کولیت ناشی از آنتی بیوتیکها

مجله نظام پزشکی
سال هشتم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۳۸ ، ۱۳۶۱

دکتر سیدحسین میرمجلسی ـ دکتر بهرام فروزنده ـ دکتر رامین قدیمی ـ دکتر امیرمنصور صدر*

مقدمه:

با پیشرفت علم پزشکی و بهبود کیفیت درمانی بیماریها همه‌روزه شاهد بکار بردن داروهای جدیدی در درمان بیماریهای مختلف میباشیم. ازداروهائی که‌موارد استعمال گسترده در درمان بیماران دارند ، انواع گوناگون آنتی‌بیوتیکها میباشندکه هر روز شاهد گزارش‌عوارض مختلفی پس‌ازمصرف‌این داروها هستیم که‌شناخت این عوارض دارای اهمیت بالینی فوق‌العاده میباشد . از عوارض مهم این داروها که بخصوص درچندسالهٔ اخیر پاتوژنی و درمان آنها شناخته شده است‌کولیت ناشی ازمصرف آنتی‌بیوتیکها است که درموارد شدید اصطلاحاً کولیت با غشاء کاذب یا (Pseudo membranous Colitis) نامیده میشود .

درشرایط‌کنونی‌که هرروز شاهد شهید ومجروح شدن عده‌ای از هموطنانمان درمرزهای کشور هستیم بواسطهٔ مصرف زیاد آنتی‌بیوتیکها درنزد بیماران جنگی، پیدایش اسهال درجریان درمان شیوع‌بیشتری یافته است‌و درمواردی‌که تشخیص بموقع داده‌نشود و درمان مناسب انجام نگیرد میتواند بوخامت حال‌عمومی بیمار واحیاناً مرگ وی منجر شود .

نگارندگان این مقاله در مدتی‌که از جنگ تحمیلی میگذرد به موارد متعدد کولیت‌ناشی ازمصرف آنتی‌بیوتیکها برخورد کرده‌اند که بامعرفی دونمونه ازاین بیماری به‌بررسی مقالات پزشکی‌در این زمینه می‌پردازیم .

بیمار اول ـ م ـ م مرد ۲۸ ساله ، مجروح جنگی‌که در تاریخ ۶۱/۴/۱ بعلت‌اصابت‌گلوله به‌ناحیهٔ سر تحت عمل‌جراحی‌قرار گرفت و بعدازعمل تحت درمان باآمپول دگزامتازون ـ قرص فنوباربیتال ـ پنی‌سیلین ـ کلورامفنیکول وریدی قرار میگیرد و چهارروز بعد ازشروع درمان، بیماربطور ناگهانی دچاراسهال‌و زورپیچ وتب۳۸درجه میشود. رنگ‌آمیزی‌لام مدفوع‌مقدار زیادی گلبول قرمز وتعداد کمی‌لوکوسیت داشت وفاقد آمیب‌هیستولیتیکا بود. درآزمایشهای‌انجام‌شده‌هموگلوبین۱۳ گرم‌وتعدد گلبولهای سفید ۱۰۰۰۰ بـا ۸۷ درصد پلی نوکلئر بود . قرص لوموتیل (Diphenoxylate + Atropin)وقرص‌مگزافورم (Iodochlo-rehydroxyquin) تجویز میشود ولی اسهال بیمار بـه تعداد دفعات ۷ـ۱۰ نوبت در روز ادامه می‌یابد وخونی میشود. برای بیمار امتحان رکتوسیگموئیدوسکوپی شد کـه مخاط شکننده و اریتماتو حاوی‌پلاکهای کوچک‌سفیدرنگ بود و باتشخیص کولیت آنتی‌بیوتیکی کلیهٔ آنتی‌بیوتیکهای بیمار قطـع میشود و آمپول وانکومایسین (Vancomycin) وریدی ۵۰۰ میلیگرم چهاربار درروز همراه باقرص‌فلاژیل (Metronidazole) دوقرص۳بار درروزشروع میشود. بیماربعلت تهوع واستفراغ ناشتا نگهداشته شد و دو روز بعد از قطع آنتی‌بیوتیکها تب و اسهال بیمار قطع وبتدریج رژیم‌خورا کی‌شروع شد. بیمار یک‌هفته بعد ازقطع‌اسهال باحال‌عمومی‌خوب بیمارستان را ترک کرد.

