

TRANSPLANT ALICILARINDA DİYAREYE YAKLAŞIM

Doç. Dr. Mehtap Aydın

KLİMİK İstanbul

28.05.2019



2,195

Children die daily of diarrhea — that's like losing nearly 32 school buses full of children each day

1 in 9

Child deaths are due to diarrhea

801 thousand

Child deaths from diarrhea every year

Diarrheal diseases account for 1 in 9 child deaths worldwide, making diarrhea the second leading cause of death among children under the age of 5. For children with HIV, diarrhea is even more deadly; the death rate for these children is 11 times higher than the rate for children without HIV.

Despite these sobering statistics, strides made over the last 20 years have shown that, in addition to rotavirus vaccination and breastfeeding, diarrhea prevention focused on safe water and improved hygiene and sanitation is not only possible, but cost effective: every \$1 invested yields an average return of \$25.50.

Learn how simple and inexpensive interventions to prevent and treat diarrhea can save the lives of children around the world.

Transplant Alıcılarında Diyare

- Solid organ transplantasyonlarında (SOT) sık karşılaşılan
- Morbidite ve mortalite
 - Dehidratasyon
 - İlaç toksisitesinin artması
 - Rejeksiyon (X2)

Sunum Planı

- Klinik tablo
- Epidemiyoloji
- Etyoloji
 - İnfeksiyöz
 - İnfeksiyöz dışı
- Tanı
- Tedavi

Klinik Tablo

Yumuşak kıvamlı veya sulu, sıklığı $\geq 3/\text{gün}$ dışkılama

- **Akut sulu diyare-** birkaç saat veya gün içinde sonlanır
- **Persistan diyare-** ≥ 14 gün
- **Kronik diyare-** >30 gün

Klinik Tablo

Bazı karakteristik özellikleri etyolojiye işaret edebilir

Ateş

Norovirus

CMV

Camplobacter

Entomoeba

Kanlı ishal ve karın ağrısı

Yersinia

Shigella

Salmonella

CMV

Entomoeba

Epidemiyoloji

Prevalans %20-50

Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Mortality

Am J Kidney Dis 51:478-486. © 2008 by the National Kidney Foundation, Inc.

%22

Results: We enrolled 41,442 patients. Mean follow-up was 758 ± 399 days. We observed 7,103 diarrhea cases and 8,104 graft losses (4,201 deaths). The 3-year cumulative incidence of diarrhea was 22%, with 18% diagnosed as noninfectious diarrhea with an unspecified cause. Using multivariate Cox

Epidemiyoloji

CMRO

0300-7995
doi:10.1185/03007995.2013.816278

Current Medical Research & Opinion Vol. 29, No. 10, 2013, 1315–1328

Article ST-0142.R1/816278
All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted

Review

Diarrhea in solid-organ transplant recipients:
a review of the evidence



1960-2013 arası yayınlarda insidans değişken

2007'de 1788 hastalık çok merkezli çalışma

- Renal %27
- Kalp %23
- Karaciğer %20
- Akciğer %17

Etyoloji

İnfeksiyöz / İnfeksiyöz olmayan



Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality

**İnfeksiyöz
Etyoloji diyare olanlarda %17**

Diarrhea in Kidney Transplant Recipients

481

Table 2. Categories of Diarrhea

Diarrhea Group	No. of Cases at 3 Years	Incidence (%)		
		1 Year	2 Years	3 Years
Overall	7,103	11.5 (11.1-11.8)	17.5 (17.0-17.9)	22.6 (22.1-23.1)
Other and unspecified diarrhea	5,871	9.0 (8.9-9.2)	14.4 (14.2-14.6)	19.0 (18.7-19.2)
Unspecified infectious diarrhea	510	0.8 (0.7-0.8)	1.2 (1.2-1.3)	1.7 (1.6-1.8)
Ulcerative colitis	946	1.8 (1.7-1.9)	2.3 (2.3-2.4)	2.9 (2.8-3.0)
Other noninfectious causes	132	0.2 (0.2-0.2)	0.3 (0.3-0.4)	0.4 (0.4-0.5)
Specified infectious cause	677	0.9 (0.9-1.0)	1.6 (1.5-1.7)	2.3 (2.2-2.4)

Etyoloji

Review

Diarrhea in solid-organ transplant recipients:
a review of the evidence

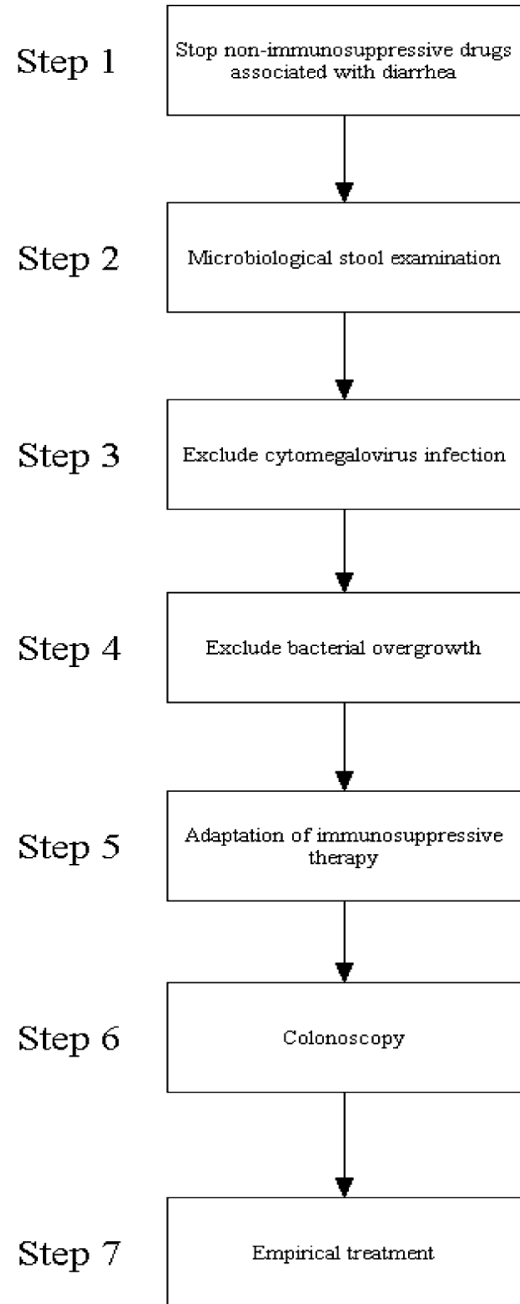


İnfeksiyöz ve ilaç ilişkili

- Sık
 - CMV İnfeksiyonu
 - Bakteriyel infeksiyonlar (*C. difficile*, SBBO)
 - Mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi
- Seyrek
 - Diğer infeksiyonlar (CMV ve Bakteriyel infeksiyonlar dışında)
 - İnfeksiyöz olmayan kolit (IBH)
 - MMF dışı ilaçlar
- Çok nadir
 - GVHD
 - PTLD
 - Mikroskopik kolit
 - Kolon kanseri
 - Malakoplaki

