مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲۸، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹: ۷۶-۶۲

● **مقاله مروری** کد مقاله: ۰۷

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- اپیدمیولوژی کلستریدیوم دیفیسیل را دریابند
- با پاتوژنز بیماری آشنا شوند
- تشخیص و تظاهرات بالینی عفونت کلستریدیوم دیفیسیل را درک کنند
- به تشخیص آزمایشگاهی آن آگاهی یابند
- نحوه درمان آنرا بشناسند

دکتر فریبرز منصور قناعی ۱*
فرحناز جوکار ۲
دکتر هلیا ولایی برحق ۳

۱- استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، فوق‌تخصص گوارش و کبد
۲- مربی پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۳- پزشک عمومی، پژوهشگر

* **نشانی نویسنده مسؤول:** رشت، خیابان سردار جنگل، بیمارستان رازی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد گیلان
کد پستی: ۴۱۴۴۸-۹۵۶۵۵

تلفن: ۰۱۳۱-۵۵۳۵۱۱۶
نمابر: ۰۱۳۱-۵۵۳۴۹۵۱

نشانی الکترونیکی:
ghanaei@gums.ac.ir
ghanaie@yahoo.com

اپیدمیولوژی، میکروبیولوژی، تظاهرات بالینی، تشخیص و درمان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل

چکیده

کلستریدیوم دیفیسیل علت مهم کولیت ناشی از آنتی بیوتیک می‌باشد. کولونیزاسیون روده از طریق دهانی- مقعدی ایجاد می‌شود و پس از بهم خوردن فلورنرمال روده توسط آنتی بیوتیک‌ها تسریع می‌گردد. این ارگانیسم ایجاد اگزوتوکسین نموده که به سلول‌های اپی‌تلیال روده باند شده و باعث التهاب و اسهال می‌گردد. دانستنی‌های علمی در مورد میکروبیولوژی و اپیدمیولوژی این ارگانیسم در حال تغییر می‌باشد.

واژگان کلیدی: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان، کلستریدیوم دیفیسیل

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۷/۳۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۱/۴

Archive of SID
www.SID.ir

اپیدمیولوژی

در سال ۱۹۷۸ کلستریدیوم دیفیسیل به عنوان ارگانیزم ایجادکننده اسهال و التهاب روده بزرگ پس از مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها تشخیص داده شد که در آن زمان بیشتر با آنتی‌بیوتیک کلیندامایسین گزارش گردید. هم چنین مصرف بالای پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها نیز به عنوان یک علت مهم ایجاد این بیماری گزارش گردید بین سال‌های ۱۹۸۹ و ۱۹۹۲ مواردی از کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به کلیندامایسین (سوش J) در ۴ بیمارستان آمریکا گزارش گردید. استفاده از کلیندامایسین به عنوان عامل خطر ویژه در ایجاد این سوش گزارش شد. از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ عفونت کلستریدیوم دیفیسیل بیشتر، شدیدتر و بسیار مقاوم‌تر نسبت به درمان در مقایسه با قبل مشاهده شد. این مشاهده در شمال آمریکا و اروپا روی سوش جدید BI، NAP1 یا ریبوتایپ ۰۲۷ انجام شد. این گونه از سایر گونه‌ها بسیار مهاجم‌تر بود و در مقایسه با سایر گونه‌ها قابلیت بیشتری در تولید توکسین داشت. در بین بیماران بستری در بیمارستان، انسیدانس اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل از ۳ تا ۱۲ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۲-۱۹۹۱ به ۲۵ تا ۴۳ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۴-۲۰۰۳ رسید. در سال ۲۰۰۵ عفونت کلستریدیوم دیفیسیل ناشی از ریبوتایپ ۰۷۸ در هلند پدیدار شد. بیماران با بیماری ناشی از این تایپ شدت مشابهی با بیماری ناشی از تایپ ۰۲۷ داشتند. اگر چه تایپ ۰۷۸، جمعیت جوان را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد.

عفونت بیمارستانی: در دهه ۲۰۰۰ افزایش تعجب‌آوری در بروز، شدت و میزان عفونت دیده شد. برای مثال میزان اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل در ایالات متحده از ۳۱ نفر به ۶۱ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بین سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۳ رسید که در بیماران ۶۵ سال به بالا دیده شد.۲۰ تا ۵۰ درصد از بالغین بستری در بیمارستان ناقل کلستریدیوم دیفیسیل می‌گردند. (میزان ناقلین در بین بالغین سالم در حدود ۳ درصد است). در حدود ۲۰ درصد از بیماران با کشت مدفوع منفی در دوران بستری در بیمارستان به عفونت مبتلا می‌شوند. کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند بر روی هر سطحی شامل دست‌ها، لباس‌ها و روی گوشی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی رشد کند. عفونت همچنین می‌تواند به راحتی در بین هم اتاقی‌های بیمارستان انتقال پیدا کند. در مواجهه جدید با عفونت، اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل بسیار بیشتر از بیمارانی است که کولونیزاسیون قبلی با کلستریدیوم دیفیسیل داشته‌اند و اکنون بدون علامت می‌باشند (۲۲ درصد در مقایسه با ۱ درصد) [۱].

عوامل خطر

استفاده از آنتی‌بیوتیک عمده‌ترین عامل خطر شناخته شده برای اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل است. سایر عوامل خطر اثبات شده شامل، بستری شدن در بیمارستان، سن بالا و بیماری شدید است. عوامل خطر احتمالی شامل مهار کردن اسید معده، تغذیه روده‌ای، جراحی گوارشی، شیمی درمانی و پیوند سلول‌های بنیادی است. اگر چه اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند بدون وجود هیچ عامل خطری نیز اتفاق بیفتد [۲].

