

ضایعات کبدی آنتی بیوتیکها

دکتر محمد علی راشد محصل

میتوانند رنجور و افسرده سازند و این موضوع بحث امروز است . قبل از شروع مطلب دو موضوع کلی را که یکی طبقه بندی آنتی بیوتیکها و دیگری بازتاب کبدی آنها است مورد بحث قرار میدهم و سپس بشرح نوع حوادث ایجاد شده بوسیله هر کدام از آنها در بستر کبد میپردازیم .

۱ - طبقه بندی بازتاب کبدی آنتی بیوتیکها
بازتاب کبدی حاصل از دارو ممکن است بدو شکل قابل پیش بینی PREDICTABLE و غیر قابل پیش بینی Non predictable باشد . (۳) (تابلو ۱) که ذیلا بشرح هر کدام میپردازیم .

دسته اول بازتابهای کبدی قابل پیش بینی که با در نظر گرفتن ساختمان و اعمال کبد و متابولیسم آنتی بیوتیک میتوانیم آنها را پیش بینی کنیم بشرح زیر .

۱- هپاتیت سمی TOXIC HEPATITES اختلالات حاصله از تاثیر کلیه داروها را میتوان از طریق تجربی نشان داد . علاوه بر تاثیر خود دارو عوامل دیگری از قبیل Stress سوء تغذیه - حاملگی - شیر دادن - الکی - دیابت میتواند دخالت

بعد از کشف سولفامیدها بوسیله Domagk در سال ۱۹۳۵ و درک خاصیت ضد باکتری آنها بوسیله Klarer (۱) و استنباط افتخار آمیز Fleming دریافتن پنی سیلین مصرف آنتی بیوتیکها روز بروز افزایش مییابد و بر تعداد آنها نیز بهمین نسبت افزوده میگردد برای نشان دادن اهمیت این موضوع یاد آوری میشود که در سال ۱۹۶۴ فقط در ایالات متحده ۱۰۰۰ تن پنی سیلین مصرف شده است . (۲) اگر کشف پنی سیلین میوه یک اتفاق بود پیدایش گروه بی شمار آنتی بیوتیکهای جدید حاصل پژوهش پژوهشگران در لابراتوارهای عظیم علمی است .

اما باید دانست بهمان نسبت که بر تعداد این فرآوردهها افزوده میشود حوادث جانبی که بر اثر تجویز آنها ایجاد میگردد نیز روز بروز در تزايد است و اهمیت آن تا بدان حد است که جادارد آنرا موضوع بحثهای متعدد قرار داد . آنتی بیوتیکها همانند سایر داروها از لابراتوار مرکزی بدن یعنی کبد میگذرند و بفراخور ترکیب شیمیائی خود مورد تغییر و تجزیه و ترکیب واقع میشوند و مسلم است که عضو میزبان را در ضمن عبور خود

دانشیار گروه داخلی مرکز پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران

داشته باشند (۳).
 این ضایعات اکثر بعد از یک دوره کوتاه اختقا ظاهر میشوند (۴).
 در درمان کانسر یا میترا مایسین و میتوما یسین با این نوع
 هیاتیت ها سروکار داریم (۵-۶). افزایش ترانس آمیناها همراه
 یا بدون ایکنر وجود دارد.

تابلو (۱)

طبقه بندی بازتابهای کبدی آنتی بیوتیکها

بازتابهای قابل پیش بینی	بازتابهای غیر قابل پیش بینی
هیاتیت سمی	هیاتیت های غیر اختصاصی
هیاتومگالی بدون علائم	هیاتیت شبه سارکوئید - یالنفوم
انبار شدن رنگدانهها	کلستاز دارویی
اختلال متابولیسم بیلی روبین	هیاتیت کلستانیک دارویی
استاتوز	هیاتیت شبه ویروسی
اختلال متابولیسم کبدی	هیاتیت مرگبار
اختلال در ساختمان و اعمال کبدی	هیاتیت ساده

آخرین انزیمی که در حمل الکترونها ی هیدروکسیله شده دخالت

دارد CYTOCHROME P 450

است که با آهن Dipoprotein, Heme همراه است که در تشکیل املاح صفراوی از کلسترل دخیل است فعالیت آنزیمهای موثر در متابولیسم دارویی بعد از ورود دارو افزایش مییابد و باعث هیاتومگالی و افزایش ریتکولوم آندوپلاسمیک میشود (۹) و ازدیاد سلولها (Hyperplasia) نیز با بزرگ شدنشان (Hypertrophia) همراه است. جنس زن آنتی بیوتیکها را آهسته تر از جنس مرد متابولیزه میکنند و این بعلت مختصر اختلالی است که در سیستم آنزیمی آنها وجود دارد.

