

کولیت ناشی از آنتی بیوتیکها

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۵، صفحه ۳۳۸، ۱۳۶۱

دکتر سیدحسین میرمجلسی - دکتر بهرام فروزننده - دکتر رامین قدیمی - دکتر امیرمنصور صدر*

مقدمه:

با پیشرفت علم پزشکی و بهبود کیفیت درمانی بیماریها هم‌روزه شاهد بکار بردن داروهای جدیدی در درمان بیماریهای مختلف می‌باشیم. از داروهائی که موارد استعمال گسترده در درمان بیماران دارند، انواع گوناگون آنتی بیوتیکها می‌باشند که هر روز شاهد گزارش عوارض مختلفی پس از مصرف این داروها هستیم که شناخت این عوارض دارای اهمیت بالینی فوق‌العاده می‌باشد. از عوارض مهم این داروها که بخصوص در چندساله اخیر پاتوزنی و درمان آنها شناخته شده است کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها است که در موارد شدید اصطلاحاً کولیت با غشاء کاذب یا (Pseudo membranous Colitis) نامیده می‌شود.

در شرایط کنونی که هر روز شاهد شهید و مجروح شدن عده‌ای از هموطنانمان در مرزهای کشور هستیم بواسطه مصرف زیاد آنتی بیوتیکها در نزد بیماران جنگی، پیدایش اسهال در جریان درمان شیوع بیشتری یافته است و در مواردی که تشخیص بموقع داده نشود و درمان مناسب انجام نگیرد میتواند بوخامت حال عمومی بیمار و احیاناً مرگ وی منجر شود.

نگارندگان این مقاله در مدتی که از جنگ تحمیلی میگذرد به موارد متعدد کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها برخورد کرده‌اند که با معرفی دو نمونه از این بیماری به بررسی مقالات پزشکی در این زمینه می‌پردازیم.

بیمار اول - م - م - مرد ۲۸ ساله، مجروح جنگی که در تاریخ ۶۱/۴/۱ بعلت اصابت گلوله به ناحیه سر تحت عمل جراحی قرار

گرفت و بعد از عمل تحت درمان با آمپول دگزامتازون - قرص فنوباریتال - پنی سیلین - کلورامفنیکول وریدی قرار میگردد و چهار روز بعد از شروع درمان، بیمار بطور ناگهانی دچار اسهال و زوریچ و تب ۳۸ درجه میشود. رنگ آمیزی لام مدفوع مقدار زیادی گلبول قرمز و تعداد کمی لوکوسیت داشت و فاقد آمیب هیستولیتیکا بود. در آزمایشهای انجام شده هموگلوبین ۱۳ گرم و تعداد گلبولهای سفید ۱۰۰۰۰ با ۸۷ درصد پلی نوکلتر بود. قرص لوموتیل (Diphenoxylate + Atropin) و قرص مگزا فورم (Iodocholehydroxyquin) تجویز میشود ولی اسهال بیمار به تعداد ۷-۱۰ نوبت در روز ادامه می‌یابد و خونی میشود. برای بیمار امتحان رکتوسیکوموئیدوسکوپی شد که مخاط شکننده و ارتماتو حاوی پلاکهای کوچک سفید رنگ بود و با تشخیص کولیت آنتی بیوتیکی کلیه آنتی بیوتیکهای بیمار قطع میشود و آمپول وانکوماسین (Vancomycin) وریدی ۵۰۰ میلیگرم چهار بار در روز همراه با قرص فلاژیل (Metronidazole) دو قرص ۳ بار در روز شروع میشود. بیمار بعلت تهوع و استفراغ ناشناخته قطع شد و دو روز بعد از قطع آنتی بیوتیکها تب و اسهال بیمار قطع و بتدریج رژیم خوراکی شروع شد. بیمار یک هفته بعد از قطع اسهال با حال عمومی خوب بیمارستان را ترک کرد.

بیمار دوم - ح - پ - مرد ۲۹ ساله، بعلت آمپم ریة 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 بمقدار ۱۰ الی ۱۵ بار در روز میشود و در رنگ

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان دکتر علی شریعتی.

