



راهنمای بالینی برخورد با اسهال در بیماران شیمی درمانی

Chemotherapy Induced Diarrhea (CID)

تالیف و تدوین :

دکتر کورش گودرزی پور

فوق تخصص خون و سرطان کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرهاد مدنی

دستیار فوق تخصص خون و سرطان کودکان بیمارستان مفید

همکاران:

دکتر محمدتقی ارزانیان - دکتر پیمان عشقی - دکتر ثمین علوی - دکتر بی بی شهین شمسیان - دکتر شیوا نظری

اعضا هیات علمی گروه خون و سرطان کودکان بیمارستان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بازبینی و تدوین نهایی:

دکتر پیمان عشقی

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مرکز تحقیقات بیماریهای خونی مادرزادی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - شهریورماه ۱۳۹۵

فهرست مطالب:

ردیف	عنوان	صفحه
-۱	تعریف اسهال بیماران شیمی درمانی	۱
-۲	پاتوفیزیولوژی اسهال بیماران شیمی درمانی	۳
-۳	عوامل ایجاد اسهال بیماران شیمی درمانی و تشخیص افتراقی	۳
-۴	ارزیابی و برخورد با بیمار شیمی درمانی مبتلا به اسهال	۴
-۵	طبقه بندی اسهال ناشی از شیمی درمانی	۵
-۶	نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال ناشی از شیمی درمانی	۶
-۷	نحوه برخورد با اسهال عفونی در بیماران شیمی درمانی	۷
-۸	توصیه های تغذیه ای و مکمل ها	۸
-۹	جایگاه فراورده های پروبیوتیک در اسهال	۹
-۱۰	مراقبتهای پوستی در بیماران اسهال ناشی از شیمی درمانی	۹
-۱۱	مقایسه اثر درمانی اکتروتید و اپیوید در اسهال ناشی از شیمی درمانی	۹
-۱۲	ارزیابی و درمان اسهال بدنبال رادیوتراپی	۹
-۱۳	اسهال ناشی از GVHD	۱۰
- ۱۴	فهرست مراجع	۱۰ - ۱۱

۱- تعریف اسهال :

اسهال مشکل شایع در بیماران شیمی درمانی است. ۵۰-۸۰٪ از بیماران دریافت کننده داروهای شیمی درمانی در سیر بیماری با مشکل اسهال روبرو میشوند.

(۱)

افزایش غیرطبیعی در دفعات و قوام و حجم مدفوع در بیماران دریافت کننده شیمی درمانی که با روند عادی دفع بیمار متفاوت است اسهال تلقی میشود. اسهال در این بیماران میتواند خفیف متوسط تا شدید و تهدید کننده حیات باشد.

(۴)

۲- پاتوفیزیولوژی اسهال:

عملکرد طبیعی ساختار دستگاه گوارش عامل ایجاد تعادل بین متابولیسم ترشح و جذب مایعات دریافتی است. کریپتها ساختمانهای اصلی عملکردی در سطح لومینال میباشند. سطح برس مانند پرزها و آنزیمهای موجود به عمل هضم و جذب مواد کمک میکنند.

سلولهای اپیتلیال سدیم و کلر را از طریق مکانیسم گرادیان اسموتیک جذب میکنند. بخش عمده از آب و الکترولیت از طریق روده بزرگ جذب میشود. هرچند عوامل ایجاد کننده اسهال در بیماران شیمی درمانی متنوعند اما عوامل اصلی شامل آسیب کریپت های روده تحت تاثیر داروهای شیمی درمانی و اختلال بالانس ترشح و جذب در اپیتلیوم دستگاه گوارش است.

