

Antibiyotik ile Oluşan Kolit ve Psödomembranöz Kolit (Kolonoskopik Bulgular)

Uz.Dr. E.TANKURT, Doç.Dr. N. TÖZÜN, Doç.Dr. C.KALAYCI, Doç.Dr. S.KÜLLÜ,
Dr. M.TEZAL, Prof.Dr.N.B.ULUSOY

M.Ü.Tıp Fakültesi Gastroenteroloji, Patoloji, İç Hastalıkları Bilim Dallar, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı kolonoskopi ile tam kamdan 5'i tipik psödomembranöz kolit özellikleri gösteren 14 antibiyotik ile oluşan kolit vakası incelendi Hastalık öncesi kullanılan ve etyolojiden sorumlu olan başlıca antibiyotikler Unkomuin, klindamisin, ampisilin ve amoksilin idi

Hastaların başvuru semptomları psödomembranöz kolit 4 hastada toplu iğne başı büyüklüğünde aftöz fiberleri ve hiperemi, diğerlerinde de nonspesifik değişiklikler bulundu. Özellikle psödomembranöz kolit vakalarında endoskopik biyopside erozyona uğramış epitel üzerinde fibrinli, irinli eksudadan oluşan psödomembranlar ve çevredeki iltihabi hücre infiltrasyonu tanıyı destekledi

Tedavide hastaların 4'ünde vankomisin 4x125-250 p.o, 4'ünde ornidazol 3x750 mg kullanıldı. Diğer hastalarda sorumlu olan antibiyotiğin kesilmesi ile tablo düzeldi

Anahtar Kelimeler. Antibiyotik, psödomembranöz kolit

Psödomembranöz kolit Ondokuzuncu yüzyılın başından beri bilinen bir klinik tablodur (1). Önceleri genellikle ameliyat sonrası görülen ve hastane enfeksiyonu şeklinde gelişen bu hastalık, 1950li yıllarda olguların çoğunda staphylococcus aureus izole edilmesi nedeniyle "postoperatif kolit" yada "stafilokokal enterokolit" diye isimlendirilmiştir (2,3).

1970'den sonra kolonopkopinin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte hastalığın özellikleri hakkında daha geniş bilgi elde edilmeye başlanmıştır. 1973 yılı başlarında hastalığın, özellikle klindamisin ve linkomisin kullanımından sonra geliştiği vurgulanmış

Geliş Tarihi: 2.6.1990

Kabul Tarihi: 4.8.1990

Yazışma Adresi: Dr. Ethem TANKURT

Marmara Üniversitesi Hastanesi
Ahtunizade 81190 İSTANBUL

SUMMARY

ANTIBIOTIC ASSOCIATED COLITIS AND PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS (COLONOSCOPIC FINDINGS)

The incidence of antibiotic associated colitis and pseudomembranous colitis has increased over the last decade, due to extensive use of antibiotics.

In this report 14 cases (8 female and 6 male) of antibiotic associated colitis and pseudomembranous colitis diagnosed at the gastroenterology department of Marmara U. Medical Faculty were retrospectively evaluated.

Antibiotics responsible for the disease were Uncomycin clindamycin, ampisillin and amoxycillin. Presenting features of the patients were watery diarrhea (sometimes associated with blood and/or mucus) fever and abdominal pain. The interval between antibiotic use and the onset of symptoms was 2-20 days with a mean of 7.9 days. Colonoscopic examination disclosed pseudomembranous colitis in 5 patients aftous ulcers and hyperemia in 4, nonspecific changes in the remainder. Endoscopic biopsy confirmed the diagnosis particularly in pseudomembranous colitis cases and showed fibrinous exudative membranes on eroded epithelium with surrounding inflammatory cell infiltrates.

Four patients received vancomycin 125-250 p.o.q.id; 4 patients were treated with ornidazole 750 mg. Lid and symptoms resolved after withdrawal of the offending drug in the remainder.

Keywords: Antibiotic, pseudomembranous colitis

ve bazı hastanelerde bu antibiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak gelişen psödomembranöz kolit salgınları bildirilmiştir (3). 1978 yılında Bartlett ve arkadaşlarının hastalığın etyolojisinde toksin oluşturan klostridyaların yer aldığını göstermesinden sonra yapılan çok sayıda

çalışmada hastalığın bugün bilinen başlıca etkeni olan Clostridium difficile ve onun toksini izole edilmiştir (4).

Antibiyotiğe bağlı kolit (ABK) ve psödomembranöz kolit (PMK) tanısında bugün için en önemli yöntem kolonoskopik incelemedir. Bu inceleme sırasında hastalığa özgü, tipik mukozal plakların görülmesi tanı koydurucudur. Ayrıca eritem, ödem, aftöz ülser ve kanamalar görülebilir (1).