آنتی‌بیوتیک‌ها: دو نقش عمده برای آنتی‌بیوتیک‌ها در پاتوژنز کلستریدیوم دیفیسیل توصیف شده است اول اینکه آنتی‌بیوتیک‌ها فلور نرمال روده را از بین می‌برند و شرایط را برای مخفی شدن کلستریدیوم دیفیسیل و ایجاد توکسین‌های آن فراهم می‌کنند، ثانیاً به نظر می‌رسد افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی کلستریدیوم دیفیسیل به کلیندامایسین و فلوروکینولون‌ها نقش مهمی در افزایش ویرولانس آن داشته باشد. آنتی‌بیوتیک‌هایی که نقش عمده‌ای در مستعد کردن میزبان به اسهال مرتبط به کلستریدیوم دیفیسیل دارند شامل فلوروکینولون‌ها، کلیندامایسین، طیف وسیعی از پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها هستند (جدول۱). هر آنتی‌بیوتیکی حتی مترونیدازول و وانکومایسین که در درمان کلستریدیوم دیفیسیل نقش دارند می‌توانند ایجاد کولیت وابسته به آنتی‌بیوتیک نمایند. استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها، استفاده از چندین آنتی‌بیوتیک و افزایش دوره درمان با آنتی‌بیوتیک از عواملی هستند که شیوع اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل را افزایش می‌دهند [۲].

سن بالا: به نظر می‌رسد سن بالا با افزایش شدت اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل رابطه دارد. در سال ۲۰۰۲ میزان اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل بر اساس شیوع در کبک کانادا در میان افراد بالای ۶۵ سال ۱۰ برابر بیشتر از بالغین جوان بود.

علت این ارتباط نامشخص و شاید چند عاملی باشد. فاکتورهای مربوط به میزبان شامل پاسخ ایمنی به عفونت کلستریدیوم دیفیسیل نقش مهمی دارد و سن بالا یک همراه با موربیتدیته است [۳].

Archive of SID

www.SID.ir

میکروبیولوژی

کلستریدیوم دیفیسیل یک باسیل غیر هوازی گرم مثبت، اسپوردار، تولیدکننده توکسین است که اولین بار در سال ۱۹۳۵ کشف شد و به این دلیل اینکه به سختی ایزوله می‌شد و به سختی روی محیطهای آزمایشگاهی رشد می‌کرد کلستریدیوم دیفیسیل نامیده شد.

کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند به صورت اسپور و وژتاتیو وجود داشته باشد و در خارج از کولون نیز، این باسیل به صورت اسپور وجود دارد. اسپورها در مقابل حرارت، اسید و آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم اندو در کولون به فرم وژتاتیو تبدیل و به شکل تولیدکننده توکسین در می‌آیند کلستریدیوم دیفیسیل جزء فلور روده در نوزادان سالم به حساب می‌آیند. نقش پاتولوژیک کلستریدیوم اولین بار در سال ۱۹۷۰ مشخص شد هنگامیکه توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در مدفوع بیماران با کولیت پسودوممبران در ارتباط با آنتی‌بیوتیک کشف شد. این ارگانیسم تازه در آن زمان به عنوان عامل کولیت پسودوممبران و اسهال و کولیت در بیمارانی که در معرض آنتی‌بیوتیک بودند شناخته شد [۳].

توکسین‌ها: کلستریدیوم دیفیسیل با ایجاد دو اگزوتوکسین موجب کولیت و اسهال می‌شود: توکسین A (انتروتوکسین) و توکسین B (سایتوتوکسین). برای توکسین A، گیرنده کربوهیدرات برای تسهیل کردن ورود داخل سلولی است. همچنین این توکسین‌ها باعث تخریب اتصالات بین سلولی می‌شوند در مطالعات انسانی (invivo) میزان سطوح توکسین‌ها در مدفوع با شدت بیماری مرتبط است توکسین A موجب التهاب می‌شود که این التهاب منجر به ترشح مایعات روده‌ای، آسیب مخاطی و التهاب می‌شود. مدیاتورهایی که در چرخه نقش دارند شامل متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، ماده P (Substance P)، فاکتورهای نکروز دهنده تومور (TNF) و اینترکولین ۱ و ۶ و ۸ هستند. توکسین A به‌طور مستقیم نوتروفیل‌ها را فعال می‌کند، هم توکسین A و هم توکسین B فاکتورهای کموتاکسیک نوتروفیل‌ها را برای لوکانیزه شدن در غشاهای کاذب و لایه‌های مخاطی زیرین روده‌ای تولید می‌کنند.

توکسین B تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از توکسین نوع A در آسیب مخاط کولونی نقش دارد. در نتیجه گونه‌هایی که فاقد توکسین نوع A هستند می‌توانند از نظر ویرولانس مشابه گونه‌هایی باشند که هر دو نوع توکسین را دارند. تعداد کمی از گونه‌های کلستریدیوم دیفیسیل توکسین تولید نمی‌کنند این گونه‌ها می‌توانند در دستگاه گوارش کولونیزه شده و جزء فلور نرمال شوند و پاتولوژیک نیستند [۳].

