آن ۱۱۲ تا ۱۱۵ گرم در ۳ نوبت بمدت ۷ تا ۱۵ روز است (۱۱) . بعلت جذب سریع این دارو از روده ها که منجر به پائین بودن سطح دارو در مدفعه میشود و گزارش یک مورد

REFERENCES :

- 1- Alpers, D.H: The pseudomembranous enterocolitides, in: Gastrointestinal disease, Edited by Sleisenger - Fordtran. W.B.Saunders Co. Philadelphia PP 1715 - 1728 , 1978 .
- 2- Tedesco. F.J: Pseudomembranous colitis, Med. Clin. North. Amer, 66: PP 655-664, 1982.
- 3- Hook, E.W: Clostridial infections in Harrison's Principles of Internal Medicine, Edited by Isselbacher KJ et al Mc Graw Hill Book Co. New York P. 693.
- 4- Larson , H.E, Price , AB: Pseudomembranous colitis : Presence of clostridial toxin, Lancet , 2 : 1312 , 1977 .
- 5- Rifkin, G.D., Fekety, FR., Silna, J. et al: Antibiotic induced colitis: Lancet, 2: 1103, 1977.
- 6- Bartlett, J. G., Chang, T.W: Antibiotic associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia: N Engl J Med, 298: 531 - 535, 1978.
- 7- Kabins , S.A, Spira, T.J: Outbreak of clindamycin associated colitis (letter): A. Intern. Med, 83 : 830, 1975.
- 8- Tedesco, F.J: Differential diagnosis of ulcerative colitis: Med. Clin. North. Amer, 64: 1173, 1980.
- 9- Tedesco , F. J : Antibiotic associated Pseudomembranous colitis with negative Proctosigmoidoscopy examination: Gastroenterology, 77: 295, 1979.
- 10- Sande, M.A., Mandell, G L: Antimicrobial agents in Goodman & Gilman's Pharmacological basis of Therapeutics Macmillan Publishing Co. P 1227, 1980.
- 11- Bolton, R.P: Oral metronidazole in clostridium difficile colitis : Br. Med. J, 2: 1479, 1979.
- 12- Moggy, G.A., Burdon, D.W. Keighley, M: Oral metronidazole in clostridium colitis : Br. Med. J, 2; 335, 1979.