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında 1986-1989 yılları arasında antibiyotik ile oluşan kolit nedeni ile kolonoskopik inceleme yapılan 14 hastanın bulguları değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Marmara Ü. İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalında 1986-1989 yılları arasında yapılan 909 kolonoskopik incelemede 14 antibiyotik koliti vakasına rastlandı. (Rastlanma sıklığı %1.5). Hastaların 8'i kadın 6'sı erkek yaş ortalaması 54.3'tü (20-85). Antibiyotik kolitinden sorumlu ajanlar Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Antibiyotik kullanma süresi 5-10 gün arasında değişmekteydi. İlacın kullanımı ile belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre 2-20 gün (oil. 7.9) İdi.

Vakaların tümünde İshal mevcuttu. Diyarenin özelliği 4 hastada kanlı ve mukuslu idi. Yine hastaların 12'sinde karın ağrısı, 6 vakada ateş, 3 vakada aşırı sıvı kaybına bağlı dehidratasyon mevcuttu (Tablo 2).

Klinik seyir açısından vakaların 4'ü ağır, diğerleri hafif ve orta seyirli gruba girmektedir. Hastaların hiç birinde gaitada patojen bakteri üremedi, parazit ve amip görülmedi. Vakaların tümüne Olympus CL İT İO L flexible kolonoskop ile inceleme yapıldı ve çok sayıda biyopsi örneği alındı.

BULGULAR

Beş hastada kolonoskopik incelemede kirli-sarı renkte mukozadan hafifçe kabarık tipik psödomembranlar görüldü. Bu membranlar biyopsi forsepsi ile kaldırıldığında kanama olmaktadır. Ek olarak membranöz lezyonların dışında kalan mukoza da hiperemik ve frajildi. Yer yer kanamalı alanlar gözlenmekteydi. Dört vakada aftöz görünümde toplu iğne başı büyüklüğünde ülserler bulundu. Bu vakalarda da kolon mukozasının hiperemik ve frajil olduğu dikkati çekti. Geriye kalan beş olguda ödem hiperemik ve konjestiyon şeklinde nonspesifik

bulgular saptandı (Şekil 1,2,3). Psödomembranöz kolit vakalarında histopatolojik incelemede lamina propria da ödem, konjestiyon ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonu, lokal hemoraji ve erods olmuş epitel üzerinde yer yer irinli, fibrinli eksudadan oluşan bir örtü görüldü (Şekil 4). Diğer vakalarda akut iltihabi kolit, lenfopiazmositer hücre infiltrasyonu ya da ödemli kolon mukozası bulgularına rastlandı. Kolonos-

Tablo 1. Vakalarımızda Antibiyotik Kolitinden Sorumlu Ajanlar

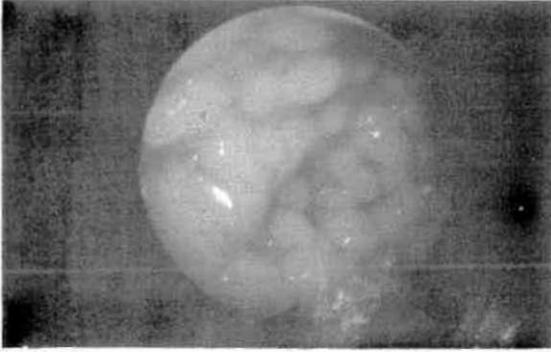
Linkomisin	
Tek Basma	5 Vaka
+ Klindamisin	1 Vaka
+ Urfamisin	1 Vakata
+ Amoksisilin + Klavulanik asit	1 Vaka
Ampisilin	
+ Sulbaktamı	2 Vaka
+ Tobramisin	1 Vaka
Trimetoprim Sulfametoksazol	1 Vaka
Fenoksimetil Penisilin	1 Vaka
Klindamisin + Gentamisin	1 Vaka
Toplam	14 Vaka

Tablo 2. Vakaların Klinik Belirti ve Bulguları

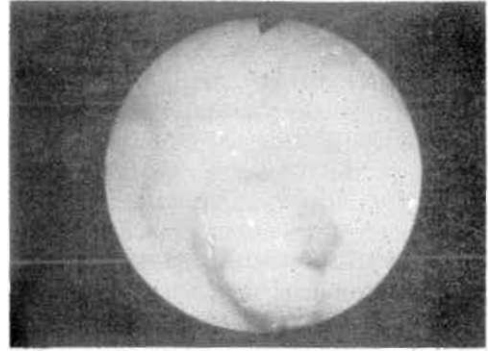
İshal	14/14
Kanlı mukuslu ishal	4/14
Karın ağrısı	12/14
Ateş	6/14
Dehidratasyon	3/14