SBBO: İnce barsakta bakteri aşırı çoğalması
IBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

Severe Diarrhea Diagnosis in Transplantation



Diyaresi olan SOT hastasına yaklaşım

American Journal of Transplantation 2006; 6: 1466-1472
Blackwell Munksgaard

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01320.x

Severe Diarrhea in Renal Transplant Patients: Results of the DIDACT Study

B. Maes^{a,*}, K. Hadaya^b, B. de Moor^c,
P. Cambier^d, P. Peeters^e, J. de Meester^f,
J. Donck^g, J. Sennesael^h and J-P. Squiffletⁱ

Introduction

Both new and conventional immunosuppressive drugs
are able to provide excellent patient and organ survival

Belçika'dan 16 transplant merkezi 108 hasta

Severe Diarrhea Diagnosis in Transplantati İmmünosüpresif dışı ilaçlar

- Antiaritmik, antidiyabetik
- Antibiyotik
- PPI, laksatif

Dışkının mikrobiyolojik incelenmesi

- Patojen bakteri kültür
- ARB boya, kültür
- Yumurta, parazit (*isospora*, *cryptosporidea*, *pneumocystis carini*, *balantium coli*)
- Mantar testleri *candida*, *kriptokok*, *aspergilloz*
- *C. difficile*

Step 1

Stop non-immunosuppressive drugs associated with diarrhea

Step 2

Microbiological stool examination

Step 3

Exclude cytomegalovirus infection

Virüs testleri

- Adenovirüs,
- Enterovirüs, rotavirüs,
- CMV
- CMV+ ise biyopsi

Step 4

Exclude bacterial overgrowth

Step 5

Adaptation of immunosuppressive therapy

İmmünosüpresif tedavide değişiklik

- 1-2 hafta

Step 6

Colonoscopy

Step 7

Empirical treatment

Antidiyareik ilaçlar,
supplemental bakteriler
(*laktobacillus cacei*)
Laktozsuz diyet 1-2 hafta

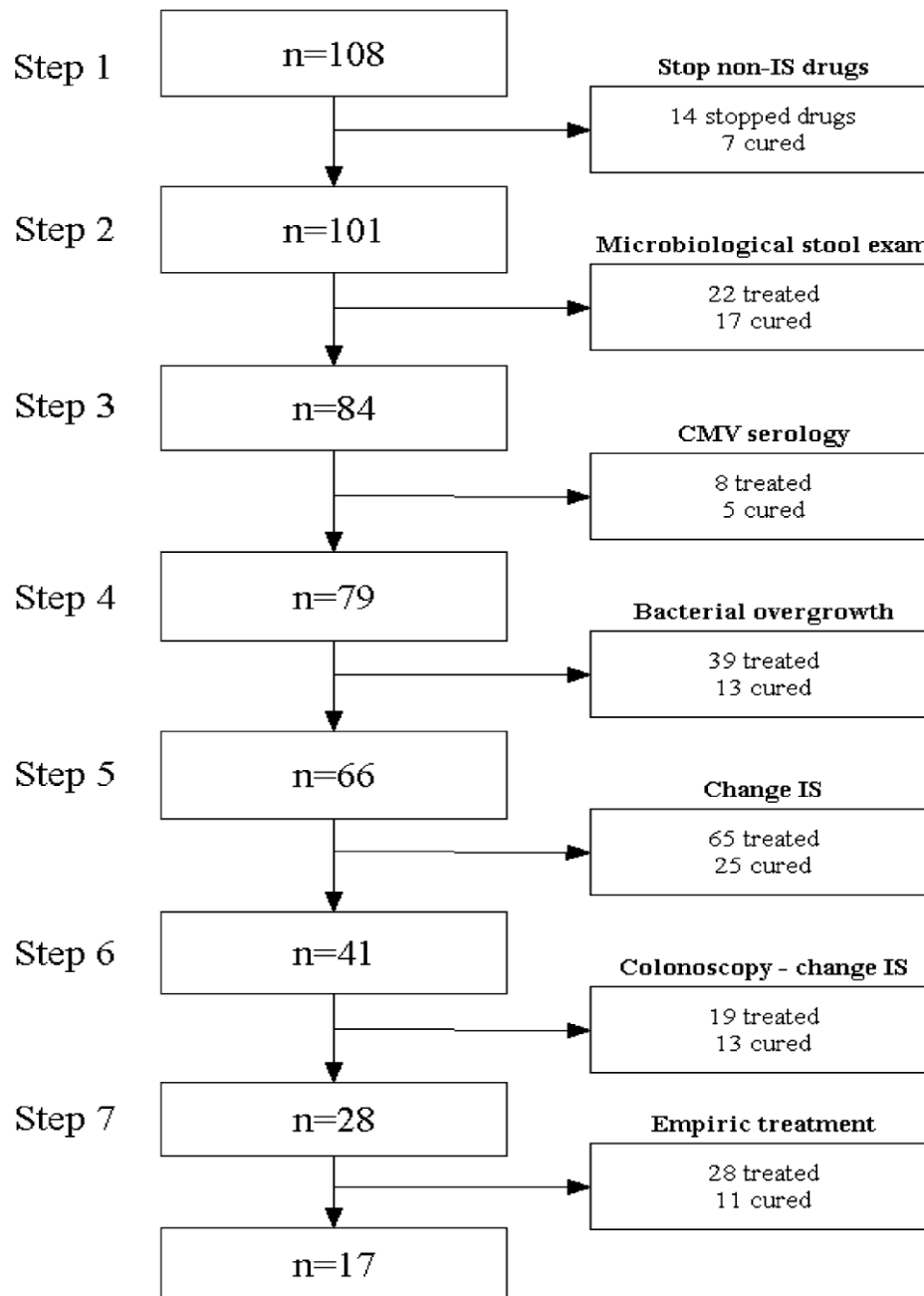
Bakteriyel aşırı çoğalma dışlanmalı

- Nefes testi,
- C-glycocholic acid, D xylose
- Antibiyotik-1-2 hafta

Persistan diyaresi

biyopsi, histopatolojik inceleme

Severe Diarrhea Diagnosis in Transplantation



1/2'si düzelmiş

Geriye kalanların
2/3'ü düzelmiş

Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients

H. Arslan, E.K. Inci, O.K. Azap, H. Karakayali, A. Torgay, M. Haberal.
Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients.