۳ - انبار شدن رنگدانهها Pigment Deposition
 این نوع ضایعه را بیشتر در مواردی میبینیم که آنتی بیوتیک موجب همولیز گردد در این صورت رنگدانه حاصله در قسمتهای مختلف و از آن جمله در سلولهای کوپفر از نوع رنگدانههای آهنی

دارو ممکن است باعث تخریب سلول کبد (استاتوز یا نکروز) در یک منطقه از لبلول کبدی یا ضایعه شدیدی در یک طبقه از Organelle ها شود.
 وجود نشانههای مشخص داخل سلولی مخصوص در آنتی بیوتیکهای موثر روی کانسر را باید در نظر گرفت.
 ۲ - هیاتومگالی بدون علائم. دیگر از ضایعات قابل پیش بینی تجویز طولانی آنتی بیوتیکها هیاتومگالی بدون علائم دیگر است که اختلالات عملی یا سلولی وجود ندارد.
 متابولیسم اکثر آنتی بیوتیکها در قسمت صاف ریتکولوم آندو پلاسمیک Smooth Fraction of ER انجام میشود (۷) این قسمت محل انتخابی برای اکسیداسیون - احیاء - هیدرولیز و ترکیب است (۸) اگر چنانچه وزن اتمی آن از ۳۰۰ کمتر باشد از ادرار و اگر از ۵۰۰ بیشتر باشد از راه صفا دفع میگردد.

مشاهده میگردند.

افزایش گاماگلوبولین . ترانسآمینازها و هپاتو مگالی ممکن است دیده شود این علائم اکثرا با تظاهرات حساسیت از قبیل کهپرو RASHES همراه است راکسیون آنتی ژن - آنتی کور در پیدایش این پدیدهها دخیل است .

۲ - هپاتیت شبه سارکوئید یا شبه لنفوم - سولفونامید از - داروهایست که میتواند چنین تظاهراتی ایجاد نماید .

۳ - کلستاز دارویی . این کلستازاکثرا مرکز لبولی است تترا سیکلینها و ریفامیسین میتواند چنین تظاهراتی ایجاد نماید .

۴ - هپاتیت کلستانیک . سولفونها (۵) اریترومایسین (۱۶) پنی سیلینهای سنتینک (۱۷) کلرامفنیکل (۱۸) و اسیدنالی دیگرک (۱۹) چنین تابلوئی را ایجاد میکنند .

۵ - هپاتیتهای شبه ویروسی . چنین احتمالی وجود دارد که هپاتیت آنتی بیوتیک کاملا شبیه به هپاتیت ویروسی گردد در اینصورت دو وسیله تشخیص یکی تجویز مجدد دارو که خالی از خطر نیست و دیگر تست ترانسفورماسیون لنفوبلاستیک لنفوسیتها (۲۵) است که ما را در تشخیص یاری خواهد کرد ۶ - هپاتیت های کشنده . بیشتر در موقعی است که علاوه بر تجویز زیاد و طولانی دارو عوامل مساعد کننده دیگر و بخصوص ازدیاد حساسیت وجود داشته باشد نمونه آنرا در تجویز تترا سیکلینها در زنان حامله مشاهده میکنیم .

۷ - هپاتیت های ساده است که تشخیص آنها در اینکه بعلت آنتی بیوتیک حاصل شده یا یک هپاتیت ساده ویروسی زود گذر بوده مشکل است .