پاتوفیزیولوژی

پاتوژن و عوامل میزبان نقش مهمی را در اپیدمیولوژی کلستریدیوم دیفیسیل بازی می‌کنند. عوامل میزبان شامل تولید آنتی‌بادی بر علیه توکسین A، سطح اینترلوکین-۸ و رسپتورهای روده‌ای توکسین می‌باشد. تولید آنتی‌بادی بهترین فاکتور توصیف‌کننده در پاتوژنز کلستریدیوم دیفیسیل است. ناقلین بدون علامت، سطح بالاتری از آنتی‌بادی IgG علیه توکسین A در مقایسه با بیمارانی که علایم کلینیکی عفونت کلستریدیوم دیفیسیل را نشان داده‌اند، دارند. در یک مطالعه آینده‌نگر از ۲۷۱ بیمار بستری شده در بیمارستان، در مقایسه با افرادی که آنتی‌بادی علیه توکسین A در آنها قابل ارزیابی بود، بیمارانی که سطح پایین و یا غیر قابل ارزیابی از آنتی‌بادی علیه توکسین A کلستریدیوم دیفیسیل داشتند، به طور مشخص بسیار بیشتر مبتلا به اسهال می‌شدند کولونیزاسیون با گونه‌ها و انواع غیرتوکسیک کلستریدیوم دیفیسیل موجب محافظت می‌شود. این بررسی پیشنهاد می‌کند که کولونیزاسیون اولیه یک حالت مخفی را در دیوارهٔ رودهٔ بزرگ ایجاد می‌کند که می‌تواند در برابر عفونت شدید یا نوع جدید کلستریدیوم دیفیسیل از فرد محافظت کند. بالا رفتن اینترلوکین-۸ با پاسخ ایمنی هومورال به توکسین A کلستریدیوم دیفیسیل در ارتباط است و احتمالا در اسهال مربوط به کلستریدیوم دیفیسیل بالا می‌رود [۴].

پاتوژنز اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

درمان آنتی‌بیوتیکی
↓
از بین رفتن فلور نرمال روده‌ای
↓
مواجهه با کلستریدیوم دیفیسیل و کولونیزاسیون
↓
تولید توکسین A (انتروتوکسین) و توکسین B (سایتوتوکسین)
↓
آسیب مخاطی و التهاب

تظاهرات بالینی و تشخیص عفونت کلستریدیوم دیفیسیل

دیفیسیل: اگر چه این عفونت می‌تواند از فرم بدون علامت و به صورت ناقل تا فرم اسهال شدید و فولمینانت و به صورت مگاکولون توکسیک تظاهر نماید ولی شاه علامت آن اسهال آبکی می‌باشد. (جدول ۲) اساس این طیف گسترده از علایم نامشخص است اما می‌تواند با فاکتورهای مختلف فرد مبتلا و مشخصات ارگانیزم

Archive of SID
www.SID.ir

کلستریدیوم مرتبط باشد [۵].

فرم ناقل: در حدود ۲۰٪ افراد بالغ بستری در بیمارستان ناقل کلستریدیوم دیفیسیل هستند که در مراکز با بستری طولانی تا ۵۰٪ افزایش می‌یابد. اگر چه این افراد بدون علامت هستند ولی ارگانیزم را دفع کرده و عامل مهمی برای آلودگی محیط محسوب می‌شوند. پاسخ ایمنی میزبان ممکن است در ایجاد فرم ناقل نقش داشته باشد. اطلاعات در مورد درمان افراد ناقل محدود بوده و درمان روتین این افراد توصیه نمی‌شود.

اسهال و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل: تظاهرات این گروه شامل اسهال آبکی ۱۰ تا ۱۵ بار در روز، همراه با دردهای کرامپی قسمت پایین شکم، تب خفیف و لوکوسیتوز می‌باشد. این علایم معمولاً در حضور تجویز آنتی‌بیوتیک رخ می‌دهد و ممکن است در طی مصرف آنتی‌بیوتیک یا ۵–۱۰ روز پس از مصرف آن رخ دهد. علایم به صورت ناشایع ممکن است ۱۰ هفته پس از قطع آنتی‌بیوتیک شروع شود.

فلوروکینولون‌ها، کلیندامایسین، سفالوسپورین‌ها و پنی‌سیلین بیشتر ایجاد کلستریدیوم دیفیسیل می‌نمایند ولی همه آنتی‌بیوتیک‌ها حتی مترونیدازول و وانکومایسین نیز می‌توانند آن را ایجاد نمایند. (جدول ۱)

معاینه بالینی شامل تندرنس قسمت تحتانی شکم می‌باشد. توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در مدفوع وجود دارد. یافته‌های سیگموئیدوسکوپی یا کولونوسکوپی می‌تواند طیفی از علایم شامل اریتم خفیف مخاطی و شکنندگی عروقی تا کولیت پسودوممبرانوس باشد. لوکوسیتوز غیر قابل توجیه می‌تواند در بیماران بستری حتی در موارد عدم حضور اسهال رخ دهد. [۷ و۶]

کولیت پسودوممبرانوس

در این حالت بیماران با اسهال و التهاب شدید کولون در کولونوسکوپی تظاهر نموده و وجود پسودوممبران در کولونوسکوپی برای تشخیص کلستریدیوم دیفیسیل کفایت می‌نماید. این یافته‌ها شامل زخم‌های سطحی مخاطی است که باعث دفع پروتئین، موکوس و سلول‌های التهابی می‌شوند. پسودوممبران‌ها به صورت پلاک‌های برآمده زرد یا سفید است که تا قطر ۲ سانتی‌متر در مخاط کولورکتال دیده می‌شود. همچنین ادم، اریتم و شکنندگی مخاطی نیز همراه با پسودوممبران می‌تواند دیده شود [۷].