H. Arslan¹, E.K. Inci¹, O.K. Azap¹,
H. Karakayali², A. Torgay³, M. Haberal²

1599 böbrek, 113 karaciğer

	İnfeksiyöz	Bakteri	Parazit	Virüs
SOT n:52	%76.7	%23.5	%52.9	%20.5
Kontrol n:37	%89.1	%35.2	%52.9	%8.8

İlaç ilişkili diyare	Mikofenolat Mofetil (%)	Antibiyotik (%)	Kolşisin (%)	Laksatif (%)
SOT %23.2	11.6	4.6	4.6	2.3
Kontrol %10.8	-	50		50

Infectious agents determined in the solid organ transplant (SOT) and control group patients

Etiologic agents	Diarrhea episodes in SOT patients (n = 33)	Diarrhea episodes in control group patients (n = 33)	P-value
Bacterial agents			
<i>Clostridium difficile</i>	3 (9.0%)	2 (6.0%)	NS
<i>Shigella sonnei</i>	2 (6.0%)	3 (9.0%)	NS
<i>Campylobacter jejuni</i>	2 (6.0%)	2 (6.0%)	NS
<i>Salmonella enteritidis</i>	1 (3.0%)	4 (12.1%)	NS
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	1 (3.0%)	NS
Parasitic agents			
<i>Giardia lamblia</i> !	9 (27.2%)	7 (21.2%)	NS
Cryptosporidium spp.	7 (21.2%)	1 (3.0%)	0.01
<i>Entamoeba histolytica</i>	1 (3.0%)	7 (21.2%)	0.01
<i>Blastocystis hominis</i>	1 (3.0%)	3 (9.0%)	NS
Viral agents			
CMV	6 (18.1%)	0	0.02
Rotavirus	1 (3.0%)	2 (6.0%)	NS
Adenovirus	0	1 (3.0%)	NS
NS, non-significant; CMV, cytomegalovirus.			

The relation between the causes of diarrhea and timetable of net immunosuppression

Causes of diarrhea	0–1 mo after tx (n = 7)	1–6 mo after tx (n = 12)	6 mo after tx (n = 29)	Late period ¹ (n = 10)
Bacterial agents (n = 8)				
<i>Clostridium difficile</i> (n = 3)	2 (66%)	–	–	1 (33%)
<i>Shigella sonnei</i> (n = 2)	1 (50%)	–	1 (50%)	–
<i>Campylobacter jejuni</i> (n = 2)	–	–	2 (100%)	–
<i>Salmonella enteritidis</i> (n = 1)	–	–	1 (100%)	–
Parasitic agents (n = 18)				
<i>Giardia lamblia</i> (n = 9)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)	–
<i>Cryptosporidium</i> spp. (n = 7)	–	2 (28.6%)	5 (71.4%)	–
<i>Entamoeba histolytica</i> (n = 1)	–	–	1 (100%)	–
<i>Blastocystis hominis</i> (n = 1)	–	–	1 (100%)	–
Viral agents (n = 7)				
CMV (n = 6)	–	5 (83.3%)	1 (16.7%)	–
Rotavirus (n = 1)	–	–	1 (100%)	–
Drug-related causes (n = 10)				
MMF (n = 5)	2 (40%)	1 (20%)	–	4 (20%)
Colchicine (n = 2)	1 (50%)	–	1 (50%)	–
Antibiotics (n = 2)	–	1 (50%)	1 (50%)	–
Laxative (n = 1)	–	–	1 (100%)	–
Unknown (n = 9)	–	–	9 (100%)	–

¹The late period in which the patients received high-dose immunosuppression because of rejection.

Tx, transplantation; mo, months; NS, non-significant; CMV, cytomegalovirus; MMF, mycophenolate mofetil.

Diagnostic Yields in Solid Organ Transplant Recipients Admitted With Diarrhea

Ignacio A. Echenique,¹ Sudhir Penugonda,¹ Valentina Stosor,^{1,2} Michael G. Ison,^{1,2} and Michael P. Angarone¹

¹Division of Infectious Diseases and ²Division of Organ Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Table 3. Etiology of Diarrhea Among Hospitalized Solid Organ Transplant Recipients

Etiology	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
	No.	%	No.	%	
Single diagnosis (n = 523)					.03
NOS	257	60.9	85	75.9	
<i>Clostridium difficile</i> infection	55	13.0	13	11.6	
Norovirus Norovirus salgını	34	8.1	3	2.7	
CMV disease/colitis	26	6.2	3	2.7	
Other ^a	42	10.0	6	5.4	

Multiple diagnoses (n = 10) consisted of *C. difficile* and CMV infection (4 [40%] vs 1 [50%]); CMV infection and norovirus (2 [20%] vs 1 [50%]); *C. difficile* and bacterial enterocolitis (1 [10%] vs 0); and *C. difficile*, norovirus, and *Giardia* (1 [10%] vs 0); *P* = .99, Fisher exact test.

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; NOS, not otherwise specified.