۲ - طبقه بندی آنتی بیوتیکها و کمک دهندگان آنها . بطور کلی اساس طبقه بندیها بر دو موضوع که نخستین فرمول شیمیائی و دومین تاثیر بیولوژیک آنها است قرار دارد و با در نظر گرفتن این دو پدیده آنتی بیوتیکها را به ۱۱ دسته تقسیم میکنیم .

طبقه بندی آنتی بیوتیکها

- ۱ - سولفامیدها
- ۲ - داروهای ضد سل
- ۳ - بتالاکتامینها
- ۴ - آمینوزیدها

۴ - اختلال متابولیسم بیلی روبین . بیرقان بدون اختلال در سایر اعمال کبدی در جریان تجویز آنتی بیوتیکها ممکن است مشاهده شود . سولفانیلازید از آنتی بیوتیکهای است که مسئول این نوع بیرقانها است زیرا این آنتی بیوتیک با بیلی روبین درالتصاق بالبوئین به رقابت بر میخیزد و امکان ایجاد KERNICTERUS در نوزادان وجود دارد و بطور کلی اشکال در UPTAKE بیلی روبین بوسیله پروتئینهای حامل یعنی نوع Y و Z است (۱۵) در این نوع ضایعه بیلی روبین مستقیم و سففا تاز قلیائی افزایش ندارد .

۵ - استاتوز . تتراسیکلینها تجویزشان باعث استاتوز متوسط میگردد که ممکن است حتی تظاهر کلینیکی نداشته باشد اما اگر تتراسیکلین با مقدار ۲ گرم در روز از راه وریدی بخصوص در زنان حامله تجویز گردد ممکن است باعث حوادث کشنده شود (۱۱) .

این استاتوز بعلت اختلال در متابولیسم ATP بوجود میآید .

۶ - اختلال متابولیسم کبدی . در این نوع تجویز آنتی بیوتیک حتی با مقدار کمتر از حد سمی میتواند باعث ضایعه گردد که بیشتر بعلت عدم تکمیل یا تعادل سیستم آنزیمی است نمونه این نوع اختلالات را بهنگام تجویز کلرامفنیکل در کودکان مشاهده میکنیم (۱۲) .

۷ - اختلال غیر معمول در ساختمان و اعمال کبدی . این نوع ضایعه را در تجویز GRISEOFULVIN

گزارش داده اند که باعث پورفیری متناوب میگردد (۱۳) . دسته دوم . بازتابهای کبدی غیر قابل پیش بینی .

برعکس دسته قبل چون قابل پیش بینی نیستند بزرگترین مشکل در تجویز آنتی بیوتیک هستند . علت پیدایش این حوادث بیشتر از دیاد حساسیت HYPERSENSIBILITY است این حوادث باشکال زیر ممکن است دیده شوند .

۱ - هپاتیت غیر اختصاصی . که با کانونهای نکروز محدود افزایش فعالیت ماکروفاژها در سینورئید و التهاب فضاهای باب تظاهر مینماید (۱۴) گاهی سلولهای ائوزنیوفیل نیز دیده میشوند .

سولفونها با ایجاد در اکسیون الرژیک میتوانند چنین حوادثی را بوجود آورند .

سولفامیدهای ضد بیماری قند نیز از ایجاد حوادث سرباز نمیزند و این اختلالات بیشتر کلستاز داخل کبدی - هپاتیت شبه ویروسی و نکروز سلولی است (۲۳) . از دیاد حساسیت اختلال آنزیمهای میکروزومال و بالاخره عوامل ژنتیک را مسئول آن دانسته اند . داروهای ضد سل . در تابلوی این داروها ذکر شده اند و در مورد حوادث کبدی آنها یادآوری میشود که تمام آنها کم و بیش ایجاد حوادث کبدی میکنند (۲۴) .

آماریفامپیسین بیشتر از بقیه در ایجاد این حوادث باید بدان اشاره شود این آنتی بیوتیک نیمه سنتیک

۲- داروهای ضد سل بشرح زیر .