عود یا عفونت مجدد

عود یا عفونت مجدد در ۲۵–۱۰٪ بیماران درمان شده کلستریدیوم دیفیسیل رخ می‌دهد و این بیماران ممکن است حملات متعدد عود را تجربه نمایند. تظاهرات بالینی این حملات ممکن است مشابه حملات قبلی و یا شدیدتر از آن باشد. در بیماران با عود علایم پس از درمان کلستریدیوم دیفیسیل باید به IBS پس از عفونت هم فکر نمود [۸].

کولیت فولمینانت

تظاهرات بالینی این فرم از کلستریدیوم دیفیسیل با دردهای شدید تحتانی شکم و یا دردهای منتشره شکم، اسهال، دیستانسیون شکمی، تب، هیپوولمی، اسیدوزلاکتیک و لوکوسیتوز واضح تا ۴۰/۰۰۰ گلبول سفید در میکرولیتر و حتی بالاتر همراه است. سایر عوارض کولیت فولمینانت شامل توکسیک مگاکولون و پرفوراسیون روده می‌باشد. تشخیص بالینی توکسیک مگاکولون بر اساس یافته‌های بالینی دیلاتاسیون کولون (بالای ۷ سانتی‌متر در گشادترین دیامتر خود) همراه با علایم شدید سیستمیک می‌باشد. عکس ساده شکم ممکن است دیلاتاسیون روده باریک، سطح مایع– هوا (مشابه انسداد روده و یا ایسکمی)، علامت اثر انگشت (Tumb Printing) و ایجاد برآمدگی در دیواره روده (Scalloping) به دلیل ورم ساب موکوزال را نشان دهد [۸].

مگاکولون توکسیک

پرفوراسیون روده با علایمی شامل سفتی دیواره شکم، گاردینگ غیر ارادی، کاهش صداهای روده‌ای، تندرنس ریباند و تندرنس موضعی شدید در قسمت تحتانی راست یا چپ شکم تظاهر می‌نماید در عکس ساده شکم ممکن است هوای آزاد داخل شکم دیده شود. تشخیص و درمان به موقع کلستریدیوم دیفیسیل در زمینه فرم فولمینانت از اهمیت خاصی برخوردار است. سیگموئیدوسکوپی بر بالین بیمار برای یافتن پسودوممبران ممکن است انجام شود در این مورد برای جلوگیری از پرفوراسیون روده باید کمترین میزان هوا را به داخل روده وارد نمود. در ضمن انجام مشاوره جراحی برای آمادگی جهت کولکتومی ضرورت دارد [۹].

Archive of SID

www.SID.ir

تشخیص آزمایشگاهی کلستریدیوم دیفیسیل

اغلب آزمایشگاه‌ها از تست ارزیابی مستقیم مدفوع جهت توکسین استفاده می‌کنند.

ارزیابی مستقیم توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در مدفوع:

۱- Cytotoxicity Assay: ارزیابی سیتوتوکسی سیتی که به آن ارزیابی کشت بافتی نیز می‌گویند تست گلد استاندارد جهت تشخیص کلستریدیوم دیفیسیل می‌باشد. این تست با اضافه کردن مدفوع آماده (مدفوع رقیق شده، بافر شده و فیلتر شده) به یک لایه کشت سلولی انجام می‌گیرد در صورت وجود توکسین کلستریدیوم دیفیسیل (نوع A یا B) این سلول‌ها اثر سیتوپاتیک خود را به صورت حضور فیبروبلاست‌ها در کشت سلولی نشان می‌دهند. به دلیل کافی بودن تعداد کمی از مولکول‌های توکسین جهت مثبت شدن این تست (حتی مقدار ۱۰ پیکوگرم از توکسین B) این تست از حساسیت بالای ۹۴ تا ۱۰۰٪ برخوردار است [۸]

۲- Enzyme Immune Assay: آنزیم ایمیون آسی (EIA) نیز نشان‌دهنده مستقیم توکسین کلستریدیوم دیفیسیل می‌باشد. در دسترس بودن کیت‌های تجاری برای این منظور می‌تواند توکسین A را به تنهایی و یا A و B را نشان دهد. ولی می‌بایست EIA، برای یافتن هر دو توکسین A و B استفاده گردد چون ممکن است در بعضی از سوش‌های کلستریدیوم دیفیسیل موتاسیون در توکسین A رخ داده و یا بعضی از سوش‌ها فقط توکسین B ترشح کنند. EIA تست ترجیحی تشخیصی در بسیاری از آزمایشگاه‌های بالینی جهت کلستریدیوم دیفیسیل می‌باشد. چون از تکنیک ساده‌تری برخوردار بوده و جواب آزمایش ظرف ۲۴ ساعت آماده می‌شود. اگرچه این تست از ویژگی خوبی تا ۹۹٪ برخوردار بوده ولی حساسیت آن متفاوت و از ۶۰ تا ۹۵٪ می‌باشد. حضور ۱۰۰- ۱۰۰۰ پیکوگرم از توکسین جهت مثبت شدن این تست ضروری می‌باشد.

انجام تست Tissue Culture assay در صورت منفی بودن تست EIA و شک بالینی به کلستریدیوم دیفیسیل حساسیت آن را بالا خواهد برد [۸ و۱۰].

روش ارزیابی یافتن ارگانیزم: مشکل عمده این روش آن است که تا ۳۰٪ بیماران بستری بدون داشتن علایم بالینی، ارگانیزم را در روده خود دارند. ولی بعضی از آزمایشگاه‌ها از روش‌های زیر برای یافتن مستقیم ارگانیزم در کنار تست‌های سیتوتوکسین بهره می‌گیرند.