C. difficile

- Sporlu anaerop, gram +
- Gelişmiş ülkelerde nozokomiyal diyare en yaygın
- Toksin A (enterotoksin)
- Toksin B (sitotoksin)
- Toksinler intestinal mukoza spesifik reseptörlere bağlanır ve monosit ve makrofajları uyarır.
- Nötrofilik infiltrasyona ve intestinal sıvı sekresyonu TNF ve sitokin salınımı

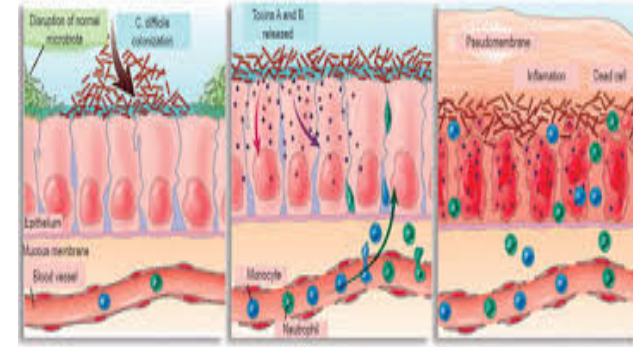
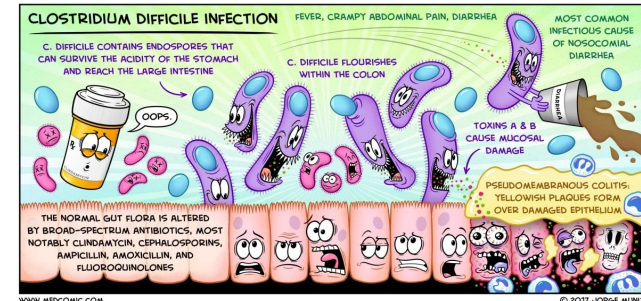


Figure 1. Pathogenesis of *C. difficile* infection. Taken and modified from Reference 2.



C. difficile

- SOT %2-30
- En önemli risk antibiyotik kullanımı
- PPI
- Hastanede yatış, immünosüpresyon
- >55 yaş
- Antitimosit globulin kullanımı
- Retransplantasyon
- Organ trasplantasyon tipi (karaciğer, akciğer)



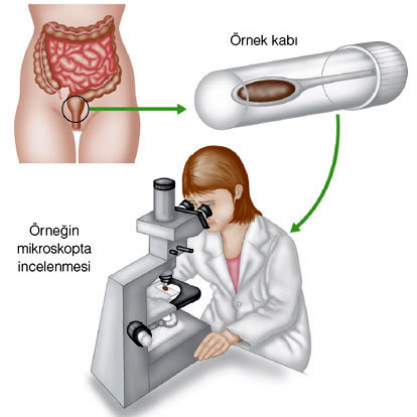
C. difficile

- Hafif-orta şiddette diyare:
 - Antibiyotik kesilince / oral metronidazol
- Ciddi diyare:
 - Yüksek ateş, azotemi, aşırı karın ağrısı, fulminan kolit, şok
 - Multiorgan yetmezliği, toksik megakolon
 - Mortalite %50
- Tanı
- Hücre bazlı sitotoksisite testleri altın standart
- Fekal EIA
- PCR (%90 spesifite ve sensitivite)
- Endoskopi
 - Sarı, pseudomembran



C. difficile

- Hafif-orta
 - Oral metronidazol/vankomisin
- Ciddi/ fulminan kolit
 - Oral vankomisin
 - Cerrahi
- Fidaksomisin, ramoplanin, tigesiklin
- İnsan monoklonal antikor
 - (*C. difficile* toksin A, B'ye karşı) olumlu sonuçlar



Cytomegalovirus (CMV)

- CMV enfeksiyonu , CMV hastalığı
- Latent enfeksiyon aktivasyonu
- Doğrudan ve immünmodölatör etki
 - Greft kaybı
 - Fırsatçı enfeksiyon
 - Ölüm
- Enfeksiyon riski = İmmünsüpresyonun derecesi

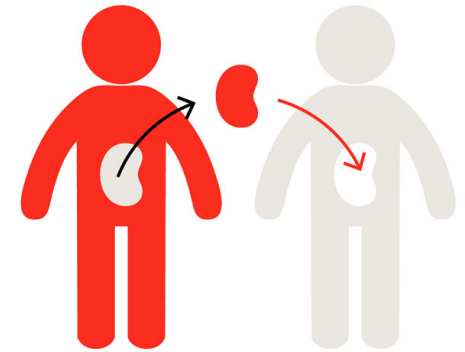
Cytomegalovirus (CMV)

- Gastrointestinal kanal
- Özofajit
- Ülserasyonlu kolit



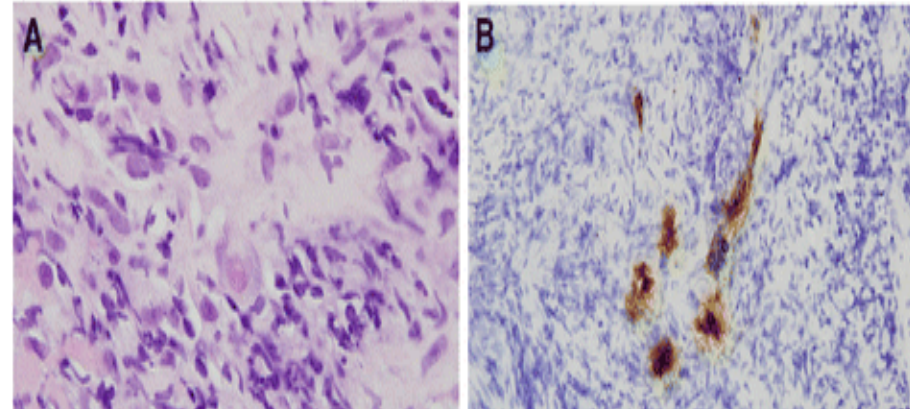
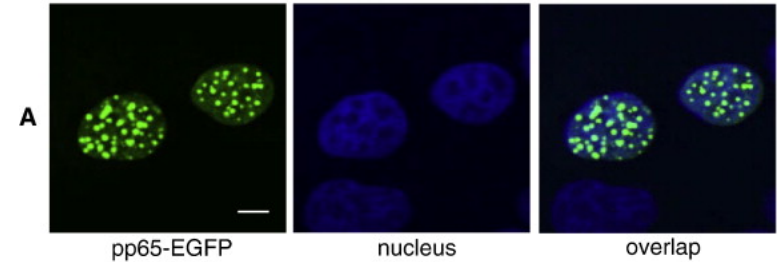
CMV