عدم توانایی جذبی دستگاه گوارش منجر به ایجاد گرادیان اسموتیک به سمت روده و دفع آب الکترولیت میشود. از هم گسیختگی اپیتلیوم میتواند باعث دفع پروتیین اگزودا و WBC در مدفوع شود. از طرفی آسیب اپیتلیوم گوارشی با از بین بردن سد دفاعی عامل گسترش و رشد ارگاناسمهای فرصت طلب و بدنبال ان اسهال میشود. انترتوکسین مترشحه باکتریها نیز میتواند اسهال را تشدید نماید. آگاهی از عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی و اپیدمیولوژی ارگاناسم های عامل ایجاد اسهال در این بیماران در approach و برخورد درمانی حایز اهمیت است. (۱)

۳- عوامل ایجاد اسهال بیماران شیمی درمانی و تشخیصهای افتراقی

الف) برخی بدخیمی ها مستقیما باعث اسهال میگرددند که شامل موارد زیر میشوند:

(۴)

تومورهای نورواندوکراین (ویپوما، گاسترینوما، کارسینوئید تومور ...) لنفوما و لنفوما و نوروبلاستوما.

ب) آسیب گوارشی در بیماران نوتروپنیک که باعث کولیت و موکوزیت میشود.

ج) GVHD بدنبال پیوند مغزاستخوان یا تزریق خون.

د) دارو های شیمی درمانی

جدول ۱- داروهای شیمی درمانی که مستقلا عامل ایجاد اسهال میباشند (۴)

5-Fluorouracil
Irinotecan
Leucovorin
Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI)
Monoclonal Antibodies
High dose IL-2
Capecitabin

داروی ایرینوتکان با دو مکانیسم باعث ایجاد اسهال میشود :

- اسهال زودرس (کمتر از ۲۴ ساعت) (تظاهرات کولینرژیک علامت غالب میباشند که عبارتند از: کرامپ شکمی لاکریماسیون افزایش ترشح بزاق و اشک .
- اسهال دیررس که بمعنی ایجاد اسهال بعد از ۲۴ ساعت اول میباشد احتمالا ناشی از آسیب مجاری گوارشی ناشی از متابولیت‌های دارویی میباشد.

(۴)(۱۲)

ه) پرتوتابی به نواحی لگن شکم و لومبار و پارآئورت

و) جراحی از جمله شبکه سلیاک برداشتن قسمتهایی از روده و واگوتومی

ز) داروهای غیر شیمی درمانی:

این داروها شامل موارد زیر میباشند

جدول ۲- داروهای غیر شیمی درمانی که مستقلا عامل ایجاد اسهال می شوند

<p>- انتی بیوتیک هایی مانند: سفالکسین . آموکسی سیلین . کلیندامایسین . کوآموکسی کلاو -مکملهای حاوی پتاسیم و انتی اسید های حاوی منیزیم -داروهای پروکینتیک (متوکلوپرامید) -ضد التهابهای غیر استروئیدی -برخی محلولهای حاوی سوربیتول(استامینوفن ها) -محلولهای هیپرتونیک</p>

(۱ و ۳)

ح) داروهای آنتی میکروبیال مستعد کننده اسهال کلسترییدیایی که در جدول زیر مشاهده مینمایید: (۱)

جدول ۳- داروهای آنتی میکروبیال مستعد کننده اسهال کلسترییدیایی

Anti microbial predisposing to clostridium difficile associated diarrhea		
Very commonly related	Commonly related	Uncommonly related
<p>Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins</p>	<p>Other penicillins Sulphonamids Treimethoprim Cotrimoxazole Quinolones</p>	<p>Aminoglycosides Bacitracin Metronidazole Teicoplanine Rifampine Chloramphenicol Tetracycline Carbepenem Daptomycin</p>

۴- ارزیابی و برخورد با بیمار شیمی درمانی مبتلا به اسهال:

الف - موارد حائز اهمیت در شرح حال و معاینه بالینی

۱- گرفتن شرح حال از زمان شروع و تداوم اسهال که شامل این موارد میگردد: وجود تب، درد، کرامپ شکمی، سرگیجه و ضعف و بیحالی رد کردن Sepsis انسداد روده و تخمین دهیدراسیون و اخذ شرح حال دقیق داروهای مصرف شده توسط بیمار.