بحث :

کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها تحت عناوین مختلف از سالها قبل شناخته شده بود ولی تا چند سال اخیر پاتوژنی و درمان سببی آن همواره مورد اختلاف صاحب نظران بوده است . در آخرین چاپ یکی از کتابهای معتبر گاستروآنتروولوژی، کولیت ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها همراه با آنتروکولیت در جریان بیماریهای شدید سیستمیک ناتوان کننده نظیر شوک - سپتی سمی - اورمی - سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی - بیماریهای شدید قلبی - انسداد روده بعد از اعمال جراحی و آنتروکولیت ناشی از تغییر فلور میکروبی روده و تکثیر استافیلوکوک طلائی در اثر دادن آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، مجموعاً تحت عنوان آنتروکولیت باغشاء کاذب جمع بندی شده است و هیپو کسی و ایسکمی روده ها و تغییر فلور میکروبی روده و تولید بعضی از مواد سمی با دادن پاره ای از آنتی بیوتیکها مانند کلیندامایسین (Clindamycin) از عوامل احتمالی پیدایش این بیماری ذکر شده است (۱).

با توجه به افزایش موارد کولیت پسودومامبرانو در اثر مصرف آنتی بیوتیکها و مطالعات انجام شده در دهه اخیر بنظر می رسد که تمام انواع آنتی بیوتیکهای داده شده بصورت خوراکی و تزریقی، بجز وانکومایسین (Vancomycin) و احتمالاً آمینو گلیکوزیدهای تزریقی، قادر به ایجاد این بیماری میباشند و چون ضایعات پسودومامبران در کولون تا ابتدای دریچه ایلتوسکال محدود میباشند به آن کولیت پسودومامبرانو گفته میشود (۲). در بین گزارشهای منتشر شده آنتی بیوتیکهایی که شایعترین عامل ایجاد این بیماری شناخته شده اند عبارتند از: کلیندامایسین ، لینکومایسین ، آمپی سیلین ، سفالکسین ، تراسیکلین و کلرامفنیکل (۳).

Larsen و همکاران در سال ۱۹۷۷ منشأ این نوع کولیت را توکسین مترشحه از یک نوع کلستریدیوم دانستند (۴) و بکمک کشت نسجی (Tissue - Culture) ، اثرات تخریبی توکسین جدا شده از مدفوع بیماران روی سلولها نشان داده شد و ثابت گردید بکمک آنتی توکسین کلستریدیوم سوردلی (Clostridium Sordelli) میتوان اثرات تخریب سلولی آنرا خنثی کرد (۵). با کشت مدفوع بیماران مبتلا به اسهال در اثر مصرف آنتی بیوتیکها کلستریدیوم دیفیسیل (Clostridium - Difficile) رشد کرد و با مطالعات Bartlett و همکاران مشخص شد که کلستریدیوم دیفیسیل قادر به تولید سمی است که اثرات تخریبی روی سلولهای روده و کشت نسجی دارد و بعسلت و واکنش متقابل توسط ضد سم کلستریدیوم سوردلی خنثی میشود (۶). از مطالعات فوق بنظر میرسد که در اثر مصرف آنتی بیوتیکها با از بین رفتن فلور طبیعی روده کلستریدیوم دیفیسیل که در حالت عادی در روده وجود ندارد جایگزین فلور

آمیزی و کشت مدفوع بجز تعدادی لکوسیت و خون مخفی دو به علاوه نکته دیگری نداشت. بیمار تحت درمان بالو مو تیل قرار میگیرد و بعد از عمل دکورتیکاسیون (Decortication) آنتی بیوتیک بیمار به پنی سیلین وریدی و استرپتومایسین تبدیل میشود ولی اسهال بیمار شدت یافته و بصورت دفع خون و بلغم همراه با زور پیچ بدفعات مکرر درمی آید . از بیمار آزمایش رکتوسیکموئید سکهی بعمل می آید که ضایعات پلاک مانند متعدد کرم رنگ به ابعاد نیم تا دو سانتیمتر در تمام رکتوم دیده میشود. با تشخیص کولیت پسودومامبران آنتی بیوتیکهای بیمار قطع شد و بجز قرص مترونیدازول ۵۰۰ میلیگرم ۳ بار در روز سایر درمانهای خوراکی بیمار قطع میشود و ۴ روز بعد از 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 آسیب شناسی کولیت پسودومامبران بود (شکل شماره ۲۰۱).



