

Çocuklarda Viral Gastroenteritler

Viral Gastroenteritis in Children

Öz

Viral gastroenteritler tüm gastroenteritlerin yaklaşık %70-80'ini oluşturur ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin önemli bir etkenidir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %30-50'sinden rotavirusların sorumlu olduğu görülmüştür. Enterik adenoviruslar rotaviruslardan sonra en sık yatış gerektiren ikinci virus grubudur. Astroviruslar, Noroviruslar ve diğer insan calicivirusları da diğer viral gastroenterit etkenleri arasında sayılabilir. Viral gastroenteritlerin tanısı dışkıda virusun gösterilmesi veya ELISA testleri ve diğer immünolojik testler ile saptanması ile konulur. Yeterli rehidratasyon viral gastroenteritlerin ana tedavisini oluşturur. Probiyotiklerin akut enfeksiyöz ishalin süresini ve dışkı sıklığını azaltmakta yararlı etkileri ve güvenilir ajanlar olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak, yararlı etkilerinin suşa özgü ve doza bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Sanitasyon, hijyen koşullarının iyileştirilmesi, insan atıklarının içme suyuna karışmasının engellenmesi ve el yıkamanın yerleştirilmesi viral akut gastroenterit gelişmesini engelleyen önlemlerdir. Özellikle rotaviruse bağlı gastroenteritlerin önlenmesinde önemli rol oynayan Rotavirus aşılı 2006 yılından itibaren birçok ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir.

Abstract

Viral gastroenteritis constitute approximately 70-80% of all gastroenteritis and is an important factor of mortality especially among under 5 years old children in developing countries. The studies showed that rotavirus has been observed to be responsible from 30-50% of diarrhea in under 5 years old children in Turkey. The adenovirus is the second most common group of viruses that required hospitalization. Astroviruses, Norovirus and other human calicivirus can also cause viral gastroenteritis. Diagnosis of viral gastroenteritis is made by showing the virus in stool or ELISA and other immunological tests. Rehydration is the main treatment of viral gastroenteritis. Studies have shown that probiotics are safe agents and beneficial effected in reducing acute infectious diarrhea duration and stool frequency. However, it should be noted that the beneficial effect is strain-specific and dose-dependent. Sa-

Uzm. Dr. Ahu KARA

Doç. Dr. İlker DEVRİM

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Ünitesi*

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Ünitesi, İsmet
Kaptan Mh., Sezer Doğan Sok. No:11,
Konak/İzmir*

Tel/phone: +90 0 232 411 6000

mail: ilkerdevrim2003@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Çocuk, gastroenterit, probiyotik,
rotavirus.

Keywords:

Children, gastroenteritis,
probiotics, rotavirus.

Geliş Tarihi - Received

08/07/2016

Kabul Tarihi - Accepted

22/08/2016

nitiation, improving hygiene conditions, to avoid human waste contaminating drinking water, and the placement of hand-washing are measures to preventing the development of viral acute gastroenteritis. Rotavirus vaccines which are important for preventing rotavirus associated gastroenteritis, have been introduced after obtaining the license in many countries since 2006.

Akut gastroenteritler özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Etkenler viral, bakteriyel ve paraziter veya çoklu ajanlar olabilir. Viral etkenler tüm gastroenteritlerin yaklaşık %70-80'inin sorumlusudur ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin önemli bir etkenidir. Enterik virusların bir kısmının sistemik hastalığa neden olduğu bilinmektedir ve fekal-oral yol ile bulaşma bu virusların ortak özelliği olarak göze çarpmaktadır.

Viral etkenler arasında en sık rastlanılan rotavirustur (Tablo 1). Rotaviruslar, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen nedenlerinden biridir (1). Gelişmiş ülkelerde morbiditeye neden olurken, gelişmekte olan ülkelerde hem morbiditeye hem de mortaliteye neden olurlar. Rotaviruslar, dünya genelinde yılda 500 bin, günde yaklaşık 1600 çocuğun ölümünden sorumludurlar (2). Rutin aşı öncesinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde rotaviruslar yılda 60,000 hastane yatışına ve 37 ölüme sebep olmaktadır (3). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %30-50'sinden rotavirusların sorumlu olduğu görülmüştür (4). İshal nedeniyle hastaneye yatış endikasyonu olan çocukların %53'ünde rotavirus pozitif saptanmıştır (5-7). Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada G1P [8] (%76) en sık görülen tür olarak saptanmış, G2, G4 ve G9 türlerinin bunu izlediği görülmüştür (7). Aynı şekilde 2000-2001 yılında yapılan bir çalışmada, G1 (%75.1) en sık tür olarak bildirilmiştir (15). 2011'de yayımlanan bir derlemede Orta-doğu

Avrupa'da en sık G1P [8], G4P [8] ve G2P [4] bulunduğu bildirilmiştir (8).