- Donor +/-alıcı-
 - Risk %40
- Profilaksi!
- CMV riski
 - İleri yaş
 - Komorbidite
 - Nötropeni
 - Antitimosit globulin, yüksek doz steroid
 - Organ türü
 - Akciğer, ince barsak, pankreas>karaciğer, kalp>böbrek



CMV

- Seroloji, pp65 antijeni, Kan PCR
- Endoskopik inceleme:
 - Mukozal inflamasyon
 - Ülser
- Histopatoloji ve immünohistokimya
 - Spesifite %100, sensitivite %93
- Viral intranüklear ve intrastoplazmik inklüzyon



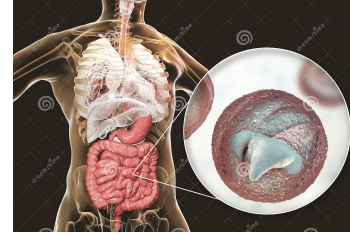
CMV

- Oral/IV (ciddi IV)
 - Valgansiklovir
 - Gansiklovir
 - Cidofovir
 - Foscarnet
- En az üç hafta
 - Semptomlar
 - DNAemi eradikasyonu
- Sekonder profilaksi



Cryptosporidium

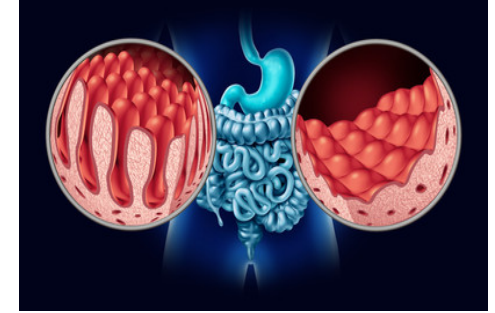
- İmmünpetant
 - Asemptomatik
- İmmünsüpresif
 - Ağır akut diyare
 - Kronik diyare
 - Ekstraintestinal bulgular
- TX tipi
 - Barsak, karaciğer, böbrek ve kemik iliği



Cryptosporidium

- **Morfolojik**

- Villus atrofisi
- İntraepitelyal değişiklik
- Kript uzaması
- Lamina propria'nın artmış sellülarite

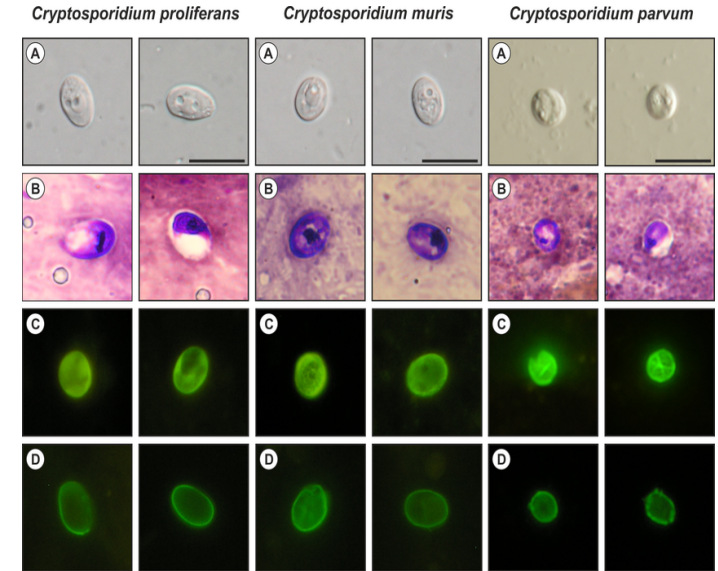


- **Tanı**

- Direk mikroskopi
- İmmü floresan testler
- ELİSA (%100 özgülük)

- **Tedavi**

- Azitromisin, nitazoxanid, paromomisin



Norovirüs

- Akut viral gastroenterit, **salgınlar**
- **Bulaş**
 - Fekal-oral
 - Aerosol inhalasyonu
 - Kontamine yüzey
- **İmmünpetant**
 - Akut ishal ve 2-3 gün
- **İmmünsüpreselerde**
 - Akut ve kronik diyare
 - Uzun süre saçılım



Norovirüs

- Rehidrasyon
- İmmün süpresyonun azaltılması
- Anti-motiliter ilaçlar
- Ribavirin, nitazoksanit
- Oral human İmmünglobulin
 - Vaka serilerinde olumlu sonuçlar
 - Kohort çalışmada faydalı bulunmamış
- Nitazoksanit semptomların iyileşme süresine etkili
 - Faz 2 çalışma, KİT'te



Florescu, D.F, ET AL.J Clin Virol,2011

Diğer İnfeksiyöz Ajanlar

- Rotavirüs infeksiyonu – kronik infeksiyon ve uzamış viral yayılım
- *Strongiloides stercoralis*
- *Mikrosporidia*
- *Giardia lamblia* (genelde nadir)
 - Türkiye SOT diyare %27
- *Micobacteria, E. coli, Camplobacter, Vibrio parahemoliticus, V. cholera, Shigella, Salmonella*
- *Adenovirus, Astrovirus, HHV6*
- *Blastocystis, Hymenolepsis nana, Trichuris trichiura, Isospora belli, Entamoeba*

İnfeksiyöz Etyoloji-Tedavi Önerisi

1. Antimikrobiyal tedavi

2. Oral-IV rehidratasyon

3. Anti-motiliter ilaçlar

- *C. difficile* negatif
- Megakolon
- İnflamatuvar diyare



Oral Rehidratasyon
Solüsyonu (ORS)



İntravenöz
rehidratasyon



Etyoloji- İnfeksiyöz Dışı

1. İmmünosüpresan ilaçlar
2. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)
3. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

İmmünosüpresif Ajanlar

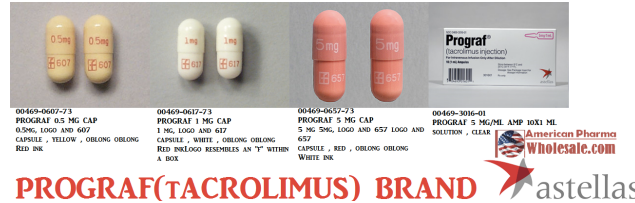
Antiproliferatif

Mikofenolat
Azotiyopurin
Kortikosteroid



Kalsinörin inhibitörleri

Siklosporin A,
Takrolimus



Mamalian target of rapamycin (mTOR inh)