- اسید پارآمینوسالسیلیک

- + - ایزونیازید و مشتقات
- + - اتیونامید
- + - پروتیونامید
- + - پتوسمی کاربازن
- +++ - ریفا میپیسین
- + - سیکلوسرین
- + - ویومیسین
- ++ - مخلوط داروها
- + - اتامبوتول
- + - استریتومیسین

STREPTOMYCES MEDITERRANEI

گرفته میشود یکی از بهترین داروهای ضد سل است و حوادث کبدی آن هر چند نادر است ولی در بعضی موارد منجر به پیشآمدهای ناگوار میشود . (۲۵-۲۶) چگونگی تاثیر این آنتی بیوتیک بیشتر بوسیله یک مسمومیت حقیقی است و بصورت هپاتیت مختلط یعنی کلستاتیک و سیتولپیتیک تظاهر مینماید .

۳- بتالاکتامین ، این دسته که شامل انواع پنی سیلین میشود از راه ایجاد حساسیت امکان حوادث خطرناک کبدی را برای خود محفوظ دارند . هپاتیت کلستاتیک (۱۶-۱۷) و هپاتیت در اثر از دیاد حساسیت با این آنتی بیوتیکها دیده میشود و بشرح زیر میباشد .

- + - پنی سیلینهای طبیعی
- + - پنی سیلینهای محافظت شده در برابر پنی سیلیناز

۵- تتراسیکلینها

۶- فنیکلها

۷- پلی پتیدها

۸- ماکرولیدها

۹- آنتی بیوتیکهای ضد قارچ

۱۰- آنتی میتوتیکها

۱۱- آنتی بیومیتیکها

و اینک بشرح هر کدام بطور جداگانه میپردازیم .

۱- سولفامیدها بشرح زیر .

- بنزیل سولفامید

- سولفانیل آمید

- سولفاپیریدین

- سولفاتیاژل

- سولفا تیوره

- سولفا دیکرولامید

- اولیرن

- سولفا دیازین و مشتقات

- سولفا متیزل

- سولفا متوایل

- سولفا متوپیریدارین

- سولفا گرانیدین

- سولفامیدهای مخلوط

- سولفامیدهای ناخیری

- سولفامیدهای ضد دیابت

- سولفونها

۱- سولفامیدها

سولفامیدها که در بالا بطور تفصیل اسم برده شده اند متابولیسیم آنها در کبد به کمک استیلایسیون انجام میشود این داروها در کبد میتوانند ایجاد حوادثی بکنند اثر این سمیت هاین داروها نخستین بار در ۱۹۳۸ (۲۱) با گزارش اثر سولفانیل آمید در روی کبد با ثبات رسیده . سولفامیدها در تابلوی ۳ خلاصه شده است سولفامیدها بیشتر ایجاد هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم میکنند و علت آن اختلال در کبدی و گلیکوروکنره و گزن است ایجاد همولیز که در اثر از دیاد حساسیت بوجود میآید نقش عمده را بازی میکند (۲۲)