Rotavirus ishali, genellikle 2 yaş altındaki çocukların akut enfeksiyonudur ve sulu dışkılama ve kusma ile karakterizedir. Rotavirus enfeksiyonları asemptomatik seyredebildiği gibi, ağır ishallerde de neden olabilmektedir. Diğer enterik viruslara göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Özellikle ilk rotavirus enfeksiyonunda dehidratasyon, asidoz ve elektrolit dengesizliği ağır olarak seyreder. Daha sonraki enfeksiyonlar genellikle daha hafiftir, ergen ve erişkinlerde genellikle asemptomatik seyreder. İlk rotavirus enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde 6-9 ayda görülürken, gelişmiş ülkelerde daha ileri aylarda (9-15 ay) görülmektedir. Enkübasyon periyodu 1 ila 5 gün arasında değişmektedir ancak genellikle sulu ishal ve kusmanın başlaması 48 saatten kısadır. Genellikle kusma hastalığın ilk iki gün içinde olur ve düşük dereceli ateş görülür (9). Rotavirus ishali akut bakteriyel gastroenteritlerden ateş ve kusmanın erken ortaya çıkması, 2 yaş altı çocukları etkilemesi ve daha serin havalarda görülmesi ile ayrılır (9).

Norovirus grubu viruslar (daha önce Norwalk-benzeri ajanlar olarak tanımlanmıştır) ve diğer insan calicivirusları ani başlangıçlı ve kısa süreli kusma ve ishale neden olurlar (10). Kusma olmaksızın ishal veya ishal olmaksızın kusma görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda bu viruslara karşı spesifik antikorların görülmesi özellikle 1 yaş altındaki çocuklarda bu enfeksiyonların görüldüğünü düşündürmektedir. Norwalk hastalığı için enkübasyon periyodu ortalama 24-48 saattir. Hastalık genellikle hafif seyreder ve 1-3 gün sürer (11). Miyalji, baş ağrısı, iştahsızlık, ateş ve abdominal krampolar eşlik edebilir (12). Diğer viral akut gastroenteritlerden klinik tablo ile ayırmak imkansızdır. Amerika Birleşik Devletlerinde besin ilişkili gastroenterit salgınlarının 2/3'ünden norovirusların sorumlu olduğu ve yılda yaklaşık 23 milyon olgu görüldüğü bildirilmektedir (13,14). Risk grupları çocuklar, yaşlılar, bağışıklık sistemi baskı-

Tablo 1. Viral enfeksiyonların sebep olduğu diyare (28).

Yetişkinlerde ve çocuklarda akut sporadik/endemik diyareler	Epidemik diyareler	İmmün yetersizliği olan konakta diyare
Rotavirus (çocuklarda)	Calicivirus (vakaların %90'ında)	Sitomegalovirus
Calicivirus	Astrovirus	Epstein-Barr virus
Astrovirus	Rotavirus	Adenovirus
Adenovirus	Adenovirus	Astrovirus
Torovirus		Picornavirus

lanmış hastalar, sık seyahat edenler, gemi yolcuları, askeri personel ile bakımevleri ve hastanelerde kalanlardır (15). Rotavirus enfeksiyonları ile karşılaştırıldığında, etkilenen popülasyon yaş olarak daha büyüktür. Ülkemizde de noroviruse bağlı gastroenterit salgınları bildirilmiştir (16). İç Anadolu'da 2006-2007 yılları arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada norovirus enfeksiyonları %17 oranında bulunmuştur (17).

Astrovirus enfeksiyonları genellikle küçük çocukları etkiler, ancak immün yetersizlikli hastalar ve hastanede yatan hastalar risk taşımaktadır. Özellikle AIDS olgularında ishali belirgin nedenleri arasında yer alırlar (18). Gelişmekte olan ülkelerde 1 yaş altı çocuklarda enfeksiyona neden olurlar (12). Türkiye'den yapılan bir çalışmada çocuk ishallerinde astrovirus sıklığı %3.7 olarak saptanmıştır (19). Bağışıklık sistemi normal olan bireylerde genellikle hafif ishale neden olurlar. Hastalık 2-5 gün sürer. Calicivirus enfeksiyonlarına göre kusma daha az sıklıkla görülür. Ateş, anoreksi, kusma ve abdominal ağrı görülebilir. Rotavirus enfeksiyonlarına göre infantlarda dehidratasyon daha hafiftir, ancak immün yetersizlikli hastalarda semptomlar daha uzun sürebilir (20).