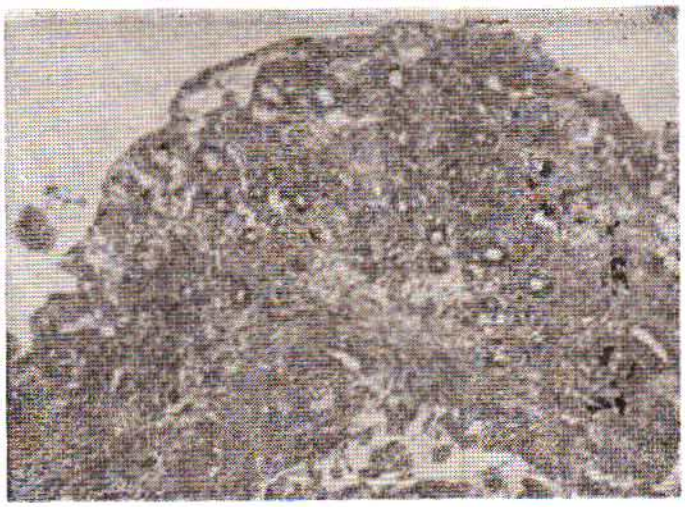
بیمـار دوم ـ ح ـ پ مرد ۲۹ ساله ، بعلت آمپیم ریـهٔ راست تحت درمان باکپسول کفلکس (Cephalexin) ۵۰۰ میلیگرم ۴ بار در روز قـرارگرفت و ۹ روز بعـد از شروع درمان دچار اسهال آبکی بتعداد ۱۰ الی ۱۵ بار در روز میشود و در رنگ

---

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران ـ بیمارستان دکتر علی شریعتی.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-12]

آمیزی و کشت مدفوع بجز تعدادی لکوسیت وخون مخفی دو بعلاوه نکتهٔ دیگری نداشت. بیمار تحت درمان بالوموتیل قرارمیگیرد و بعدازعمل دکورتیکاسیون(Decortication) آنتی‌بیوتیك بیمار به‌پنی‌سیلین وریدی واستر پتومایسین تبدیل‌میشود ولی‌اسهال‌بیمار شدت یافته و بصورت دفع خون و بلغم همراه با زورپیچ بدفعات مکرر درمی‌آید . از بیمار آزمایش رکتوسیگموئید سکپی بعمل میآید که ضایعات پلاك مانند متعدد کـرم‌رنگ به ابعاد نیم تا دو سانتیمتر درتمام رکتوم دیده میشود. با تشخیص کولیت پسودوما- مبرانو آنتی‌بیوتیکهای‌بیمار قطع شد و بجز قرص مترونیدازول ۵۰۰ میلیگرم ۳ بار درروز سایر درمانهای خوراکی بیمارقطع میشود و ۴ روز بعدازقطع آنتی‌بیوتیکها اسهال بیمارقطع شده و شکم متسع و دردناك میشودو با تشخیص احتمالـی سوراخ روده تصمیم به عمل جراحی گرفته میشود ولی قبـل از عمل جراحی ، بیمار با منظره شوك و نارسائی حادکلیوی فوت میکند و جواب آسیب‌شناسی کولیت پسودومامبرانو بود (شکل شماره ۱و۲).



شکل ۱ــ اپی‌تلیوم مخاطی بطورکامل دچار نکروز شده تعداد معدودی از ساختمانهای غددی باقی مانده است و درلامینا پروپر یا ارتشاح سلولهای آماسی دیده میشود.



شکل ۲- پوشش مخاطی از بین‌رفته و بجای آن‌طبقه‌ای از فیبرینو لکوسیت دیده میشودکه درداخل آن سلولهای دسکوامه مشهود است. درلامینا پروپر یا ارتشاح سلولهای‌آماسی غیراختصاصی وجود دارد.

بحث :

کولیت‌ناشی ازمصرف آنتی‌بیوتیکها تحت‌عناوین مختلف ازسالها قبل شناخته شده بود ولی تا چند سال اخیر پاتوژنی و درمـان سببی آن همـواره مورد اختـلاف صاحبنظران بـوده است . در آخرین چاپ یکی از کتابهای معتبر گاستروآنترولوژی، کولیت ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیکها همراه با آنتروکولیت در جریان بیماریهای شدید سیستمیك ناتوان کننده نظیرشوك - سپتی سمی - اورمی - سندرم انعقادمنتشرداخل عروقی - بیماریهای شدیدقلبی- انسداد روده بعداز اعمال جراحی و آنتروکولیت ناشی ازتغییر فلورمیکربی روده و تکثیر استافیلوکوك طلائی دراثردادن آنتی بیوتیکهای وسیع‌الطیف، مجموعاً تحت‌عنوان‌آنتروکولیت باغشاء کاذب جمع‌بندی شده‌است وهیپوکسی‌وایسکمی روده‌ها وتغییرفلور میکربی روده و تولیـد بعضی از مواد سمی با دادن پـاره‌ای از آنتی‌بیوتیکهـا مانند کلینداماپسین (Clindamycin) از عـوامل احتمالی پیدایش این بیماری ذکر شده است (۱).