Tablo 3. Vakalarımızda Kolonoskopik-Mikroskopik İnceleme Bulguları

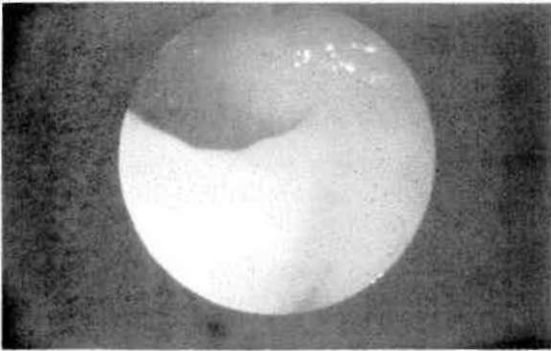
Kolonoskopik Bulgular	Histopatolojik Bulgular	Vaka Sayısı
Psödomembranöz kolit	Fibrinli irinli ekseuda + iltihabi hücre infiltrasyonu. PMK ile uyumlu bulgular	5
Aftöz Ülserler	lenfopiazmositer infiltrasyon. Akut kolit	4
Nonspesifik kolit	Ödemli mukoza. İltihabi	5



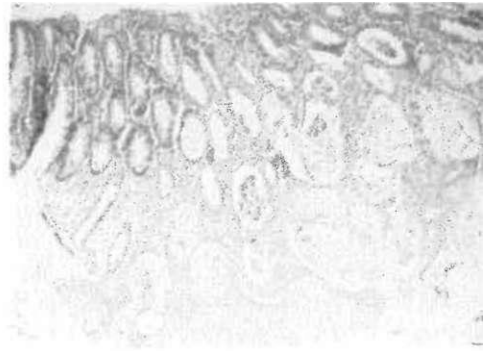
Şekil 1. Psödomembranöz kolitti bir hastada endoskopide kirlili beyaz sarı renkte membranların görünümü



Şekil 2. Psödomembranöz kolitli bir diğer vakada endoskopik görünüm



Şekil 3. Antibiyotik kolitinde kolonoskopide aftöz ülserler



Şekil 4. Psödomembranöz kolitin histolojik görünümü

kopik ve histopatolojik bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavisinde 4 vakada vankomisin 4x125-250 mg., 4 vakada ornidazol 3x750 mg uygulandı. Bu hastaların tümünde klinik tablo düzeldi. Altı hastada sadece sorumlu olan antibiyotiğin kesilmesi ile hastalığın gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Antibiyotik ile oluşan kolitte bugün için bilinen en önemli etken *c.difficile* ve onun toksinidir (1,3,4). Nadir olgularda *c.perfringens* ve *salmonella* suşları da antibiyotik ile oluşan diyarede sorumlu ajan olarak bildirilmiştir (6).

Tipik psödomembranöz lezyonların olduğu antibiyotik kolitlerinde *c.difficile* izolasyonu %95-100 iken, psödomembranların olmadığı antibiyotik kolitlerinde bu oran %15-25'tir. Bazı vakalarda klinik belirtiler inflamatuvar barsak hastalıkları ya da infeksiyöz kolitleri çağrıştırırlar ve endoskopik-mikroskopik bulgulara rağmen ayırıcı tanı güçleşebilir (13). İshalin antibiyotik alımı ile birlikte veya sonra başlaması, ateş lökositöz

gibi semptomların ön planda olması, ishalin uzun sürmesi ya da protein kaybı ile birlikte olması tablodan sorumlu ajanın *c.difficile* olması lehinedir (1).

Tedesco ve arkadaşlarına göre antibiyotik kolitlerinin tanısı üç ilkeye dayanılarak konur;

- 1) Dışkıda *c.difficile* saptanması
- 2) Dışkıda *c.difficile* toksininin izole edilmesi
- 3) Endoskopi ve biyopside PMK bulguları saptanması (7).

Psödomembranöz kolit vakalarımızda tanı üçüncü ilkeye dayanılarak konulmuştur.

Ancak burada unutulmaması gereken nokta lezyonların sadece sağ kolonda bulunabileceği ve rektoskopi ya da kısa sigmoidoskopinin normal olması veya mikroskopik incelemede ödemli kolon mukozası dışında bir özellik olmamasının antibiyotik kolitini reddettirin lyeceğidir,

Kolonoskopide tipik psödomembranların görülmediği hastalarda eritem, ödem, frajilite, ülserler ve kanama bulunabileceği bildirilmiştir (1). Bu hastalar-

da diğer inflamatuvar kolitlerin ayrıacı tanısında endoskopik biyopsi yardımcı olabilir.

