

مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی کودکان



موسسه نیکوکاری کنترل سرطان ایرانیان
مکسا



انجمن خون و سرطان کودکان ایران
Iranian Pediatric Hematology & Oncology Society

راهنمای بالینی پیشگیری و مدیریت اسهال ناشی از شیمی درمانی در کودکان مبتلا به سرطان

دکتر زهرا خفاف پور

فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی اطفال

استادیار دانشگاه پزشکی شهید بهشتی-بیمارستان مفید

دکتر فاطمه کارگر

پزشک عمومی

کارشناس طب تسکینی حمایتی موسسه خیریه مکسا

مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی کودکان

پژوهشکده سلامت کودکان



فهرست

۲ مقدمه:
۲ اسهال ناشی از GVHD:
۲ اسهال ناشی از شیمی درمانی (CID) CHEMOTHERAPY INDUCED DIARRHEA:
۳ عوامل خطر برای اسهال ناشی از شیمی درمانی:
۳ تشخیص های افتراقی:
۳ داروهای غیر شیمی درمانی:
۴ اسهال ناشی از شیمی درمانی به دنبال مصرف IRINOTECAN:
۴ مدیریت اسهال ناشی از شیمی درمانی (مشاهده الگوریتم):
۵ اصلاح رژیم غذایی در هنگام اسهال:
۷ داروهای ضد اسهال:
۷ Octreotide:
۹ References:

مقدمه:

اسهال یکی از عوارض مرتبط با درمان در کودکان مبتلا به سرطان است و در صورت عدم درمان مناسب در گروه بیماران نوتروپنیک تهدیدگر حیات می باشد. علل احتمالی اسهال شامل شیمی درمانی، رادیوتراپی، GVHD و عفونت ها میباشد که سبب ایجاد اسهال ترشحی میشوند همچنین عواملی مثل عدم تحمل لاکتوز میتواند سبب ایجاد اسهال اسمزی شود. اسهال ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی در ناحیه شکم و لگن، به علت آسیب مخاطی رخ می دهد که منجر به کاهش جذب آب و الکترولیت ها می شود و سبب اسهال میگردد. در مواجهه با یک بیمار مبتلا به اسهال، پس از رد کردن علل فوق، سوء جذب نمک صفاوی نیز باید در نظر گرفته شود. در این نوع اسهال به علت تحریک روده بزرگ توسط نمک های صفاوی اضافی، بیمار دچار کرامپ های شکمی همراه با اسهال آبکی میشود.

اسهال ناشی از GVHD:

بیمارانی که تحت پیوند سلول های بنیادی آلوژنیک قرار می گیرند، در معرض خطر GVHD هستند، که پاسخ میزبان به سلول های T اهداکننده است و اغلب منجر به التهاب روده می شود. GVHD ممکن است کل دستگاه گوارش را درگیر کند و می تواند منجر به اسهال، خونریزی روده، کرامپ و درد شکمی و نیز ایلئوس شود. اسهال به طور معمول سبز، موکوئید، آبکی، و مخلوط با سلول های کنده شده از دیواره روده است. پس از گذشت ۱۰۰ روز از GVHD، BMT، مزمن در نظر گرفته می شود، حتی اگر با علائم حاد تظاهر یابد. GVHD مزمن (cGVHD) روده ممکن است با اسهال ظاهر شود. ویژگی های رایج برای cGVHD عبارتند از سوء جذب، بی اشتها، تاخیر در رشد و تظاهرات دهانی. تشخیص cGVHD ممکن است پیش از گذشت ۱۰۰ روز از پیوند مغز استخوان صورت گیرد و گذشت کمتر از ۱۰۰ روز، رد کننده تشخیص cGVHD نمیشود. همچنین توجه داشته باشید که وجود GVHD (چه حاد یا مزمن) همراه با عفونت، غیر معمول نیست و باید در همه بیماران در نظر گرفته شود. مدیریت اسهال در بیماران BMT آلوژنیک، تخصصی است و همیشه باید با مشورت پزشکان BMT کودکان انجام شود.