باتوجه به‌افزایش موارد کولیت پسودومامبرانو دراثـر مصرف آنتی‌بیوتیك‌ها ومطالعات انجام شده دردهه اخیر بنظـر می‌رسد که‌تمام‌انواع‌آنتی‌بیوتیکهای داده‌شده بصورت‌خوراکی‌وتزریقی، بجزوانکومایسین (Vancomycin) واحتمالا آمینوگلیکزیدهای تزریقی، قادر به‌ایجاد این‌بیماری میباشند وچون ضایعات پسودو مامبران درکولـون تاابتدای دریچهٔ ایلئوسکال محدود میباشند به‌آن‌کولیت پسودومابرانو گفته میشود (۲). دربین گزارشهای منتشرشده آنتی‌بیوتیکهائی‌که شایعترین عامل ایجاد این بیماری شناخته شده‌اند عبارتنداز: کلینداماپسین ، لینکومایسین ، آمپی سیلین ، سفالکسین ، تتراسیکلین و کلرامفنیکل (۳).

Larsen وهمکاران‌درسال۱۹۷۷ منشاء این‌نوع کولیت‌راتوکسین مترشحه ازیك نوع کلستریدیوم دانستند (۴) وبکمك کشت‌نسجی (Tissue ـ Culture) ، اثرات تخریبی توکسین جـدا شده از مدفوع بیماران روی سلولها نشان داده شد وثابت‌گردید بکمك آنتی‌توکسین‌کلستریدیوم سوردلی (Clostridium Sordelli) میتوان اثرات تخریب‌سلولی‌آنرا خنثی‌کرد(۵). باکشت‌مدفوع بیماران مبتلا به‌اسهال دراثر مصرف آنتی‌بیوتیکها کلستریدیوم دیفیسایل[1](Clostridium ـ Difficile) رشدکرد و بامطالعات Bartlett و همکاران مشخص شدکه‌کلستریدیـوم دیفیسایل قادر به تولید سمی است که اثرات‌تخریبی روی سلولهای روده‌وکشت نسجی دارد و بعـلت واکنش متقابل توسط ضـدسم کـلستریدیوم سوردلی خنثی میشود(۶). ازمطالعات فوق بنظر میرسدکه‌دراثر مصرف آنتی‌بیوتیکهابااذبین رفتن فلور طبیعی روده کلستریدیوم دیفیسایل‌که در حالت عادی درروده وجود ندارد جایگزین فلور

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-12]

میکربی روده میگردد وموجب ضایعات کولونی واسهال میشود. شیوع اسهال درجریان مصرف آنتی‌بیوتیکها بین ۶ تا ۲۰ درصد گزارش شده است وبندرت مـواردی ازاپیدمی اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسایل دربعضی ازبیمارستانها دراثرعـدم رعایت اصول بهداشتی و تماس بابیماران مبتلا اتفاق افتاده است که‌یکی ازعلل برگشت اسهال دربیماران پس ازبهبود میباشد(۷).

ذیلا مختصری درباره منظره بالینی و چگونگی تشخیص و درمان این بیماری گفتگو می کنیم .

علائم بالینی : علائم بیماری دربیشتر موارد باتب ـ اسهال آبکی همراه با زورپیچ وگاهی تهوع شروع می‌شود ، این‌علائم معمولا درروزچهارم تانهم درمان آنتی‌بیوتیکی پدیدار می‌شود . در۲۵ تا۴۰ درصد موارد اسهال ۲ تا۱۰ هفته بعداز اتمام دوره درمان آنتی‌بیوتیکی پیدا شده است (۲) . خـون مخفی در مدفوع در عده‌ای ازبیماران دیده میشود ولی اسهال خونی درکمتر از ۱۰ درصد موارد گزارش شده است. اسهال معمولا خفیف تـا متوسط است ولی درجریان بیماریهای ضعیف‌کننده ویا سیستمیك و ادامه تجویزدارو میتواندبیش‌از۳۰بار درروز برسد . تب بین ۳۷/۸ تا ۴۰ درجه سانتیگراد وشمارش گـلبولهای سفید از ۹۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ گـزارش شده است، در۱۰ تا ۲۰ درصد موارد تب ـ لکوسیتوزوحساسیت شکم‌همراه با Rebound تشخیص‌عارضه حاد شکم‌جراحی‌را مطرح میکند، دراین‌موارد تنها بارکتوسیگموئید وسکپی بیماران تشخیص صحیح داده خواهد شد.