Sirolimus
Everolimus



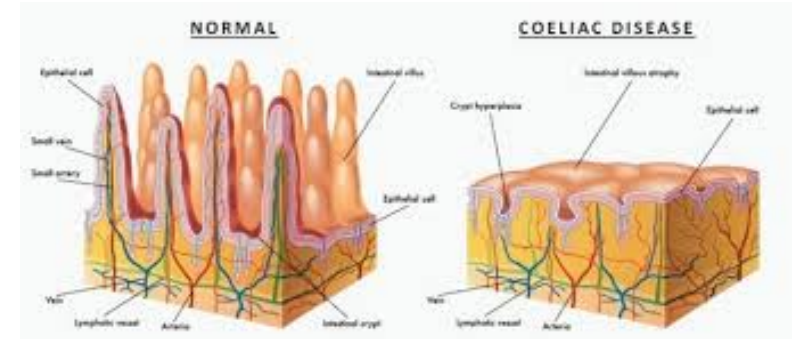
İmmünosüpresif Ajanlar

- Akut veya kronik graft rejeksiyon riski
 - Doz azaltma
 - Kesme
 - Alternatif tedavi
- Etyolojideki diğer muhtemel nedenler?
 - PPI
 - Antibiyotik
 - Diüretik



Mikofenolat mofetil

- B –T lenfositproliferasyonunu selektif olarak baskılar
- Humoral ve hücreyel immün cevap azalır
- %36
- Mekanizma
 - Villöz atrofi
 - Kript distorsiyonu, dilatasyon
 - Stromal ödem, inflamasyonu



Mikofenolat mofetil

- Muhtemel nedenler:
 - İlaç nedenli immüendisregülasyon
 - Enterositlere sitotoksik etkisi ile emilim ve sekresyon bozukluğu
 - Mikrovasküler yaralanma, barsak mukozasının mikroorganizma ve toksinlere koruyucu etkisinin azalması
- Doz azaltma veya kesmeyi gerektirir

Kalsinörin İnhibitörleri

- Siklosporin ve takrolimus
 - Aktive T helper lenfositlerdeki IL-2 ve diğer sitokin genlerinin transkripsiyonunu selektif olarak inhibe ederler
- Siklosporine bağlı diyare %27-47'sinde,
İlacı azaltacak veya kesme gerektirecek şiddette değil
- Takrolimusa bağlı diyarelerin ise %29-64'ünde
Doz azaltma gerektirir

Kalsinörin İnhibitörleri

Ciddi diyarede serum takrolimus düzeyi artar

- Enterositlerde yüksek düzeyde bulunan sitokrom p 450 3A4 ve 3A5 ile metabolize olur
- Mekanizma
 - Akut gastroenteritte intestinal inflamasyon, enterosit hasarıyla ilaç metabolizmasının azalmasına neden olduğu varsayılır
 - *Cryptosporidium* ve *Rotavirüs* infeksiyonlarında artar (*C. difficile* de artmıyor)

Sirolimus

- T lenfositlerin aktivitesini ve proliferasyonunu inhibe eder
- %14-42
- Kendini sınırlayan / ciddi diyare
- Doz ilişkili
- Oral ülser, karın ağrısı, bulantı, kusma
- Mekanizma:
 - Jejunal villöz atrofi
 - Motilite artırıcı etki

'Small bowel bacterial overgrowht' (SBBO)

- %10
- İnce barsak üst kısımlarında bakteri kolonizasyonu
- Antibakteriyel mekanizmanın bozulması
 - İmmün yetmezlik, pankreasın ekzokrin yetmezliği, aklorhidri
- İnce barsak motilite bozuklukları, anatomik anomaliler
- Malabsorbsiyon, steatore, kilo kaybı

SBBO

- Laktoz veya glukoz nefes testi
 - %88-86 spesifite, %31-44 sensitivite
- Jejunal aspirat kantitatif kültürü
 - $>10^5$ CFU/ml
- Altta yatan koşul tedavi edilmeli
- Antibiyotik
 - Rifaksimmin %80 bakteriyel eradikasyon yapıyor
 - Amoksisilin-clavulonat, metronidazol, gentamisin

GVHD

- Donor immün hücrelerine karşı alıcı dokularında immün reaksiyon
 - İnsan lökosit antijen (HLA) uyumsuzluęu,
 - Organ çevresinde lenfoid doku transferi
- Mortalite %75
- Dermatit, hepatit, enterit
- K T ilk 100 gün, SOT ilk 2-6hafta
- Barsak transplantlılarda %9, dięerlerinde %1
- Kronik diyare, karın ağrısı, kanama, ateş, rash, pansitopeni

GVHD

- Distal gastrointestinal kanal tutulumu ciddi
 - Diyare, kanama, kramp, abdominal ağrı
 - Yeşil, mukuslu, sulu, dökülmüş hücreler
 - Endoskopi, normal görünebilir, tanı için histolojik inceleme
 - Biyopsi: diffüz mukozal ödem, crypt hücrelerinde apoptoz, karışık ve predominant lenfoplazmotik infiltrat
 - Rektosigmoid biyopsi spesifite %100, sensitivite %96

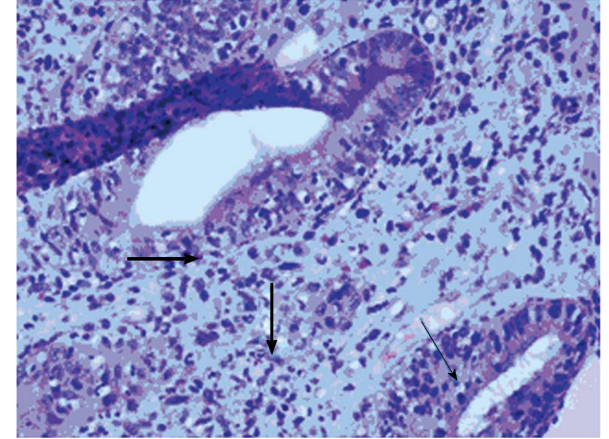


Figure 3 Histologic findings of acute graft-versus-host disease of the colon (hematoxylin and eosin stain, x 400). Thin arrow marks apoptotic bodies, thick arrow marks pericryptal acute inflammation.