شکل ۱- اپی تلیوم مخاطی بطور کامل دچار نکروز شده تعداد معدودی از ساختمانهای غدیدی باقی مانده است و در لامینا پروپریا ارتشاح سلولهای آماسی دیده میشود.



شکل ۲- پوشش مخاطی از بین رفته و بجای آن طبقه ای از فبرینو لکوسیت دیده میشود که در داخل آن سلولهای دسکوامه مشهود است. در لامینا پروپریا ارتشاح سلولهای آماسی غیر اختصاصی وجود دارد.

میکروبی 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 مواردی از اپیدمی اسهال ناشی از کلاستریدیوم دیفیسیل 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 می کنیم.

علائم بالینی: علائم بیماری در بیشتر موارد با تب - اسهال آبی همراه با زورپیچ و گاهی تهوع شروع می شود، این علائم معمولا در روز چهارم تا نهم درمان آنتی بیوتیکی پدیدار می شود. در ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد اسهال ۲ تا ۱۰ هفته بعد از اتمام دوره درمان آنتی بیوتیکی پیدا شده است (۲). خون مخفی در مدفوع در عده ای از بیماران دیده میشود ولی اسهال خونی در کمتر از ۱۰ درصد موارد گزارش شده است. اسهال معمولا خفیف تا متوسط است ولی در جریان بیماریهای ضعیف کننده و یا سیستمیک و ادامه تجویز دارو میتواند بیش از ۳۰ بار در روز برسد. تب بین ۳۷/۸ تا ۴۰ درجه سانتیگراد و شمارش گلبولهای سفید از ۹۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ گزارش شده است، در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد تب - لکوسیتوز و حساسیت شکم همراه با Rebound تشخیص عارضه حاد شکم جراحی را مطرح میکند، در این موارد تنها با کتوسیکموئید و سکیپی بیماران تشخیص صحیح داده خواهد شد.

تشخیص بیماری: لازمه تشخیص قطعی این بیماری توجه به عوارض روده ای آنتی بیوتیکها و انجام سیکموئیدوسکپی در موارد مشکوک بعد از انجام آزمایشهای لازم نظیر تهیه لام از مدفوع و رنگ آمیزی آن و کشت مدفوع برای رد سایر علل اسهال میباشد.

در هنگام رکتوسیکموئیدوسکپی علامت ویژه بیماری وجود پلاکهای سفید مایل به زرد بابعاد یک میلیمتر تا پنج تا یک سانتیمتر در زمینه مخاط متورم و کمی شکننده میباشد، در مواردی مخاط طبیعی و یا متورم و گاهی نیز بسیار شکننده مشابه کولیت اولسروز 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 در محیط اختصاصی و تعیین عیار توکسین کلاستریدیوم دیفیسیل در مدفوع بیماران در محیط کشت نسجی میباشد. در پاره ای بیماران که تستهای ذکر شده مثبت بوده ولی رکتوسیکموئید و سکیپی طبیعی بوده است با کولونوسکپی وجود ضایعات کولیت پسو-دوما برانو را در کولون صعودی و سکوم و یا کولون عرضی مشاهده کرده اند (۹). از نظر آسیب شناسی غشاء کاذب در این

بیماری از مجموعه گلبولهای سفید چند هسته ای و سلولهای آماسی مزمن دیفیرین و بقایای سلولهای پوششی خراب شده تشکیل یافته است. علت ویژه بودن این ضایعات آنست که غیر از سم کلاستریدیوم دیفیسیل هیچگونه عامل عفونی قادر به تولید این غشاء نمیشد. سم این میکرب حتی از مدفوع بیماران که آنتی بیوتیک مصرف نکرده اند ولی در زمینه بیماریهای مزمن و یا بدحال کننده دچار کولیت باغشاء کاذب بوده اند بدست آمده است.