الف- کشت غیر هوازی: استفاده از کشت غیرهوازی برای کلستریدیوم دیفیسیل غیر معمول بوده زیرا اگرچه تست حساسی است ولی نیاز به ۳ روز زمان دارد. همچنین این کشت نمی‌تواند فرم‌های تولیدکننده توکسین را از فرم‌های بدون توکسین کلستریدیوم دیفیسیل جدا نماید. بعضی آزمایشگاه‌ها از نمونه جدا شده از کشت غیر هوازی جهت انجام EIA استفاده می‌نمایند و به این طریق حساسیت تست EIA را بالا می‌برند ولی انجام کشت غیر هوازی روش روتین در آزمایشگاه‌های بالینی جهت کلستریدیوم دیفیسیل نمی‌باشد.

ب- Real Time PCR: PCR که در آن پری مرهای توکسین B استفاده می‌شود یک روش قابل استفاده جهت یافتن کلستریدیوم دیفیسیل می‌باشد.

Common Antigen Testing: در این تست آنتی‌ژن GDH (گلوتامات دی هیدروژناز آنتی‌ژن) که توسط تمام کلستریدیوم دیفیسیل‌ها تولید می‌گردد جدا می‌شود در بعضی آزمایشگاه‌ها این تست به عنوان تست غربالگری کلستریدیوم دیفیسیل در مدفوع به کار می‌رود و در صورت مثبت بودن تست‌های سیتوتوکسین انجام می‌گردد. [۹، ۱۰ و ۱۱]

کولونوسکوپی: انجام کولونوسکوپی می‌تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی مناسب برای کلستریدیوم دیفیسیل در موارد زیر انجام می‌شود:

الف- در موارد شک بالینی بالا برای عفونت کلستریدیوم دیفیسیل با تست‌های آزمایشگاهی منفی

ب- قبل از انجام تست‌های آزمایشگاهی جهت یافتن عفونت

ج- عدم پاسخ کلستریدیوم دیفیسیل به درمان آنتی‌بیوتیکی

د- وجود تظاهرات آتیپیک به صورت ایلئوس و اسهال خفیف

کولونوسکوپی برای موارد با علایم بالینی کلاسیک و تست‌های مثبت توکسین توصیه نمی‌شود [۱۰ و ۱۱].

درمان

درمان اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، شامل درمان اولیه، درمان عود و درمان فرم شدید بیماری می‌گردد.

اصول درمان: مهم‌ترین مرحله در درمان اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل قطع آنتی‌بیوتیک مسبب آن می‌باشد ولی اگر به دلیل شدت عفونت اولیه بیمار، قطع آن امکان‌پذیر نباشد باید از

Archive of SID
www.SID.ir

آنتی‌بیوتیک‌هایی که کمتر شانس اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل دارند مثل آمینوگلیکوزیدها، سولفانامیدها، ماکرولیدها، وانکومایسین و یا تتراسیکلین استفاده کرد.

نکته مهم دیگر در این بیماران عدم انتقال عفونت به سایر بیماران می‌باشد. پزشکان و پرسنل در تماس با این بیماران باید قبل و پس از تماس دست‌های خود را با آب و صابون و محتویات حاوی الکل شستشو دهند.

به طور معمول از داروهای کند کننده حرکات روده مانند لوپرامید و اوپیات‌ها استفاده نشود. درمان‌های حمایتی شامل کنترل آب و الکترولیت از اهمیت به سزایی برخوردار است در صورت تحمل، مصرف دهانی غذا مجاز است، مگر آنکه اقدام جراحی مدنظر باشد [۱۲].

اندیکاسیون‌های درمان: در بیمارانی که شدت علایم آنها بیشتر از فرم خفیف بوده مثلاً دچار اسهال، درد شکم، تهوع و استفراغ باشند و بررسی‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده کلستریدیوم دیفیسیل باشد، باید درمان آنتی‌بیوتیکی شروع شود. درمان بیماران بدون علامتی که تست‌های توکسین کلستریدیوم دیفیسیل مثبت دارند جایی ندارد و نباید انجام شود.

درمان اولیه برای فرم‌های غیر شدید بیماری: درمان استاندارد برای اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل شامل مصرف خوراکی مترونیدازول یا وانکومایسین می‌باشد. در این مورد مترونیدازول به دلیل ارزان بودن، به وانکومایسین ارجح است. محدودیت‌های مصرف مترونیدازول شامل پریفرال نوروپاتی، تهوع، استفراغ و طعم فلزی دهان می‌باشد.

با این وجود مترونیدازول خوراکی هنوز درمان اولیه در فرم‌های غیر شدید کلستریدیوم دیفیسیل می‌باشد.

دوز مصرفی آنتی‌بیوتیک: دوز پیشنهادی مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز و یا ۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز می‌باشد. همچنین فرم داخل وریدی مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم هر هشت ساعت نیز کاربرد دارد، زیرا غلظت مدفوعی دارو به دلیل ترشح صفراوی آن در حد درمانی قابل قبول می‌باشد [۱۲].

در صورت مصرف وانکومایسین، دوز آن ۱۲۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز می‌باشد وانکومایسین خوراکی جذب سیستمیک نداشته و با غلظت بالا در کولون اثر می‌نماید. فرم داخل وریدی وانکومایسین در درمان کلستریدیوم دیفیسیل اثری نداشته و جایگاهی در درمان ندارد [۱۲].