GVHD

- Tedavide:
 - İmmünosüpresanı artırmak
 - Hematopoezi desteklemek
 - Antibiyotik veya kemik iliğini süprese eden ilaçları kesmek

Post-transplant lenfoproliferatif bozukluk

- Benign/malign
- Sıklıkla B lenfositlerin EBV enfeksiyonu (%50-70),
- Kronik immünsüpresyon ile ilişkili
- EBV+/ EBV- 5 yıl içinde PTLD riski %90
- Yaş <10, >60, komorbidite, CMV, HHV8, HCV, pretransplant maligniteler PTLD ile ilişkili
- Gastrointestinal kanal (distal) en sık ektranodal tutulum

Post-transplant lenfoproliferatif bozukluk

- Akciğer, intestinal, multi organ transplantları yüksek riskli (%5-20)
 - Agresif immünosüpresyon ve transplante edilen bu organlardaki lenfoid doku ile ilişkili
- Karaciğer ve böbrek nakillerinde nadir (%1-3)
- Karın ağrısı, kronik diyare, kilo kaybı, protein kaybettiren enteropati, anoreksi, sepsis, multiorgan yetmezliği, hemoraji, perforasyon
- İmmünosüpresyonun azaltılması, rituksimab, kemoterapi, radyasyon, asiklovir, sitokin, hücresel tedavi

İnflamatuvar barsak hastalığı

- Var olan hastalığın alevlenmesi>>>yeni vaka
- İnsidansı SOT larda normal popülasyonun 10 katı
 - CMV IBH riskini artırır
 - İmmünoşüpresif tedaviler intestinal mikroflorayı değiştirir
 - İntestinal immün fonksiyonu bozuluyor
 - Mukozal bariyer kaybı
 - T hücre apoptozu azalır
- AZA, 5-aminosalisilat koruyucu
- Kortikosteroid faydalı

İnfeksiyon dışı diğer nedenler

- Mikroskopik kolit--kortikosteroide yanıt verir
 - Lenfositik kolit
 - Kollajenöz kolit
- Kolorektal kanser
 - SOT'larda normal populas-yondan 2-3 kat fazla
 - Daha erken yaş, agresif
- Malakoplaki– kronik granülomatöz hastalık
 - Florokinolon, SXT, immünosüpresif tedaviyi azaltma

Tedavi

Table 2. Infectious Causes of Post-Transplant Diarrhea and Management

Etiologic Agent	Recommended Treatment
Bacterial	
• <i>C. difficile</i>	First episode: • VAN oral 125 mg QID for 10 days • FDX 200 mg BID for 10 days First episode, fulminant: • VAN 500 mg 4 times per day oral or rectal plus IV metronidazole 500 mg every 8 hours For management of relapsed or recurrent <i>C. difficile</i> infection see the <i>C. difficile</i> section of 4 th edition of the AST-ID Guidelines
• <i>Campylobacter</i> spp.*	Azithromycin Ciprofloxacin
• <i>Salmonella</i> spp.* (non-typhi)	Ceftriaxone TMP-SMX Ciprofloxacin Amoxicillin
• <i>Shigella</i> spp.*	Azithromycin Ciprofloxacin Ceftriaxone
• <i>Non-Vibrio cholera</i> *	For invasive disease: Ceftriaxone plus doxycycline TMP-SMX plus aminoglycoside
• <i>Yersinia enterocolitica</i> *	TMP-SMX Cefotaxime Ciprofloxacin
• <i>E. coli</i> (enterophogenic)*	Fluoroquinolone Cephalosporin
• <i>E. coli</i> (enterohemorrhagic)	Avoid anti-motility agents Role of antibacterials unclear and should be avoided
• Bacterial Overgrowth	Fluoroquinolone, Amoxicillin-clavulanate

Tedavi

Parasites	
• <i>Cryptosporidium</i>	Nitazoxanide Paromomycin
• <i>Giardia</i>	Tindazole Metronidazole Nitazoxanide
• <i>Cyclospora</i>	TMP-SMX Nitazoxanide
• <i>Cystoisospora</i>	TMP-SMX Pyrimethamine
Fungus	
Microsporidia	
• <i>Enterocytozoan bieneusi</i>	Fumagillin 20mg TID for 14 days**
• <i>Encephalitozoan spp.</i>	Albendazole 400mg BID for 1-3 weeks
Viruses	
• CMV	Oral VGCV IV GCV (If any concern for decreased absorption, IV therapy is favored)
• Norovirus	Rehydration Anti-motility agents Consider reduction in IS medications Nitazoxanide

Prognoz

Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients

H. Arslan, E.K. Inci, O.K. Azap, H. Karakayali, A. Torgay, M. Haberal.
Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients.
Transpl Infect Dis 2007; **9**: 270–275. All rights reserved

Abstract: After transplantation, diarrhea may be caused by

**H. Arslan¹, E.K. Inci¹, O.K. Azap¹,
H. Karakayali², A. Torgay³, M. Haberal²**
Departments of ¹Clinical Microbiology and Infectious
Disease, ²General Surgery, ³Anesthesiology, Baskent
University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

- %78 iyileşme
- %17.3 reinfeksiyon
- Graft disfonksiyonu %1.9 (CMV)
- Ex %1.9 MDR bakteriyemi

Prognoz

Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality

Suphamai Bunnapradist, MD,¹ Luca Neri, MD,² Wendy Wong, MD,³ Krista L. Lentine, MD, MS,^{2,4} Thomas E. Burroughs, PhD,² Brett W. Pinsky, MPH,² Steven K. Takemoto, PhD,² and Mark A. Schnitzler, PhD²