اسهال ناشی از شیمی درمانی CHEMOTHERAPY INDUCED DIARRHEA (CID)

CID به عنوان افزایش حداقل ۲ تا ۳ نوبت یا بیشتر دفع مدفوع (شل) در روز یا افزایش میزان مدفوع شل و آبکی در مقایسه با قبل از شیمی درمانی یا وضعیتی که باعث بیدار شدن بیمار در شب شود، تعریف می شود. CID می تواند ناتوان کننده و در برخی موارد تهدید کننده زندگی باشد. یافته های این بیماران شامل کاهش حجم درون عروقی، نارسایی کلیوی و اختلالات الکترولیتی مانند اسیدوز متابولیک، هایپوناترمی یا هایپرnatremی است. CID ناشی از اختلالات مکانیکی و بیوشیمیایی است که به علت تاثیر داروهای شیمی درمانی بر روی مخاط روده ایجاد می شود. CID می تواند با مصرف هرگونه داروی شیمی درمانی رخ دهد اما پس از تجویز ایرینوتکان (تا ۴۵٪) و با دوز بالای متوترکسات شایع تر است.

ارزیابی دقیق به تشخیص زودهنگام اسهال ناشی از شیمی درمانی کمک میکند. درمان زودهنگام CID از بستری شدن بیمار در بیمارستان جلوگیری می کند. در اولین ویزیت بیمار تحت درمان شیمی درمانی، میتوان با توصیه هایی از جمله مصرف مایعات کافی، رژیم غذایی سالم و گزارش فوری عوارض جانبی، بروز و شدت اسهال را کاهش داد و سبب ارتقا سلامت بیمار شد.

عوامل خطر برای اسهال ناشی از شیمی درمانی:

- ✓ جنسیت مونث
- ✓ وجود بیماری گوارشی دیگر (مانند کولیت، عدم تحمل لاکتوز)
- ✓ رادیوتراپی همزمان به شکم و لگن
- ✓ سابقه قبلی CID
- ✓ سابقه قبلی تیفلایتیس نوتروپنیک

تشخیص های افتراقی:

- ✓ عفونت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و کاندیدا
- ✓ انسداد تحت حاد
- ✓ انسداد پارشیل روده
- ✓ سوء جذب
- ✓ Fecal impaction
- ✓ اسهال به دنبال یبوست طولانی مدت
- ✓ رژیم های غذایی با اسمولالیتیه بالا (به عنوان مثال برپایه اسید آمینه)، عدم تحمل لاکتوز.
- ✓ داروها (مانند نرم کننده های مدفوع، ملین ها، آنتی بیوتیک ها، آنتی اسیدها و غیره)

داروهای غیر شیمی درمانی که می توانند باعث اسهال شوند و معمولاً برای بیماران مبتلا

به سرطان اطفال تجویز می شوند عبارتند از:

۱. آنتی اسیدها با منیزیم
۲. آنتی بیوتیک ها، به عنوان مثال، آمپی سیلین، اریترومایسین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین
۳. نمک های صفاوی، لاکتولوز
۴. کلرید پتاسیم
۵. عوامل پروکینتیک
۶. h2 بلاکرها، مهارکننده های پمپ پروتون (PPI)

اسهال ناشی از شیمی درمانی به دنبال مصرف IRINOTECAN:

ایرینوتکان در مجرای روده به متابولیت فعال خود SN38 تبدیل میشود. متعاقباً در کبد گلوکورونیزه شده و به SN38G تبدیل می شود. SN38 باعث آسیب مستقیم مخاط روده و ایجاد تغییراتی میشود که محیط روده را برای رشد و تکثیر سویه های مختلف باکتری ها آماده میکند. بر اساس این فرض که بتا گلوکورونیداز باکتریایی در روده برای فعال سازی SN38G ضروری است، آنتی بیوتیک هایی مانند سفالوسپورین های نسل سوم از گلوکورونیداسیون باکتری E.coli در روده جلوگیری می کنند و در نتیجه فعالیت متابولیت سمی ایرینوتکان را کاهش می دهند.

مدیریت اسهال ناشی از شیمی درمانی (مشاهده الگوریتم)

۱. در تمام بیمارانی که با اسهال مراجعه می کنند باید وزن و وضعیت هیدراتاسیون فرد ثبت شود و CBC، BUN، Cr، Na، K، Cl، Ca، Mg و VBG بررسی شود.