تشخیص بیماری : لازمـه تشخیص قطعی این بیماری توجـه بـه عوارض روده‌ای آنتی‌بیوتیکهاو انجام سیگموئیدوسکپی درموارد مشکوك بعد از انجام آزمـایشهای لازم نظیر تهیه لام از مدفوع و رنگ آمیـزی آن و کشت مدفوع بـرای رد سایر علل اسهال میباشد .

درهنگام رکتوسیگموئیدوسکپی‌علامت ویژه‌بیماری‌وجودپلاکهای سفید مایل به‌زرد بابعاد یك میلیمتر تامتجاوز از یك سانتیمتر در زمینه مخاط متورم وکمی‌شکننده میباشد ، درمواردی‌مخاط‌طبیعی ویامتورم وگاهی نیز بسیار شکننده مشابه‌کولیت اولسروز ولـی بدون زخم واضح ، درکولیت ناشی‌ازآنتی‌بیوتیکها دیده شده‌است (۸). دراین‌موارد تشخیص قطعی برمبنای‌شرح‌حال بیمار وانجام کشت مدفوع درمحیط اختصاصی‌وتعیین عیار توکسین کلستریدیوم دیفیسایل درمدفوع بیماران درمحیط کشت‌نسجی میباشد. در پارهٔ ازبیماران که تستهای ذکرشده مثبت‌بوده ولی رکتوسیگموئید و سکپی طبیعی بوده است باکولونسکپی وجود ضایعات کولیت‌پسو- دوماه‌برانو را در کولون صعودی و سکوم و یا کولون عرضی مشاهده کرده‌اند (۹) . ازنظر آسیب شناسی غشاء کاذب در این بیماری ازمجموعهٔ گلبولهای سفید چند هسته‌ای وسلولهای آماسی مزمن رفیبرین وبقایای سلولهای پوششی خراب شده تشکیل‌یافته است. علت‌ویژه‌بودن این‌ضایعات آنست که غیرازسم کلوستریدیوم دیفیسایل هیچگونه عامل عفونی قادر به‌تولید این غشاء نمیباشد. سم این میکرب حتی از مدفوع بیمارانی‌که آنتی‌بیوتیك مصرف نکرده‌اند ولی‌در زمینهٔ بیماریهای مزمن ویا بدحال کننده دچار کولیت باغشاء کاذب بوده‌اند بدست‌آمده است.

تغییرات رادیولوژیك این‌بیماری بصورت طیف وسیعی‌ازتغییرات غیراختصاصی تاعلائم رادیولوژیك مشابه‌کولیت اولسروز گزارش شده‌است. درمراحل‌پیشرفته علائم اختصاصی‌آن بصورت دیفکت- های متعدد گرد یا بیضی درسراسر کولون به‌ابعاد ۲تا۷ میلیمتر درعکسهای روبرو دیده میشود(۱).

درمان : درمان این بیماری شامل سه اصل است :

الف ـ قطع آنتی‌بیوتیك مولد اسهال دربیمار .

ب ـ درمانهای نگاهدارنده نظیر دادن مایعات و الکترولیتها و همچنین مایعات کلوئیدی درصورت لزوم جهت حفظ توازن‌آب و املاح وحجم خون بیمار و درمان علامتی اسهال ازقبیل‌تجویز لوموتیل میباشد .

پ ـ ناشتا گذاشتن بیماران یا باصطلاح استراحت دادن به روده (Bowel rest). درموردلوموتیل(Diphenoxylate+Atropin) گزارشهائی برضد مصرف آن دلالت میکنند و امکان طولانی‌تر شدن تماس سم میکرب با روده در نتیجه مصرف آن مطرح شده است (۱۰). ولی درموارد لزوم جهت درمان علامتی میتوان از این‌دارو همراه باسایردرمانهای داروئی بااحتیاط استفاده‌نمود. درمورد مصرف‌کورتیکوستروئیدو ACTH باید تذکر داد که مطالعات کنترل شده اثرات واضحی در کم‌کردن شدت و مدت بیماری بااستفاده ازاین داروها نشان نداده است(۱).