Diarrhea in Kidney Transplant Recipients

483

Table 4. Impact of Diarrhea on Transplant Outcomes

Type of Diarrhea	Graft Failure	Death-Censored Graft Failure	Patient Death
Model 1			
Unspecified noninfectious	2.04 (1.90-2.19)	2.04 (1.86-2.24)	2.15 (1.97-2.35)
Nonspecified infection	1.62 (1.35-1.94)	1.45 (1.12-1.88)	1.93 (1.57-2.36)
Ulcerative colitis	1.30 (1.12-1.51)	1.06 (0.84-1.33)	1.50 (1.26-1.79)
Specified noninfectious	1.42 (0.96-2.11)	1.36 (0.80-2.31)	2.33 (1.57-3.47)
Specified infection	1.21 (0.99-1.47)	1.21 (0.93-1.57)	1.14 (0.87-1.49)
Model 2			
Unspecified noninfectious	2.13 (1.98-2.28)	2.06 (1.88-2.26)	2.04 (1.85-2.24)
Nonspecified infection	2.37 (1.77-3.19)	1.46 (1.13-1.89)	2.65 (1.84-3.82)
Ulcerative colitis	1.31 (1.13-1.52)	1.03 (0.82-1.30)	1.50 (1.25-1.80)
Specified noninfectious	2.73 (1.64-4.54)	2.66 (1.37-5.18)	3.19 (1.65-6.14)
Specified infection	1.67 (1.28-2.17)	1.21 (0.93-1.57)	1.84 (1.30-2.62)

Kemik iliği transplantasyonu-diyare

Table 2 Differential diagnosis of post-transplant diarrhea

Conditioning regimen-related

Acute GVHD
Drug toxicity
Antibiotic-related
Opioid withdrawal
Mycophenolate mofetil toxicity
Tacrolimus (thrombotic microangiopathy)
Proton pump inhibitors
Promotility agents
Magnesium salts
Metoclopramide
Infectious
Clostridium difficile
CMV
Rotavirus
Adenovirus
EBV
HSV
Astrovirus
Norovirus
Bacterial infections including ESBL
Fungal infections
Parasitic infections (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Microsporidia</i> , <i>Giardia</i>)
Mycobacterial infections
Others
Lactose intolerance
Malabsorption
Pancreatic insufficiency

İnfeksiyöz nedenler %10-15

CMV: Cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; HSV: Herpes simplex virus; GVHD: Graft-versus-host disease; ESBL: Extended spectrum β lactamase.

Tuncer HH *et al.* Gastrointestinal and hepatic complications of stem cell transplantation

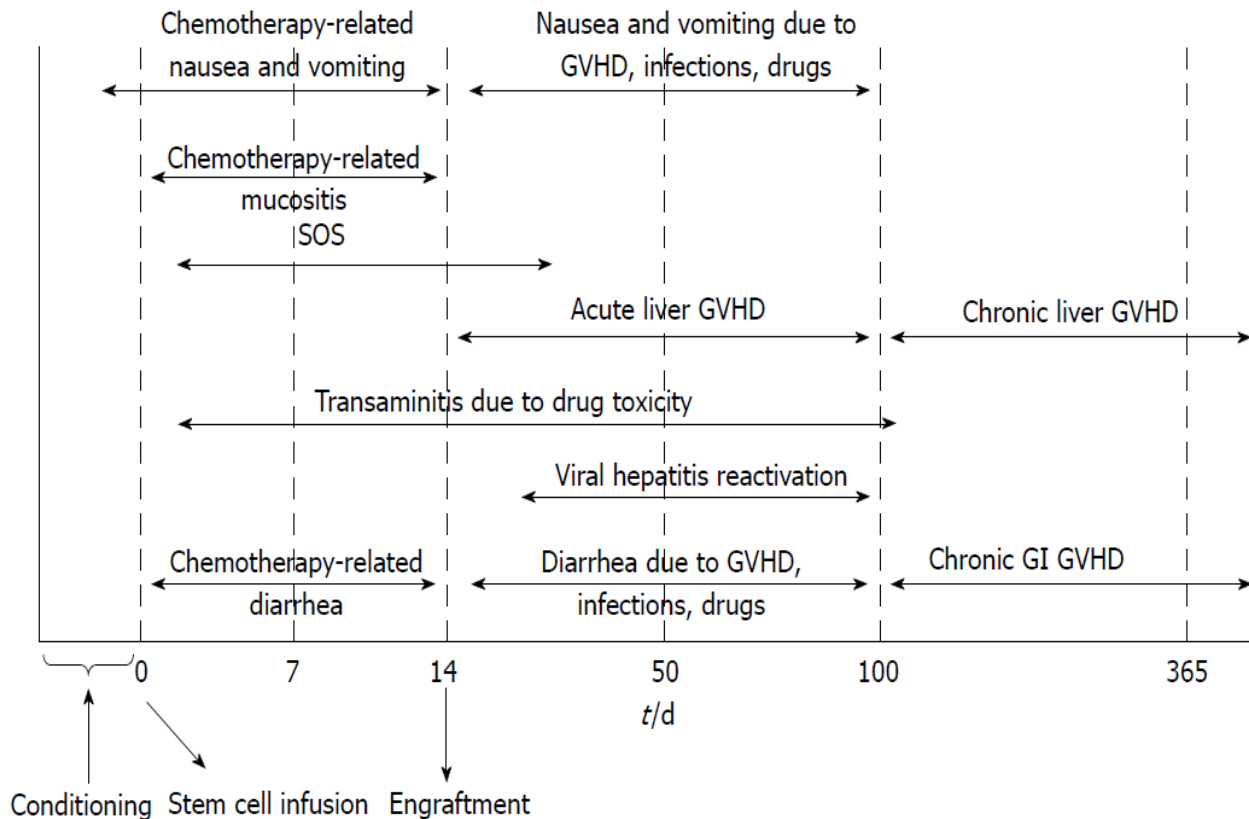


Figure 1 Timeline summary of hepatic and gastrointestinal complications of stem cell transplantation. GVHD: Graft-versus-host disease; SOS: Sinusoidal obstruction syndrome; GI: Gastrointestinal

ÖZET

**Diagnosis and Management of Diarrhea in Solid Organ Transplant Recipients:
Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases
Community of Practice**

- Anamnez
- Epidemiyolojik özellikler
- *C. difficile*, CMV, Norovirüs
- Yaklaşımında standart tanı algoritması
- Multi-patogen moleküler testler var
 - Validasyonları?
- *C. difficile* ve diğer bakteriyal patojenler dışkı testleri, serumda CMV PCR

ÖZET

- Etkene yönelik tedavileri almalı
- Gereksiz ilaçlar kesilmeli
- Ateşli, kanlı diyare -- invaziv enteropatojen, CMV
- Persistan diyarelerde---- norovirüs ve parazitler
- Kronik diyarelerde kolonoskopi ve biyopsi
- Tedavide hidrasyon, antimikrobiyal, immünosüpresan ilaçların düzenlenmesi

Teşekkürler