۲. بررسی های میکروبیولوژی:

- در بیماران سرپایی که با اسهال مراجعه می کنند باید موارد زیر را در نظر داشت:
 - ✓ ارسال نمونه مدفوع برای آزمایش ویروس روده
 - غربالگری روتا ویروس + آدنوویروس EIA + تشخیص مولکولی نوروویروس (در صورت منفی بودن روتا/آدنوویروس)
 - ✓ ارسال کشت مدفوع یا سنجش مولکولی برای پاتوژن های باکتریایی روده
 - ✓ بررسی وروتوکسین (یا ژن وروتوکسین) در صورت اسهال خونی یا در موارد شیوع اپیدمیولوژیک / شک بالینی قوی/ وجود عوامل خطر.
 - ✓ ارسال نمونه مدفوع برای آزمایش تخمک و انگل (علت غیر معمول).
- بیماران بستری که بیش از ۷۲ ساعت در بیمارستان بستری بوده اند و پس از آن دچار اسهال می شوند، بسیار بعید است که پاتوژن باکتریایی روده ای داشته باشند و باید:
 - ✓ مدفوع برای آزمایش ویروس روده ارسال شود
 - غربالگری روتا ویروس + آدنوویروس EIA + تشخیص مولکولی نوروویروس (در صورت منفی بودن روتا/آدنوویروس)
- همه بیماران (بیماران بستری یا سرپایی) که در طول درمان با آنتی بیوتیک یا بلافاصله پس از آن دچار اسهال می شوند، باید آزمایش مدفوع برای توکسین کلستریدیوم دیفیسیل یا ژن های توکسین انجام دهند.
- مشاهده مدفوع زیر میکروسکوپ الکترونی یا استفاده از پانل های تشخیص مولکولی ویروس روده ای معمولاً برای بیمارانی که دچار تضعیف شدید سیستم ایمنی هستند و با اسهال طولانی مدت مراجعه میکنند و سایر تست های بالا منفی باشد، استفاده می شود. در این خصوص مشاوره با یک میکروبیولوژیست کمک کننده خواهد بود.
- تصویربرداری تشخیصی روتین معمولاً مورد نیاز نیست. بر اساس شرح حال و معاینه بالینی موارد زیر را در نظر بگیرید: گرافی شکم، بررسی قسمت فوقانی دستگاه گوارش و روده کوچک با استفاده از مواد حاجب (به ندرت کاربرد دارد، زیرا اثر

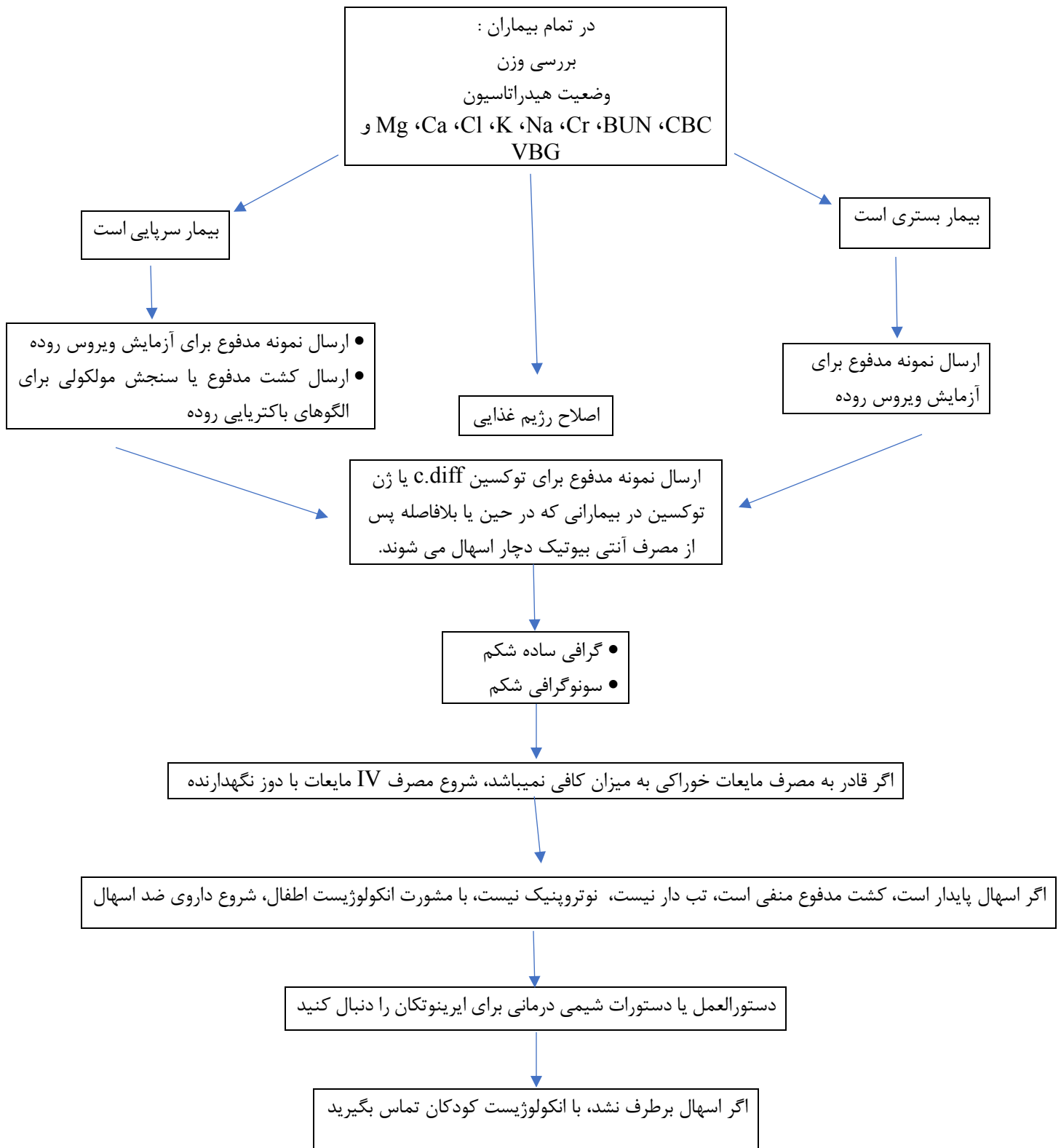
اسمزی کنتراست بر روده ممکن است اسهال را بدتر کند، و/یا سونوگرافی شکمی. در صورت لزوم مشاوره جراحی یا گوارش انجام شود.