تغییرات رادیولوژیک این بیماری بصورت طیف وسیعی از تغییرات غیر اختصاصی تا علائم رادیولوژیک مشابه کولیت اولسروز گزارش شده است. در مراحل پیشرفته علائم اختصاصی آن بصورت دیفکت های متعدد گرد یا بیضی در سراسر کولون با بعد ۲ تا ۷ 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 نظیر دادن مایعات و الکترولیتها و همچنین مایعات کلونیدی در صورت لزوم جهت حفظ توازن آب و املاح و حجم خون بیمار و درمان علامتی اسهال از قبیل تجویز لوموتیل میباشد.

پ - ناشتا گذاشتن بیماران یا باصطلاح استراحت دادن به روده (Bowel rest). در مورد لوموتیل (Diphenoxylate + Atropin) گزارشهایی 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 موارد لزوم جهت درمان علامتی میتوان از این دارو همراه با سایر درمانهای دارویی با احتیاط استفاده نمود. در مورد مصرف کورتیکوئید ACTH باید تذکر داد که مطالعات 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 آنتی بیوتیکها نظیر کلیستیرامین و کلیستیپول که به سم کلاستریدیوم دیفیسیل متصل شده و اثرات آنرا توکسیک سم را کم و یا از بین میبرند. مقدار مصرف روزانه این ترکیبات ۱۲ گرم در ۳ نوبت میباشد. با وجود گزارشهای ضد و نقیض در مورد اثر این داروها، در اشکال خفیف تا متوسط بیماری و موارد عود سریع آن، میتوان از آنها استفاده کرد (۲).

ب - تجویز داروهایی که عامل بیماری را از بین میبرند: از بین این نوع داروها وانکومايسين خوراکی بهترین درمان جهت این بیماری و از بین بردن کلاستریدیوم دیفیسیل شناخته شده است و

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

از داروهای دیگر که در درمان این بیماری بطور تجربی استفاده شد، است Bacitracin بمقدار ۲۵۰۰ واحد ۴ بار در روز میباشد. در موارد شدید بیماری که بیمار دچار عوارضی بصورت مگا کولون 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 رکتوسیکموتیدسکپی و بیوپسی از ضایعات مشکوک، قطع درمان آنتی بیوتیک مربوطه و اضافه کردن قرص مترونیدازول به درمانهای علامتی و نگاه دارنده بیمار میباشد (و انکوما یسین خوراکی فعلا در ایران در دسترس نمیباشد هر چند در پرورش آمبول و انکوما یسین، تجویز آن بصورت خوراکی نیز در این بیماری پیشنهاد شده است). رعایت اصول بهداشتی در مواجهه با نقل و انتقال مدفوع بیماران و ضد عفونی کردن ظروف آلوده، به پیشگیری از سرایت به دیگر بیماران و امکان عود آن در خود بیمار کمک مؤثر مینماید.

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

مدت تجویز این دارو ۱۰ تا ۱۴ روز است و در اغلب بیماران علائم بیماری در طی ۲ تا ۴ روز از بین میرود (۱۰) و بتدریج غلظت توکسین کاهش یافته و علائم پر وکتوسیگموتیدوسکپی 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 وانکوما یسین جواب داده اند. مواردی از سومین و حتی چندمین عود پس از درمان با وانکوما یسین دیده شده است، در این قبیل موارد همراه با وانکوما یسین از رزین های متصل کننده توکسین استفاده میشود (۲). داروی دیگری که با موفقیت در درمان کولیت آنتی بیوتیکی استفاده شده است مترونیدازول میباشد که بعلمت اثرات بسیار خوب آن روی میکربهای بی هواری، در این بیماری نیز از آن نتایج خوبی گرفته شده است. میزان تجویز روزانه آن ۱/۲ تا ۱/۵ گرم در ۳ نوبت بمدت ۷ تا ۱۵ روز است (۱۱). بعلمت جذب سریع این دارو از روده ها که منجر به پائین بودن سطح دارو در مدفوع میشود و گزارش یک مورد

REFERENCES :

- 1- Alpers, D.H: The pseudomembranous enterocolitides, in: Gastrointestinal disease, Edited by Sleisenger - Fordtram. 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.