درمانهائی که علیه عامل ایجادکننده بیماری درنظر گرفته میشود بر دو اساس مبتنی است :

الف ـ استفاده اززرزین‌های‌تعویض‌کننده‌آنیونها نظیر کلیستیرامین وکلستیپول که به سم کلستریدیوم دیفیسایل متصل شده و اثرات آنتروتوکسیك سم را کم ویا ازبین‌میبرند. مقدارمصرف روزانه این ترکیبات ۱۲ گرم در ۳ نوبت میباشد. باوجودگزارشهای ضد ونقیض درمورد اثر این داروها ، در اشکال خفیف تا متوسط بیماری وموارد عود سریع‌آن، میتوان از آنها استفاده‌کرد(۲).

ب ـ تجویز داروهائی‌که عامل بیماری را از بین میبرند:ازبین این‌نوع داروها وانکومایسین‌خوراکی‌بهترین درمان جهت این بیماری و از بین بردن کلستریدیوم دیفیسایل شناخته شده‌است و

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-12]

مقدار آن ۱۲۵ تا ۵۰۰ میلیگرم ۴ بار در روز بسته به شدت بیماری میباشد. بعلت عدم جذب این‌دارو از روده‌ها غلظت کافی در مدفوع ایجاد میشود .

مدت تجویز این دارو ۱۰ تا ۱۴ روز است و در اغلب بیماران علائم بیماری درطی ۲ تا ۴ روز از بین میرود (۱۰) و بتدریج غلظت توکسین کاهش یافته وعلائم پروکتوسیگموئیدوسکپی بیماری ناپدید میشود.

درمطالعات گسترده ۱۴ تا ۲۰ درصد موارد ، عود بیماری پس‌از بهبود اولیه و قطع درمان گزارش شده است که معمولا به درمان مجدد با وانکومایسین جواب داده‌اند. مواردی ازسومین وحتی چندمین عود پس‌ازدرمان با وانکومایسین دیده شده‌است، دراین قبیل موارد همراه با وانکومایسین از رزین های متصل کننده توکسین‌استفاده میشود(۲). داروی دیگری که باموفقیت‌دردرمان کولیت آنتی‌بیوتیکی استفاده شده است مترونیدازول میباشد که بعلت اثرات بسیارخوب آن روی میکربهای بی‌هوازی ، دراین بیماری نیز از آن نتایج خوبی گرفته شده است . میزان تجویز روزانهٔ آن ۱/۲ تا ۱/۵ گرم در ۳ نوبت بمدت ۷ تا ۱۵ روز است (۱۱) . بعلت جذب سریع این دارو از روده‌ها که منجر به پائین بودن سطح دارو در مدفوع میشود و گزارش یك مورد کولیت در حین مصرف دارو ، هنوز همهٔ صاحبنظران در مورد مترونیدازول اتفاق نظر ندارند(۱۲).

از داروهای دیگر که در درمان این بیماری بطورتجربی‌استفاده شده‌است Bacitracin بمقدار ۲۵۰۰۰واحد ۴بار درروزمیباشد. درموارد شدید بیماری‌که بیمارد‌چارعوارضی‌بصورت مگاکولون توکسیك ویاسوراخ شدن روده شده‌است درمان جراحی‌ضرورت پیدا میکند .

نتیجه :

ازآنچه درمورد این بیماری گفته شد باتوجه به امکانات موجود در مملکت ما میتوان نتیجه گرفت که بهترین راه تشخیص در مواردی که به‌کولیت آنتی‌بیوتیکی مشکوك هستیم انجام رکتو - سیگموئیدسکپی و بیوپسی ازضایعات مشکوك ، قطع درمان‌آنتی‌بیوتیك مربوطه و اضافه کردن قرص مترونیدازول به درمانهای علامتی ونگاهدارنده بیمارمیباشد(وانکومایسین خوراکی‌فعلا در ایران در دسترس‌نمیباشد هرچند دربروشورآمپول‌وانکومایسین، تجویزآن بصورت خوراکی‌نیزدراین بیماری پیشنهادشده‌است). رعایت اصول بهداشتی درمواجهه بانقل و انتقال مدفوع بیماران و ضدعفونی کردن ظروف‌آلوده ، به‌پیشگیری ازسرایت به دیگر بیماران و امکان عودآن درخود بیمار کمك مؤثر مینماید.

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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-12]