۳. جایگزینی مایعات باید با مصرف خوراکی مایعات به میزان حداقل حجم مایع نگهدارنده متناسب با وزن/سن صورت گیرد: برای نوزادان، شیر مادر یا شیرخشک در الویت است اما در صورت عدم تحمل، از محلول ORS باید استفاده شود. برای کودکان بزرگتر، ORS بر مصرف آب به تنهایی ترجیح داده می شود. نوشابه‌های گازدار، نوشیدنی‌های انرژی زا یا نوشابه های ورزشی ممکن است مخلوط الکتrolیت و گلوکز از دست رفته ناشی از اسهال را فراهم نکنند.
۴. اگر بیمار قادر به تحمل مایعات خوراکی نیست یا کم آبی متوسط تا شدید دارد، برای مایع درمانی تزریقی بستری شود.
۵. در صورت نوتروپنیک بودن، مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف با یا بدون مترونیدازول را با مشورت با انکولوژیست کودکان تجویز کنید.
۶. اگر اسهال تداوم داشته و کشت مدفوع با طیف وسیع تری منفی است و بیمار تب دار و نوتروپنیک نیست، با احتیاط، میتوان داروهای ضد اسهال را تجویز نمود.

اصلاح رژیم غذایی در هنگام اسهال

- ✓ افزایش مصرف مایعات شفاف (صاف شده) و بدون پالپ و تکه های غذا یا میوه مانند آب، عصاره گوشت، آبمیوه های تازه (به استثنای آب سیب) و چای بدون کافئین.
- ✓ مصرف محلول های رهیدراسیون خوراکی (ORS) در صورت اندیکاسیون.
- ✓ قطع موقت شیر و محصولات حاوی لاکتوز تا مشخص گردد که آیا باعث بهبود علائم می شود یا خیر.
- ✓ اجتناب از مصرف غذاهای تند، سرخ شده، چرب، سبزیجات خام، کافئین (چای، قهوه، الکل) و نوشیدنی های گازدار
- ✓ افزایش فیبر محلول در رژیم غذایی از جمله؛ جو، جو دوسر، برنج، هویج، موز، پوره سیب، پاپایا، سیب زمینی شیرین، کدو، چغندر، قارچ، کدو حلوائی و شلغم
- ✓ کاهش فیبر نامحلول مانند سبوس، غلات کامل (کورن فلکس/نان/پاستا)، آلو، گلابی، توت ها
- ✓ جدا کردن پوسته و هسته از تمام میوه ها و سبزیجات
- ✓ رژیم غذایی BRAT (موز، برنج، سیب، نان تست)
- ✓ ارجاع به متخصص تغذیه
- ✓ در موارد مقاوم به درمان و درمان سخت، مشاوره با متخصص گوارش کودکان و در نظر گرفتن احتمال وجود نقص ایمنی زمینه ای