طول درمان: در فرم‌های غیر شدید کلستریدیوم دیفیسیل طول درمان استاندارد ۱۰-۱۴ روز می‌باشد. در بیمارانی که لازم است مصرف آنتی‌بیوتیک‌های ایجادکننده اسهال برای مدت طولانی‌تری ادامه یابد درمان باید تا یک هفته پس از قطع این داروها ادامه یابد. تکرار بررسی توکسین مدفوع در طول درمان جایگاهی ندارد چون تا ۶ هفته پس از پایان درمان احتمال وجودتوکسین در مدفوع حدود ۵۰٪ از بیماران وجود دارد.

عود غیر شدید: عود عبارت است از بهبودی کامل علایم بیمار پس از اسهال ناشی از آنتی‌بیوتیک با درمان و سپس برگشت اسهال و یا سایر علایم پس از قطع درمان. البته این حالت از فرمی که اسهال بیمار با درمان کلستریدیوم دیفیسیل ادامه می‌یابد جدا است. همچنین تشخیص افتراقی عود از عفونت مجدد که در بعضی از مطالعات تا ۵۰٪ موارد عود را شامل می‌شود از اهمیت به سزایی برخوردار است. در ۲۵-۱۰٪ موارد درمان شده با مترونیدازول یا وانکومایسین عود رخ می‌دهد. اگرچه عود می‌تواند دو تا سه ماه بعد از درمان نیز رخ دهد اما در اغلب موارد رخداد آن یک تا دو هفته پس از قطع درمان می‌باشد عود اغلب در فرم‌های خفیف بیماری رخ می‌دهد.

ریسک فاکتورهای عود شامل: مصرف طولانی آنتی‌بیوتیک، بستری طولانی در بیمارستان، سن بالای ۶۵ سال، وجود دیورتیکولوز و وجود بیماری زمینه‌ای مهم می‌باشد. بیماران با یک بار عود کلستریدیوم دیفیسیل، ۵۰-۶۵٪ شانس عود مجدد را دارند [۶].

درمان عود اول: در این موارد باید اسهال ناشی از سایر ارگانیزم‌ها را رد نمود چون وجود توکسین مدفوع در عود نمی‌تواند نشانه عود بیماری باشد. در این موارد کولونوسکوپی برای رد سایر علل توصیه می‌شود در این مورد ارتباطی بین نوع درمان اولیه و ایجاد عود وجود ندارد.

بیماران با فرم خفیف علایم ممکن است فقط به صورت حمایتی و بدون مصرف آنتی‌بیوتیک، درمان علامتی شوند. در صورت طولانی شدن علایم، سن بالای بیمار یا وجود بیماری‌های زمینه‌ای، بیمار باید با مترونیدازول درمان شود استفاده از وانکومایسن در درمان اولین عود و در فرم خیلی شدید عود توصیه می‌شود [۹].

درمان عودهای بعدی: بیماران با اولین عود شانس عودهای بعدی پس از قطع آنتی‌بیوتیک را دارند. در این موارد نیز باید به دنبال علل دیگر ایجادکننده اسهال بود. در این موارد نیز بررسی توکسین در مدفوع برای عود ارزشی ندارد چرا که توکسین در مدفوع ناقلین بدون علامت نیز دیده می‌شود.

مطالعه دقیقی در بیماران با عود مکرر وجود ندارد ولی این بیماران از روش کم کردن تدریجی دوز آنتی‌بیوتیک (Tapering Dose) و یا درمان نگهدارنده یا بدون مصرف پروبیوتیک‌ها سود می‌برند.

در تعداد کمی از مطالعات با تعداد کم نمونه درمان متوالی

Archive of SID

www.SID.ir

(sequential) با وانکومایسن و سپس ریفاکسیمین در عودهای اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل موثر بوده است [۱۲].

فرم شدید بیماری: در بعضی از بیماران با فرم حاد کلستریدیوم دیفیسیل ممکن است علایم سیستمیکی وجود داشته باشند به نحوی که بیماران نیاز به بستری در ICU و یا حتی نیاز به جراحی اورژانس پیدا کنند این فرمهای شدید معمولاً در اولین تظاهر کلستریدیوم دیفیسیل دیده می‌شود تا در فرمهای عود آن.

تعاریف متعددی از فرم شدید کلستریدیوم دیفیسیل وجود دارد و تعریف مشخصی برای آن در مطالعات یافت نمی‌شود ولی معمولاً افزایش WBC بالای ۲۰ هزار و افزایش سرم کراتنین به عنوان یک مارکر مهم در نظر گرفته شده است. در مطالعه دیگر تعریف فرم شدید شامل WBC بیشتر یا مساوی ۲۰ هزار، ۱۰ بار یا بیشتر اجابت مزاج در ۲۴ ساعت و یا درد شکم شدید ذکرگردیده است [۱۲].

درمان فرم شدید: بیماران با فرم شدید اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل بر اساس ارزیابی بالینی، نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی، درمان حمایتی و مانیتورینگ ویژه دارند. جراحی می‌بایست در فرمهای عدم پاسخ به درمان‌های حمایتی و پیشرفت بیماری مدنظر قرار گیرد. در بیماران با دیستانسیون شکمی و کاهش اسهال باید به فکر مگاکولون توکسیک بود.