۲- توجه به وضعیت وضعیت دفع: شامل دفعات دفع طی ۲۴ ساعت گذشته، قوام مدفوع (وجود خون در مدفوع مدفوع ابکی) وجود اسهال شبانه، بی اختیاری مدفوع.

ب- تغذیه بیمار:

توجه به مصرف غذاهایی که باعث شل شدن مدفوع میشوند. (ارجاع به بند ۸)

ج- وضعیت بیماریهای زمینه ای

گروهی از بیماریها مسبب اسهال هستند مانند دیابت هیپرتیروئیدیسم، هیپوآلبومینمی، دیورتیکولیت، انسداد نسبی روده و سندرم روده تحریک پذیر

د- معاینه:

بررسی وضعیت دهیدراسیون کنترل، حجم ادرار، وزن و علائم حیاتی و توجه به وضعیت هوشیاری بیمار از اهمیت بسزایی برخوردار است. موارد ذکر شده بایستی توسط پرسنل بخش مراقبت های تسکینی انجام شود

(۴)

۵- طبقه بندی اسهال ناشی از شیمی درمانی :

در جدول ۴ طبقه بندی انواع اسهال آورده شده است:

جدول ۴- شاخص های طبقه بندی اسهال در بیماران شیمی درمانی

Table 1: Common Terminology Criteria for Diarrhea

Toxicity	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of < 4 stools per day over baseline. Ostomy: Mild increase output compared to baseline	Increase of 4-6 stools per day over baseline. Ostomy: Moderate increase in output compared to baseline	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline. Incontinence. Hospitalization indicated. Ostomy: Severe increase in ostomy output compared to baseline. Limited self care ADL	Life-threatening consequences. Urgent intervention indicated	Death.

(۳و۴)

۶- نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال ناشی از شیمی درمانی:

ارزیابی اولیه جهت چگونگی برخورد با بیماران مبتلا به اسهال از اهمیت بسزایی برخوردار است. همانطور که در صفحات قبل ذکر شد شرح حال مدت زمان اسهال قوام و تعداد دفعات مدفوع کودک همراهی با کرامپ سرگیجه و تب گرفتن شرح حال دارویی و تغذیه ای باید از بیمار گرفته شود.

بر اساس علائم هشدار دهنده بیماران مبتلا به CID به دو گروه تقسیم میشوند:

اسهال پیچیده یا خطرناک و اسهال غیرمشکل دار (غیر پیچیده) که در ادامه به ارزیابی و درمان دو گروه خواهیم پرداخت.

A. نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال غیر پیچیده:

A-1 تعریف: به اسهالی گفته میشود که با توجه به موارد ذکر شده در جدول ۴- حداکثر گرید ۱ یا ۲ باشد و همراه با علائم خطر از جمله دهیدراتاسیون متوسط تا شدید تب و نوتروپنی و یا خون در مدفوع نباشد.

A-2 مراقبت غیر دارویی: موارد زیر توصیه میشود

- (a) قطع داروهای حاوی لاکتولوز و مکملهای با اسمولاریته بالا
- (b) روزانه ۸-۱۰ لیوان بزرگ مایعات مصرف نماید (که بعنوان نمونه میتوان از دوغ یا O.R.S نام برد)
- (c) مصرف سایر غذاها با فاصله نزدیک و با حجم کم باشد (میتوان از موز پاستا برنج آب سیب و نان تست استفاده نمود)
- (d) حتما مجدداً علائم خطر از جمله آشکار شدن تب یا سرگیجه در حالت، ایستاده مورد بررسی قرار گیرد.
- (e) در صورت اسهال گرید ۲ یا بالاتر داروی شیمی درمانی قطع و بعد از بهبود علائم با دوز تصحیح شده مجدداً شروع شود. این مرحله در منزل و با تماس با پرسنل گروه مراقبت تسکینی امکان پذیر است

A-3 درمان دارویی:

در اسهال غیر پیچیده میتوان از لوپراماید بر اساس وزن و سن استفاده نمود. بدین ترتیب که در کودکان ۲ تا ۶ سال (۱۳- ۲۰ کیلوگرم) یک میلی گرم ۳ بار در روز و سپس در روزهای بعدی به ازای هر بار اسهال ۱/ میلی گرم بر وزن توصیه میشود. در بچه های ۶ تا ۸ سال (وزن ۲۰-۳۰ کیلوگرم) ۲ میلیگرم دو بار در روز در روزهای بعد ۱/ میلیگرم بر وزن به ازای هر بار مدفوع شل توصیه می گردد. در کودکان ۸ تا ۱۲ سال ۴ میلیگرم بعد از دفع اولین مدفوع شل و سپس ۲ میلیگرم بعد از هر نوبت اسهال توصیه می گردد. دوز این دارو در کودکان زیر ۲ سال تعریف مشخصی نشده است. ذکر این نکته ضروریست که مصرف این دارو در مرحله ی نگهدارنده نباید از مقدار این دارو که در ابتدا مصرف می گردد بیشتر باشد

- در بیماران دریافت کننده ایرینوتکان توصیه میشود با ایجاد مدفوع شل داروی لوپراماید با دوز یاد شده آغاز و حداقل بمدت ۱۲ ساعت ادامه یابد.
- این مرحله بهتر است در بخش مراقبت تسکینی انجام گردد
-

A-4 ارزیابی مجدد:

ارزیابی مجدد بیماران بعد از ۱۲-۲۴ ساعت از شروع دارو انجام شود در این قسمت بیماران به دو گروه تقسیم میشوند:

A-4a: بیمارانی که اسهال آنها بهبود یافته است در این گروه رژیم غذایی یاد شده ادامه مییابد و به آهستگی از غذاهای جامد و نرم نیز استفاده میشود. بعد از ۱۲ ساعت از قطع اسهال میتوان لوپراماید را قطع نمود.

در این قسمت بیمار میتواند از بخش مراقبت تسکینی مرخص شده و با دادن علائم هشدار به منزل مراجعه نماید.

A-4 b: بیمارانی که همچنان اسهال آنها ادامه دارد این بیماران شامل افرادی هستند که همچنان اسهال گرید ۱ یا ۲ دارند و هیچگونه علائم هشداردهنده از جمله تب، نوترینی دهیدراتاسیون و خون در مدفوع ندارند در این بیماران موارد زیر توصیه میشود:

۱- ارزیابی مدفوع از نظر خون گلوبول سفید، سالمونلا، کامپیلوباکتر و کلسترییدیوم دیفیسیل

۲- چک CBC و الکترولیتها

۳- جایگزینی مایعات در حد نیاز.

۴- قطع داروی لوپراماید و شروع خط دوم درمان از داروی اوکتروتاید میتوان استفاده نمود. دوز دارو به شکل 2mcg/kg زیر جلدی هر ۸-۱۲ ساعت تجویز می گردد در موارد اسهال غیر عفونی میتوان از ترکیبات حاوی اپیپوید (دیفنوکسیلات) استفاده نمود.

در این قسمت بایستی بیمار همچنان در بخش مراقبت تسکینی بوده تا آزمایشات پی گیری شود و در صورت بهبودی مثل گروه اول بیماران پیگیری می گردند. در غیر این صورت مثل اسهال پیچیده برخورد می گردد.

(۴)

در صورت تشدید اسهال یا مواجهه با اسهال پیچیده طبق فرایند درمانی که در زیر خواهد آمد برخورد میکنیم.

B. نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال پیچیده:

B-1 تعریف: به اسهالی پیچیده گفته میشود که با توجه به موارد ذکر شده در جدول -۴ گرید ۳ یا ۴ باشد و با گرید ۱ و ۲ به بالا همراه با یکی یا بیشتر از علائم زیر باشد: کرامپ شکمی، تهوع استفراغ، نشانه های سپسیس، دهیدراتاسیون متوسط تا شدید، تب و نوترینی و یا خون در مدفوع و کاهش هوشیاری.