الگوریتم مدیریت اسهال ناشی از شیمی درمانی در کودکان مبتلا به سرطان



داروهای ضد اسهال

۱. اپیونیدها:

آ. لوپرامید: (قرص و کپسول ۲ میلی گرمی و شربت خوراکی با دوز 1 mg / 5ml)

یک مشتق اپیونیدی مصنوعی، اولین داروی انتخابی برای CID است. لوپرامید با اعمال اثرات آگونیستی بر گیرنده های اپیونیدی در دستگاه گوارش به عنوان یک عامل ضد اسهال عمل می کند و در نتیجه باعث کاهش پریستالسیس و افزایش بازجذب مایع می شود. لوپرامید به میزان کم جذب می شود و عوارض جانبی محدودی ایجاد می کند. اگرچه نادر است، اما لوپرامید می تواند باعث ایجاد ایلتوس پارالیتیک شود، و بیماران باید در حین استفاده از لوپرامید با دوز بالا، به طور منظم برای این موضوع تحت نظر قرار گیرند. سایر عوارض جانبی شامل درد شکم، خشکی دهان، خواب آلودگی و سرگیجه است. اگرچه ثابت شده است که لوپرامید در اسهال بدون عارضه بسیار مؤثر است، اما کاربرد آن به عنوان مونوتراپی برای اسهال شدید محدود است.

✓ لوپرامید برای اسهال درجه ۱ (افزایش کمتر از ۴ نوبت دفع مدفوع در روز بیش از سطح پایه) که بیش از ۱۲-۲۴ ساعت ادامه دارد یا برای اسهال درجه ۲ (افزایش چهار تا شش نوبت دفع مدفوع در روز بیش از سطح پایه) اندیکاسیون دارد.

✓ دوز تجویزی لوپرامید به شرح زیر است:

وزن	دوز اولیه	دوز بعدی	در طول شب
زیر ۱۳ کیلوگرم	۰.۵ میلی گرم معادل ۲.۵ سی سی شربت	۲.۵ سی سی شربت هر ۳ ساعت	۲.۵ سی سی شربت هر ۴ ساعت
بین ۱۳ تا ۲۰ کیلوگرم	۱ میلی گرم معادل ۵ سی سی شربت	۵ سی سی شربت هر ۴ ساعت	۵ سی سی شربت هر ۴ ساعت
۲۰ تا ۳۰ کیلوگرم	۲ میلی گرم معادل یک قرص یا کپسول	نصف قرص یا کپسول هر ۳ ساعت	یک قرص یا کپسول هر ۴ ساعت
۳۰ تا ۴۳ کیلوگرم	۲ میلی گرم معادل یک قرص یا کپسول	نصف قرص یا کپسول هر ۲ ساعت	یک قرص یا کپسول هر ۴ ساعت
بالای ۴۳ کیلوگرم	۴ میلی گرم معادل ۲ قرص یا کپسول	یک قرص یا کپسول هر ۲ ساعت	دو قرص یا کپسول هر ۴ ساعت

✓ پس از رفع اسهال و برقراری مجدد یک رژیم غذایی طبیعی، لوپرامید باید ۱۲ ساعت ادامه یابد.

ب. دیفنوکسیلات- آتروپین:

این دارو برای مدیریت اسهال درجه ۳ یا ۴ (افزایش ۷ یا بیشتر تعداد دفعات دفع مدفوع در روز بیش از سطح پایه، بی اختیاری و شرایط تهدید کننده زندگی و نیاز به مداخله فوری و بستری) کافی نیست. حتما مشاوره با انکولوژیست کودکان صورت گیرد.

✓ مقدار 0.3-0.4 mg/kg، هر ۶-۸ ساعت به درمان با لوپرامید برای اسهال درجه ۱ یا ۲ اضافه می شود.