غیر قابل پیش بینی بوجود میآوردند کلی مبینها از دیگران بیسر	+	- پنی سلینازهای با طیف وسیع
مسئول حوادث است .	+	- سفالوسپورین
۸- ماکرولیدها شامل		۴- آمینوزید . امکان حوادث با آنها وجود دارد و در زیر نامبرده
اریترومیسین		شده اند .
اولئوناندومیسین		- نئومایسین
اسپرامیسین		- پاراموهایسین
نووبیوسین	+	- فرامیستین
لینکومایسین	+	- استریتومایسین
ریفامپیسین		- کانامیسین
ویرژ میسین		- تربرا میسین
وانکومایسین		- لیبویدومایسین
ویومیسین	+	- ژانتا میسین
کیتازامایسین		۵- <u>تتراسیکلینها</u> بشرح زیر .
سیکلوسرین	++	- تتراسیکلین پایه
۸- ماکرولیدها . در این گروه بایستی به نووبیوسین اشاره	+	- کلرتتراسیکلین
نمود (۲۷) . که از راه تاثیر روی کلیکوریئل ترانسفرار میتواند	+	- اکسی تتراسیکلین
باعث ایکتر با بیلی روبینمی غیر مستقیم و یا هیپاتیت سمی	+	- دکسی سیکلین
گردد . (تابلوی ۷) .		- مینوسیکلین
۹- <u>آنتی بیوتیکهای ضد قارچ شامل</u>		تتراسیکلین از هر نوع که باشند امکان حوادث کبدی را
نیستاتین		دارند این حوادث گاهی بسیار کشنده است و ممکن است عواقب
آمفوتریسین		وخیمی را داشته باشد
گریزوفولوبین	+	۶- <u>فنیکلها</u> بشرح زیر .
فلوئوروسیتوزین		کلرامفنیکل
در مورد آنتی بیوتیکهای ضد قارچ گریزوفولوبین (۱۳) . میتواند	+	پتامفنیکل
حوادث نامشخصی بیافریند که از آن جمله پورفیری متناوب است .		۶- در میان خانواده فنیکلها بایستی از حوادث کبدی کلرا
(تابلوی ۷)		مفنیکل در نزد بچهها یادآوری نمود که بیشتر بعلت عدم تعادل
۱۰- <u>آنتی بیوتیکها</u>		آنزیمی است (۱۲) (تابلوی ۶)
اکتینومایسین		۷- <u>پلی پتیدها</u> بشرح زیر .
آزازرین		- باسیتراسین
میتومایسین		- پلی میکسین
بلئومایسین		- پلی میکسین
میترامایسین	+	- اسید پلی میکسین
آنتی میتونیکها نیز حوادث کبدی خطرناکی (۵-۶) که	+	- کلی میسین
از نوع هیپاتیت های سمی است ایجاد مینمایند . (تابلوی ۸)	+	- تیروتربسین
۱۱- <u>آنتی بیومیتیکها</u>		۷- <u>پلی پتیدها</u> . این خانواده از راه ایجاد حساسیت حوادث
نیتروفورانها		

دسته‌بایستی از اسیدنالی دیگر یک که ما یک مورد آنرا داشته‌ایم (۱۹) و نیز نیترو فورانها را نام برد (۲۸).
حوادث کبدی آنتی بیوتیک‌ها را در تابلوی ۹ خلاصه می‌شود.

- اسید نالی دیگر یک

- کینولین‌ها

- تری متوپرین

این داروها نیز باعث حوادث کبدی میشوند در میان این

تابلوی ۹

مکانیسم	نوع ضایعه کبدی	آنتی بیوتیک
همولیز - اختلال آنزیم و UPTAKE	انبار شدن رنگدانه - اختلال بیلی روبین	سولفا میدها و سولفون
حساسیت - سمیت	کلستاز - هپاتیت سیتولیتیک	داروهای ضد سل
حساسیت	کلستاز - هپاتیت غیر اختصاصی - اختلال بیلی روبین	بنالاکتامین - آمینوزید
اختلال در متابولیسم ATP حساسیت	آستانوز - نکروز - کلستاز	تترا سیکلین‌ها
سمیت - حساسیت	کلستاز - هپاتیت سمی و غیر اختصاصی	پلی پتیدها - مارکولیدها
عدم تعادل سیستم آنزیمی	اختلال متابولیسم	فنیکل‌ها
حساسیت - مسمومیت	هپاتیت کلستاز - سیتولیتیک	آنتی بیومیتیک‌ها
سمیت	هپاتیت سمی	آنتی میتوتیک‌ها