B-2 ارزیابی و درمان :

این بیماران باید بلافاصله در بیمارستان بستری شده و موارد زیر جهت وی انجام گردد :

B-2 a: اکتروتااید که شروع با $1-2\text{mcg/kg}$ loading که تا سه بار قابل تجویز است و سپس 1mcg/kg زیر

جلدی هر ۸-۱۲ ساعت یا وریدی با دوز ۲۵-۵۰ میکروگرم در ساعت (منقسم سه بار در روز) استفاده شود. و در صورت دهیدراسیون شدید دوز دارو تا ۵۰۰ میکروگرم سه بار در روز نیز افزایش داده میشود.

B-2 b: شروع سریع مایعات وریدی و آنتی بیوتیک (از جمله کینولون ها)

B-2 c: ارزیابی CBC و الکترولیت‌ها و بررسی مدفوع

B-2 d: قطع کلیه داروهای شیمی درمانی

بعد از اقدامات اولیه این بیماران باید به بخش خون یا بخش مراقبت‌های ویژه طبق نظر پزشک درمانگر بخش مراقبت‌های تسکینی انتقال یابند.

۷- نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال عفونی در بیماران شیمی درمانی

اسهال کلستریدیایی از موارد بسیار مهم در این بیماران بوده و در صورت عدم درمان با مرگ و میر بالایی همراه میباشد.

✓ در صورت وجود هر کدام از موارد زیر باید به اسهال کلستریدیایی شک کرد:

- اسهال بیشتر از ۱۰ بار در روز
- لکوسیتوز
- افزایش کراتینین سرمی
- کاهش آلبومین سرمی
- ایلتوس و مگاکولون
- درد و دیستانسیون شدید شکمی
- وجود آسیت در یافته‌های شکمی

در این موارد (شک به اسهال کلستریدیایی) اقدامات زیر توصیه میشود:

- کشت مدفوع از نظر کلستریدیوم که معمولا جواب آزمایش حدود ۴۸-۹۶ ساعت بعد آماده میشود.
- روشهای دیگر ارزیابی، بررسی آنتی ژن میکروب است که در عرض کمتر از ۱ ساعت آماده میشود. یافتن توکسین میکروب که یکروزه جواب داده میشود نیز دز تشخیص بسیار کمک کننده است.
- داروهای شیمی درمانی قطع گردیده و مترونیدازول خوراکی یا وریدی به همراه وانکومايسين به مدت ۱۰-۱۴ روز تجویز گردد.
- مصرف داروهای کاهنده حجم اسهال از جمله دیفنوکسیلات و لوپرامید توصیه نمی شود

توصیه به رعایت بهداشت دستها و در صورت امکان جداسازی در جهت جلوگیری از پخش بیماری کمک کننده است.

جدول ۵- عوامل ایجاد اسهال عفونی و درمان

(۴)

cryptosporidium	Niclosamide ,parmomycine,azithromycine,
Giardia lamblia	Tiabendazole,Mebendazole, Niclosamide
Microsporidium	Albendazole,Metronidazole, Niclosamide
Entamoba Histolytica	Metronidazole,Tinidazole,idoquinole
Strongyloides	Ivermectine,Thiabendazole
Isospora Beli	TMP-SMX ,Pyrimethamine,Ciprofloxacin

۸- توصیه های تغذیه ای و مکمل ها:

در بیماران مبتلا به اسهال توصیه به مصرف ۱۰-۱۲ فنجان مایعات ایزواسموتیک در روز که حاوی کالری کافی باشد میگردد. مصرف گوشت به مقدار اندک وسایر مواد از جمله سیب زمینی هویج پخته برنج سفید نان و ترجیحا غذاهای فاقد لاکتوز توصیه میشود.

در این بیماران بایستی از غذاهای ادویه دار غذاهای سرخ شده خیلی سرد یا خیلی گرم و چرب اجتناب کرد.

مصرف نوشیدنی های حاوی سوربیتول زیاد از جمله آبمیوه (هلو آلو گیلان گلابی) توصیه نمیشود.