مصرف آنتی‌بیوتیک: در فرمهای شدید و مقاوم به درمان، وانکومایسین خوراکی درمان ارجح می‌باشد. ولی مترونیدازول ارزان‌تر و در دسترس‌تر می‌باشد. مطالعات اخیر مصرف وانکومایسین خوراکی را بر مترونیدازول در فرمهای شدید ارجح دانسته‌اند. در فرمهای شدید بیماری همراه با ایلئوس که حرکت آنتی‌بیوتیک از معده به روده کند می‌شود مصرف داخل وریدی مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم هر هشت ساعت توصیه می‌شود.

در فرمهایی که بیمار قادر به مصرف خوراکی نباشد مصرف انمای وانکومایسین نیز موثر بوده است. در فرمهای خیلی شدید بیماری می‌توان هم از وانکومایسین خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز به همراه مترونیدازول داخل وریدی ۵۰۰ میلی‌گرم هر هشت ساعت استفاده نمود.

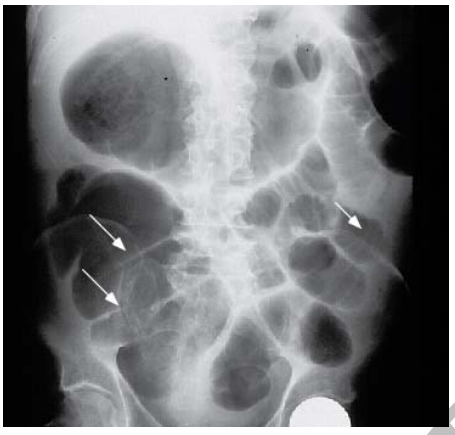
جراحی کولکتومی در فرمهایی از اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل با ایلئوس ناشی از توکسیک مگاکولون، پرفوراسیون روده و یا ایلئوس نزدیک به پرفوراسیون، کولیت نگروزه و یا فرم شدید سپسیس توصیه می‌شود [۱۱ و ۱۲].

پیشگیری از عفونت کلستریدیوم دیفیسیل

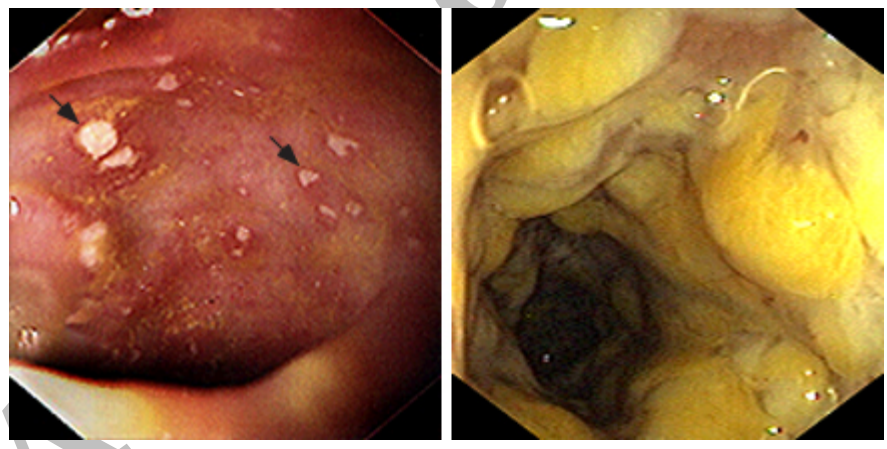
- پیشگیری و کنترل اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل نیازمند توجه دقیق به بهداشت شستشوی دست‌ها و تماس‌های پوستی و پاکسازی محیط دارد.
- استفاده محدود از آنتی‌بیوتیک‌ها موجب کاهش میزان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل می‌گردد. استراتژی مناسب استفاده از آنتی‌بیوتیک باید توسط سیستم مراقبت‌های بهداشتی در مؤسسه‌های به خصوص تعیین شود. در حال حاضر اطلاعات محدودی در مورد استفاده روتین از پروبیوتیک‌ها، درمان ناقلین بدون علامت و واکسیناسیون وجود دارد [۳ و ۱۲].

Archive of SID

www.SID.ir



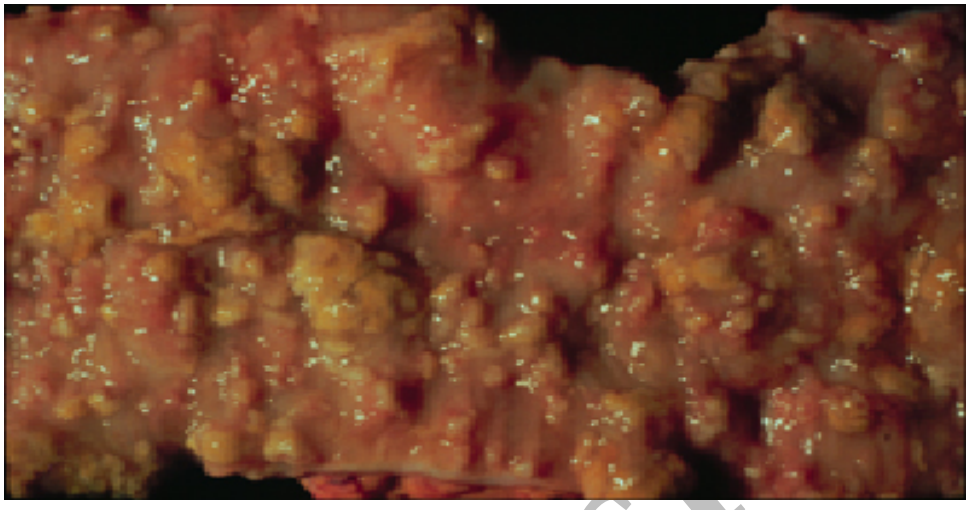
شکل ۱- عکس ساده شکم در بیمار مبتلا به مگاکولون توکسیک ناشی از عفونت کلستریدیوم دیفیسیل. در این شکل، روده بزرگ و باریک به صورت واضح دیلاته بوده، دیلاتاسیون روده باریک در فلش کوتاه در قسمت چپ و پایین شکم نشان داده است و دیلاتاسیون روده بزرگ در قسمت راست و پایین مشاهده می‌گردد.