REFERENCES

1. Cottet, J. et Sureau, B: Antibiotiques, Therap. Med. editin Flam. Vol: PP. 140-310t 1970 Paris.
2. Lorrain, J.M.: Panorama actuel de l'antibiotherapie; nou. Pres. Med. 3/48/1162-1168, 1974.
3. Perez, V., Schaffner, F. and Popper, H.: Hepatic drug reactions,: Progro. Liv. Dis. 4,597-624, 1972.
4. Altson, W.C.: Hepatic and renal complication arising from accidenital carbon tetra chloride poisoning in the human subject. J. Clin, Path. 23: 249-253, 1970.
5. Ream, N.W. Perlia, C.P. Wolter, J. Taylor, S.G.: Mithramycin' therapy in disseminated-germinal testicular cancer. Jama 204: 1030-1036, 1968.
6. Mortel, C.G. Rectemeier, R.J. Hahn, R.J.: Mitomycin C therapy in advanced gastro-intestinal cancer. Jama. 204, 1045-1048, 1968.
7. Remmer, H.: The role of the liver in drug metabolism. Am. J. Med. 49: 617-629, 1970.
8. Gillette, J.R.: Factors affecting drug metabolism; Amr. N.Y. Acad. Aci. 179: 43-66, 1971.
9. Conney, A.H.: Pharmacological implication of microsomal enzyme induction; Pharmacol. Rev. 19: 317-366, 1967.
10. Reyes, H. Levine, R. Gaimatan, Z. Arias, I.M.: bilirubin: Amodel for studies of drug metabolism in Man. Amp. N.Y. Acad. Sci. 179: 403-410, 1971.
11. Schultz, J.C., Adamson, J.S. Jr., Workman, W.W. and Norman, T.D.: fatal liver disease after entravenus administration of tetracyclin in high dosage: new engl. J. Med.: 269-999, 1963.
12. Weiss, C.F., Flazko, A.J. Weston, J.K.: Chloramphenicol in the new born infant. A physiologic explantation of its toxicity when given in excessive doses. new Engl. J. Med.:262 787-794, 1960.
13. Berman, A., Frunklin, R.L.: Precipitation of acute intermittent prophifria by grise-ofulvin therapy. Jama; 192: 163-165, 1965.
14. Popper, H., Rubin, E. Gardiol, D. Schaffner, F. Paronetto, F.: Drug-induced liver disease, a penalty for progress. Arch. intern. Med.: 115; 128-136, 1965.
15. Milikan, L.E. Hareel, E.R.: Drug reactions to the sulfones. Arch. Derm.: 102; 220-224, 1970.
16. Fischer, H.W. Hoak, J.C.: Mimicry of acute cholecystitis by erythromycine estolate re-actions. Am. J. Med. Sci. 247: 283-285, 1964.

17. Pas, A.T., Quinn, E.L.: Cholestatic hepatitis following the administration of sodium exacillin. *Jama*; 191; 674-675, 1965.
18. Gjone. E. Orning. O.M.: Jaundice due to chloramphenicol *Acta Hepatosplen.* 13, 288-292, 1966.
19. Rached-Mohassel, M.A., Handjani, A.A., Nik-Akhtar, B. Chariat, Ch.: Hepatite cholestatique induite par l'administration prolongee de l'acide nalidixique: *Acta Medica, Iranica: (a'apparaitre)*
20. Reinert, Pho Deville, A., Bribet-Forette, F. Chigot, D. et Moulias, R.: le test de transformation blastique des lymphocytes (T.T.L): *Press. Med.*;79, 2,1279-1281, 1971.
21. Geiling, E.M.K. and Cannon, P.R.: Pathological effects of elixer sulfanilamide poisoning: clinical and exprimental correlation; final report: *Jama*, III, 919-922, 1938.
22. Herrold, K.M. Rabson, A.S. and Smith, R.S.: involvement of the liver in generalized hypersensitivity reaction report of a case with concowitant mulifle microhamartomas of the liver *Arch. Path.* 66, 306-309, 1958.
23. Caroli, J. et Opolon, P.: Hepatites cholostaliques wedicamenteeses; *Rev.Prat.* 28, 15,-2279-2289, 1968.
24. Bickers, J.N. Buechner, H.R. Hood, B.J., and Valarez-Chieza, G.: Hypersensitivity reaction to antituberculosis drugs with hepatitis, lupus fhenomen. *new eng. J. Med.*: 265, 131, 1961.
25. Nebut, T., Dhumeaux, D. et Berthelot, Po.: Ictere et Rifampicine: *Nouv. Press. Med.* 3/42/ 733-739, 1974.
26. Pieron, R. Marien, Cl. et Jageux, M.: ictere et Rifampicine; *Sem. Hep.*: 47/20/1286-1295, 1971.
27. Lokietz, H., Downen, R.M., Hsia D.Y.Y.: Studies on the effect of novobiocin on glucuronyl Trowsferase: *Pediatrics.* 32; 47-51, 1963.
28. Pariente, Ph. Desnoyers, F.: Un Cas d'hepatonefhrite curable induite par un traitement prolouge a' la nitrofurantoin: *Nouv. Press. Med.*: 1/2/110, 1972.