کافئین نیز باعث افزایش اسهال در این بیماران میگردد.

(۱۱۴)

۹- جایگاه فراورده های پروبیوتیک در اسهال :

استفاده از فراورده های پروبیوتیک در کنار رژیم غذایی مورد استفاده در اسهال ناشی از شیمی درمانی و در موارد خفیف تا متوسط توصیه میشود. پروبیوتیک طول دوره اسهال و دفعات آنرا کاهش میدهند یکسری از مطالعات نشان دهنده اثر بخشی بعضی از پروبیوتیک ها در کنترل GVHD حاد می باشد. (۱۳)

(۱۱)

مطالعات مختلف استفاده از فراورده های پروبیوتیک را در بیماران شدیداً بدحال توصیه نمیکند.

در بعضی از مطالعات که بر نمونه های حیوانی صورت گرفته نشان دهنده ی آنست که پروبیوتیک در کاهش اسهال ناشی از شیمی درمانی می تواند موثر باشد (۱۴)

۱۰- مراقبتهای پوستی در بیماران اسهال ناشی از شیمی درمانی:

در این بیماران باید از سلامتی پوست و عدم آزدکی یا خراش پوستی اطمینان حاصل نمود.

شستشوی ناحیه آنال با آب ولرم و صابون ملایم پس از هر بار دفع توصیه میشود. استفاده از وان آب ولرم و کرم های مرطوب و محافظت کننده پوست کمک کننده میباشد.

این مراقبت ها بایستی توسط پرستار بخش مراقبت های تسکینی به بیمار و همراه بیمار شرح داده شود
(۴)

۱۱- مقایسه اثر درمانی اکتیوتید و اپیویدر بیماران اسهال ناشی از شیمی درمانی:

یکی از مزیت های اپیوئیدها تاثیر سریعتر آن است. اما درصد زیادی از بیماران با اسهال شدید گرید ۳ و ۴ به درمان اپیوئیدی بخوبی پاسخ نمیدهند.

بنابر این با توجه به عوارض کم اوکترئوتاید و تاثیر بیشتر آن در موارد زیر داروی اوکترئوتاید توصیه میشود:

- موارد اسهال شدید گرید ۳ و ۴ ناشی از شیمی درمانی بعنوان خط اول درمان
- در موارد اسهال متوسط گرید ۱ و ۲ در صورت عدم پاسخ به درمان لوپراماید بعنوان خط دوم درمان

(۷)

۱۲- ارزیابی و درمان اسهال بدنبال رادیوتراپی:

رادیوتراپی به ناحیه شکم و لگن بوسیله آزدسازی پروستاگلندین ها و عدم باز جذب نمک های صفراوی و در نتیجه افزایش پریستالتیسم باعث ایجاد اسهال میشود. در موارد شیمی درمانی همزمان احتمال وقوع اسهال افزایش میابد.

پروکتیت واسهال ناشی از رادیوتراپی از ۳ تا ۶ هفته بعد از رادیوتراپی اتفاق میافتد. علائمی چون اضطراب در دفع، کرامپ، اسهال و خونریزی دیده میشود. علیرغم مطالعات گوناگون در زمینه استفاده از لوپرامید - اپیوئید ها و سوکرافیت همچنان بنظر میرسد اوکترئوتاید داروی ارجح و موثر در درمان اسهال بدنبال رادیوتراپی باشد.

(۱۰ و ۳)

۱۳- اسهال ناشی از GVHD:

اسهال ناشی از GVHD می تواند در زمینه ی پیوند آلوژنیک مغز استخوان یا ثانویه به تزریق فرآورده های خونی اتفاق افتد اسهال ناشی از تزریق فرآورده های خونی پیش آگهی خوبی نداشته و رکن اساسی پیش گیری از بروز این واقعه می باشد و شک به آن با رد سایر علل مسبب علائم بالینی می باشد. این علائم عبارتند از: تب راش پوستی اسهال پان سیتوپنی زردی و نارسایی کلیه. تشخیص قطعی این نوع اسهال با بیوپسی بافتی تایید می گردد. (۶)