شکل ۲- نمای آندوسکوپیک پسودوممبران‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل. در عکس سمت چپ پسودوممبران‌های جدا از هم در قسمت بالای عکس دیده می‌شود که توسط بافت مخاط نرمال روده جدا گردیده است. در نمای کولونوسکوپیک سمت راست پسودوممبران زرد رنگ تمام مخاط کولون را پوشانیده است.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۳- نمای ظاهری کولون در بیماران مبتلا به کولیت پسودوممبرانوس ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل. در این نما پلاک‌هایی با قطر ۰/۲ تا ۲ سانتی‌متر برآمده سفید مایل به زرد در کنار مخاط سالم کولون به چشم می‌خورد.

جدول شماره ۱- آنتی‌بیوتیک‌هایی که عامل کلستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن و کولیت هستند

موارد نادر	موارد گهگاهی	موارد شایع
آمینو گلیکوزیدازها	ماکرولیدها	فلوروکینولون‌ها
تتراسایکلین	تری متوپریم	کلیندامایسین
کلرامفنیکل		پنی‌سیلین‌ها
مترونیدازول	سولفانامیدها	سفالوسپورین‌ها
وانکومایسین		

www.SID.ir

جدول شماره ۲- تظاهرات بالینی عفونت کلستریدیوم دیفیسیل				
نوع عفونت	اسهال	علایم دیگر	معاینه بالینی	نتایج سیگموئیدوسکوپی
ناقلین بدون علامت	ندارد	ندارد	طبیعی	طبیعی
اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل همراه با کولیت	• کاهش حرکات روده‌ای • وجود لکوسیت در مدفوع • خون مخفی در مدفوع ممکن است دیده شود • هماتوشزی نادر است	تهوع، بی‌اشتهایی، تب درد عضلانی و دهیدراتاسیون، افزایش لکوسیت با شیفت به چپ	دیستانسیون شکمی، تندرنس	کولیت غیر اختصاصی منتشر یا قطعه‌ای
کولیت پسودوممبرانوس	• اسهال در کولیت پسودوممبرانوس بسیار بیشتر از کولیت بدون غشا کاذب است • وجود لکوسیت در مدفوع • خون مخفی در مدفوع ممکن است دیده شود • هماتوشزی نادر است	تهوع، بی‌اشتهایی، تب درد عضلانی و دهیدراتاسیون، افزایش لکوسیت با شیفت به چپ، علایم ممکن است نسبت به کولیت بدون غشای کاذب بسیار شدیدتر باشد	درد شکمی واضح، دیستانسیون شکمی	چسبندگی پلاک‌های زرد، با دیامتر تا ۲ سانتی‌متر، عدم درگیری رکتوسگموئید در ۱۰٪ موارد، غشای کاذب ممکن است تا قبل از انجام کولونوسکوپی دیده نشود
کولیت فولمینانت	• اسهال ممکن است شدید باشد یا کاهش یابد (به علت ایلئوس پارالیتیک و دیلاته شدن کولون) • مداخلات جراحی مورد نیاز است، جراحی کولکتومی ممکن است برای نجات زندگی فرد مفید باشد.	لتارژی، تب تاکی‌کاردی، درد شکمی، کولون دیلاته، ایلئوس پارالیتیک ممکن است در گرافی شکمی مشاهده شود	ممکن است به صورت شکم حاد تظاهر یابد، علائم تحریک پریتوئن ممکن است نشان‌دهنده پرفوراسیون باشد	کولونوسکوپی و سیگموئیدوسکوپی کنترا اندیکاسیون دارد، پروکتوسکوپی انعطاف‌پذیر با دمیدن مختصر هوا ممکن است تشخیصی باشد.

Archive

www.SID.ir

مراجع

1- Bartlett, JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006; 145:758.

2- McDonald, LC, Killgore, GE, Thompson, A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005; 353:2433.

3- Riggs, MM, Sethi, AK, Zabarsky, TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45:992.

4- Kelly, CP. Immune response to Clostridium difficile infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:1048.

5- Bulusu, M, Narayan, S, Shetler, K, Triadafilopoulos, G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol 2000; 95:3137.

6- Triadafilopoulos, G, Hallstone, AE. Acute abdomen: The first presentation of pseudomembranous colitis. Gastroenterology 1991; 101:685.

7- Limaye, AP, Turgeon, DK, Cookson, BT, Fritsche, TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A(-) B(+) strain of Clostridium difficile. J Clin Microbiol 2000; 38:1696.

8- Lyras, D, O'Connor, JR, Howarth, PM, et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile. Nature 2009; 458:1176.

9- Manabe, YC, Vinetz, JM, Moore, RD, et al. Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. Ann Intern Med 1995; 123:835.

10- Ticehurst, JR, Aird, DZ, Dam, LM, et al. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. J Clin Microbiol 2006; 44:1145.

11- Delmee, M, Van Broeck, J, Simon, A, et al. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile-associated

12- Fenner, L, Widmer, AF, Goy, G, et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of Clostridium difficile. J Clin Microbiol 2008; 46:328.

Archive of SID

www.SID.ir