Hastalarımızdan sadece 5 vakada tipik psödomembranlar gözlemlendi. 4 hastada toplu iğne başı büyüklüğünde aftöz ülserlerinin bulunması dikkat çekici idi. Bu hastalarda biyopside akut kolit bulgularına rastlandı. Vakaların hiçbirinde c.difficile ve toksinine yönelik inceleme yapılmadı. Ancak bu hastaların tümünde koionoskopik bulguların yanısıra diyarenin antibiyotik kullanımı sonrası başlaması, sorumlu ilacın kesilmesi ve uygun tedavi ile düzelmesi, dışkı kültürlerinin negatif olması, hikayede inflamatuvar barsak hastalığının olmaması antibiyotik koliti tanısını koydurdu.

Antibiyotik ile oluşan kolit ve psödomembranöz kolitten sorumlu ajanlar içinde literatürde öncelikle klindamisin ve linkomisin yer almaktadır (9,10,11). Yeğinsu ve arkadaşlarının 7 vakadan oluşan serilerinde PMK'den sorumlu başlıca antibiyotiklerin sefalosporin grubundan olduğu bildirilmiştir (12). Bizim hastalarımızda ise linkomisin ve ampisilin ilk sırayı almıştır.

Antibiyotik koliti ve PMK tedavisinde parenteral sıvı gibi destekleyici tedavinin yanısıra özellikle sorumlu antibiyotiğin kesilmesi gereklidir. C.difficile'e karşı kullanılabilecek 3 antimikrobiyal ajanla da benzer sonuçlar alınmıştır. Bunlar vankomisin, basitrasin ve metranidazoldür (13,14). Kolestiramin de barsak lumeninde c.difficile toksinini bağlayarak etki eder. Vakalarımızın 4'ü vankomisin, 4'ü ornidazol ile düzelmiştir. Burada unutulmaması gereken nokta nadir de olsa metranidazol yada vankomisine bağlı PMK vakalarının rapor edildiğidir (15,16,17,18).

Sonuç olarak gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalı ve özellikle klindamisin ve linkomisin başta olmak üzere antibiyotiklerin seçimi ve kullanımında gelişebilecek komplikasyonlar gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barle« JG. The Pseudomembranous enterocolitides. In Gastrointestinal Disease Sleisenger-Fordtran Fourth ed WB. Saunders Philadelphia pp.1307-1320, 1989.
2. Hummell RP, Altmeir WA, Hill ED. Iatrogenic staphylococcal enteritis. Ann Surg 160:551,1964.

3. Dowell UR Jr. Antibiotic associated colitis, Hospital Practice 1:75,1979.
4. Kahn MY, Hall WH. Staphylococcus enterocolitis, treatment with oral vancomycin. Ann Intern Med 65:1-7, 1966.
5. Antibiotic associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridial. N Eng J Med 298: 531, 1978.
6. Borriello SP, Larson HE, Welch AR Enterotoxigenic Clostridium perfringens: A possible cause of antibiotic associated diarrhea. Lancet 1:305,1984.
7. Tedesco FJ, Corless JK, Brownstein RE. Rectal sparing in prospective study. Gastroenterology 83: 1259-1260,1982.
8. Burbige EJ, Radigan JI. Antibiotic associated colitis with normal appearing rectum. Dis Colon Rectum 23: 198, 1981.
9. Ramirez CH. Incidence of clindamycin associated colitis. Ann Intern Med 81: 860,1974.
10. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers HD. Clindamycin associated colitis. Ann intern Med 81:429,1974.
11. Mogg GM, Keighley M, Burdon D, Alexander WJ. Antibiotic associated colitis; a review of 66 cases. Br J Surg 66: 738, 1979.
12. Yeginsu O, Özdil S, Mungan Z, Calangu S, Erol N, Sezer R Psödomembranöz kolit (7 vaka) Kilkem dergisi 9: 207, 1986.
13. Shearman DJ, Finlayson ND. Pseudomembranous enterocolitis in Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver. Churchill, Livingstone Second ed. s. 931,1989.
14. Fekety R Silva J, Kaufman C, Buggy B, Decry H G. Treatment of antibiotic associated Clostridium difficile colitis with oral vancomycin. Comparison of two dosage regimens. Am J Med 86: 15-9,1989.
15. Clark Thompson G, AH Hare K. Pseudomembranous colitis after treatment with metranidazole. Br Med J 282: 804,1981.
16. Débat J, Prévost AG, Couche V, Les rectocolites pseudomembraneuses. Ann Gastroenterol Hepatol 22: 235-240, 1986.
17. Chaymol G, Biour M, Jablankol J. Effets indésirables colorectaux des médicaments Ann Gastroenterol Hepatol 22: 216-222,1986.
18. Hecht JR Olinger EJ. Clostridium difficile colitis secondary to intravenous vancomycin. Dig Dis Sci 34: 148-149, 1989.