اسهال به دنبال پیوند مغز استخوان همانند اسهال ناشی از تزریق فرآورده های خونی می تواند با راش پوستی و زردی همراهی داشته باشد و یکی از علل مهم مرگ و میر به دنبال پیوند است. این نوع اسهال بر اساس شدت به ۴ مرحله تقسیم می گردد. ضمن اینکه سایر علل ناشی از اسهال در این گروه رد گردید بیوپسی بافتی از ارگان درگیر در تشخیص کمک کننده خواهد بود. بر اساس درجه ی شدت اسهال از درمان هایی چون هیدراسیون و استفاده از دارو هایی چون کورتیکو استروئید سیکلوسپورین و سلسپت می توان استفاده نمود. (۱۳)

- 1- Nathan I. Cherny, Evaluation and Management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with Advanced Cancer: A Review, *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 36 No. 4 October 2008
- 2- Al B. Benson III, Jaffer A. Ajani, Robert B. Catalano, Constance Engelking, Steven M. Kornblau, James A. Martenson Jr, Richard McCallum, Edith P. Mitchell, Thomas M. O'Dorisio, Everett E. Vokes and Scott Wadler, Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 22, Number 14, July 15, 2004
- 3- Vanessa Buduhan, RN MN; Rosemary Cashman, RN MSc(A), MA (ACNPP); Elizabeth Cooper, RN BScN, CON, BC Cancer Agency symptom management guidelines for cancer related diarrhea
BCCA Guidelines for Chemotherapy-Induced Diarrhea. 2013
- 4- Kornblau S1, Benson AB, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M, Ippoliti C, Lazarus HM, Mitchell E, Rubin J, Stiff PJ, Vokes E, Wadler S, Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies. *J Pain Symptom Manage.*; 19(2):118-29, feb 2000.
- 5- Rohini Sharma, Peter Tobin, Stephen J Clarke, chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhea, *lancet oncology*, vol 6:93-102, 2005
- 6) Paul A. Carpenter, MB BSA,b and Margaret L. MacMillan, MD, Management of Acute Graft Versus Host Disease in Children *Pediatr Clin North Am.*; 57(1): 273–295, feb 2010
- 7) Jack L1, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Probiotics and diarrhoea management in enterally tube fed critically ill patients--what is the evidence? *intensive Crit Care Nurs*, Dec; 26(6):314-26, 2010
- 8) Dinemarie Kweekel a, , Henk-Jan Guchelaar a,c, Hans Gelderblom b, Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity, *Cancer Treatment Reviews* vol, 34, 656– 669, 2008
- 9- Greater Manchester and Cheshire Cancer, Management of chemotherapy induced diarrhea, 2013
- 10- Miguela Caniza: Approach, Diagnosis and Management of diarrhea, Department of Infectious Diseases International Outreach Program, St. Jude Children's Research, 2009
- 11- Jean Stern, Nutrition Education
Coordinator, Seattle Cancer Care Alliance, Management of Acute Cancer Treatment Induced Diarrhea, 2013
- 12) Ozgur Akin Oto, Semra Paydas, Fikri Baslamisli, Ilhan Tuncer, Melek Ergin Emre Kalakoc, Umut Disel, Sinan Yavuz, Fatih Ko"se, Yesim Tasova, Transfusion-associated graft-versus-host disease *European Journal of Internal Medicine* vol 17, 151 – 156, 2006
- 13) Yuanyuan Chen, Ye Zhao, Qiao Cheng, Depei Wu, and Haiyan Liu¹, The Role of Intestinal Microbiota in Acute Graft-versus-Host Disease, *Journal of Immunology Research*, 2015.
- 14) Joanne M Bowen, Andrea M Stringer, Rachel J Gibson, Ann SJ Yeoh, Sarah, Hannam & Dorothy MK Keefe, VSL#3 probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhoea and weight loss, *Cancer Biology & Therapy*, 6:9, 1449-1454; September 2007