۲. Anti-Secretory Agents:

Octreotide: (آمپول های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ MCG/ML)

یک آنالوگ سوماتوستاتین مصنوعی است که از طریق مکانیسم های مختلفی از جمله: کاهش ترشح تعدادی از هورمون ها، مانند پپتید وازواکتیو روده، طولانی کردن زمان عبور روده و کاهش ترشح و افزایش جذب مایع و الکترولیت ها عمل میکند. Octreotide

در بیماران مبتلا به CID ناشی از irinotecan مفید است. اکثر توتاید به طور کلی به عنوان خط دوم درمان در بیمارانی که به مقدار زیاد لوپرامید هم مقاوم هستند در نظر گرفته میشود.

✓ دوز تجویزی: ۱ تا ۲ mcg/kg/dose هر ۱۲ ساعت به صورت IV یا S.C

۳. آنتی کولینرژیک ها:

آ. آتروپین: (آمپولهای ۰.۵ و ۱۰ mg/ml)

در درمان اسهال های زودرس (یعنی اسهال هایی که دارای واکنش کولینرژیک حاد با ایرینوتکان هستند) استفاده می شود.

✓ دوز تجویزی به شرح زیر است:

- زیر ۵ کیلوگرم: در ابتدا ۰.۰۲ mg/kg/dose ، سپس هر ۴ تا ۶ ساعت به صورت PRN
- ۵ کیلوگرم و بالاتر: ۰.۰۱ تا ۰.۰۲ mg/kg هر ۴ تا ۶ ساعت به صورت PRN. (از ۰.۱ mg/dose کمتر و از ۰.۴ mg/dose بیشتر نشود).

۴. سایر موارد:

آ. آنتی بیوتیک ها:

التهاب و نکروز گسترده در روده، بیماران را مستعد ابتلا به عفونت با پاتوژن های فرصت طلب می کند، به ویژه اگر دچار نقص ایمنی یا نوتروپنی باشند. افزایش نفوذپذیری اپیتلیال، و همچنین کاهش قدرت سیستم ایمنی، میکروفلور روده را قادر می سازد تا به خارج از دستگاه گوارش منتقل شود و بیماران را مستعد ابتلا به سپسیس تهدید کننده حیات با میکروبه های گرم منفی کند. در کودکان بدحال و نوتروپنیک مبتلا به اسهال، باید با مشورت یک متخصص سرطان اطفال، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف در نظر گرفته شود.

✓ بیشترین آنتی بیوتیک های مورد استفاده در این زمینه موارد زیر است:

- سفکسیم: ۸ mg/kg/dose تک دوز یا در دو دوز منقسم با ماکسیمم دوز ۴۰۰ میلی گرم روزانه
- سیپروفلوکساسین: ۲۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت

ب. پروبیوتیک ها:

میکروارگانسیم های غیر بیماری زا مانند لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم به طور گسترده در پیشگیری از اسهال مورد مطالعه قرار گرفته اند. مکانیسم های احتمالی تاثیر پروبیوتیکها شامل ایجاد یک مانع فیزیکی محافظ در برابر باکتری های عفونی، کارسینوژنهای تخریب کننده دیواره روده و ایجاد اثرات ضد التهابی بر روی مخاط روده است. با این حال، بیماران مبتلا به نقص ایمنی باید مراقب عفونت های شدید مانند سپسیس، ناشی از استفاده از پروبیوتیکها باشند.

ج. سوکرافات:

برای اسهال به دنبال رادیوتراپی در ناحیه لگن میتوان سوکرافات تجویز نمود.

References:

- 1- Kraft S. Chemotherapy-induced diarrhea: options for treatment and prevention.
- 2- Guo W. Irinotecan-Induced Diarrhea During A Protracted Administration Schedule for Pediatric Sarcomas—Mechanisms and Clinical Applications. *Clin Onco.* 2022;6(12):1-8.
- 3- McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emerging treatments. *Frontiers in pharmacology.* 2016 Nov 3; 7:223117.
- 4- Guidelines on the Prevention and Management of Chemotherapy Associated Diarrhea available at <http://www.apphonrohppa.com/en/system/files/documents/guidelines/FINAL%20diarrhea%20guideline%20-2017>.
- 5- supportive-care-guidelines available at https://childrensoncologygroup.org/docs/default-source/pdf/supportivecareguidelines_archived_1009_diarrhea_august2018.pdf?sfvrsn=65effebd_2
- 6- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- 7- Koselke E, Kraft S. Chemotherapy-Induced Diarrhea: Options for Treatment and Prevention. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy* 2012;2(4):143-51.
- 8- Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2010; 2(1):51-63.
- 9- Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-98.