Enterik adenoviruslar rotavirustan sonra en sık yatış gerektiren ikinci virus grubudur. Altı grup adenovirus mevcuttur ve enterik adenoviruslar F grubuna aittir. İshal olgularında iki serotip (40 ve 41) dikkati çekmektedir (21). Hastalık 8-10 günlük inkübasyon periyodunun sonunda ortaya çıkar ve 10 gün kadar süren sulu ishal ile karakterizedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde 2 yaş altı çocukları etkiler. Adenovirus gastroenteritlerinde mevsim-

sel dağılım görülmez. Kusma ve ateş görülebilir ancak bunlar genellikle hafif seyirlidir. Sekonder gelişen laktöz malabsorpsiyonu görülebilir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada ishali çocukların %10.5'inde adenovirusun etken olduğu bildirilmiştir, başka bir deyişle adenovirus sıklık açısından rotavirus enfeksiyonlarını izlemektedir (19).

Viral Gastroenteritlerin Tanı ve Tedavisi

Viral gastroenteritlerin tanısı dışkıda virusun (elektron mikroskopisi veya moleküler tetkikler ile) gösterilmesi veya ELISA testleri (özellikle rotavirus için) ve diğer immünolojik testler ile saptanması ile konulur.

Yeterli rehidratasyon viral gastroenteritlerin ana tedavisini oluşturur (21). Oral rehidratasyon hafif ve orta şiddetli olgularda yeterli olur, ancak tedavi hastanın sıvı ve elektrolit kaybını karşılayacak şekilde hazırlanmış olan sıvıları kapsamalıdır (22). Ağızdan sıvı tedavisinin (ORS) erken uygulanması, daha az hastane yatışının ve ölümün gerçekleşmesini sağlar (23). Cochrane 2010'a göre, rehidratasyon başarısızlığı, ölüm, kilo alımı, hastanede yatış süresi, hipernatremi, hiponatremi, ishal süresi, total sıvı alımı, sodyum alımı ve düzeyi ve komplikasyonlar gibi kriterler değerlendirilerek yapılan karşılaştırmada, AGE tedavisinde ORS tedavisi ile parenteral tedavi arasında önemli bir klinik farklılık olmadığı saptanmıştır. Elektrolit absorpsiyonunun yavaş ve dengeli olması, damar yoluna giriş ve IV tedavisi sırasındaki flebit gibi komplikasyonların olmayışı, sıvı yüklenmesi ve elektrolit düzensizliği gibi risklerin olmayışı, personel ihtiyacı az olması ve ucuz olması nedeniyle hafif-orta, hatta ağızdan alabilen ağır dehidrate olgu-

Tablo 2. Parenteral sıvı tedavisi endikasyonları.

Bilinç kaybı olanlar

Ağır dehidratasyonlu

- Şokta olanlar
- Yaşı <6 aylık ve prematüre
- 3 aydan küçük ateşi >38°C, 3-36 ay ateşi >39°C
- Kanlı dışkı
- İdrar çıkışı iyi olmayanlar

Oral sıvı alımı yeterli olmayanlar

- Dışkı miktarı 10 mL/kg/saat, inatçı kusma
- İleus şüphesi olanlar

Sıvı alımına rağmen;

- Kilosu artmayan
- Kilo kaybedenler

Monosakkarid entoleransı olanlar

larda dahi ORS tercih edilmelidir. Elektrolitlerin ölçülemediği durumlarda kullanılması, çocukların susuzluk derecesine göre gereksinimini kendi belirlemesi ORS'nin diğer üstünlükleridir. ORS, hafif dehidratasyonda 50 mL/kg/3-4 saat, orta dehidratasyonda 100 mL/kg/3-4 saat, ağır dehidratasyonda 100-150 mL/kg/3-4 saat olacak şekilde başlanmalıdır. Çocuk 4 saat sonra değerlendirilmeli, sakinse, idrar çıkışı varsa, turgor normale döndüyse beslemeye başlanmalıdır. İdame tedavisinde, orta derecede dehidratasyonlarda ishal durana kadar, 100 mL/kg/24 saat ORS verilmesi önerilir. Pratik olarak, dışkı miktarına eşit ORS verilmesi, hesaplanamıyor ise her dışkı için 10-15 mL/kg ORS/saat eklenmesi önerilir.

Eğer ağır dehidratasyon bulguları varsa, intravenöz olarak sıvı verilebilir ancak sıvının verilmesi ORS başlanmasına engel değildir (22). Özellikle aşırı kusan çocuklarda da intravenöz rehidrasyon uygulanabilir.

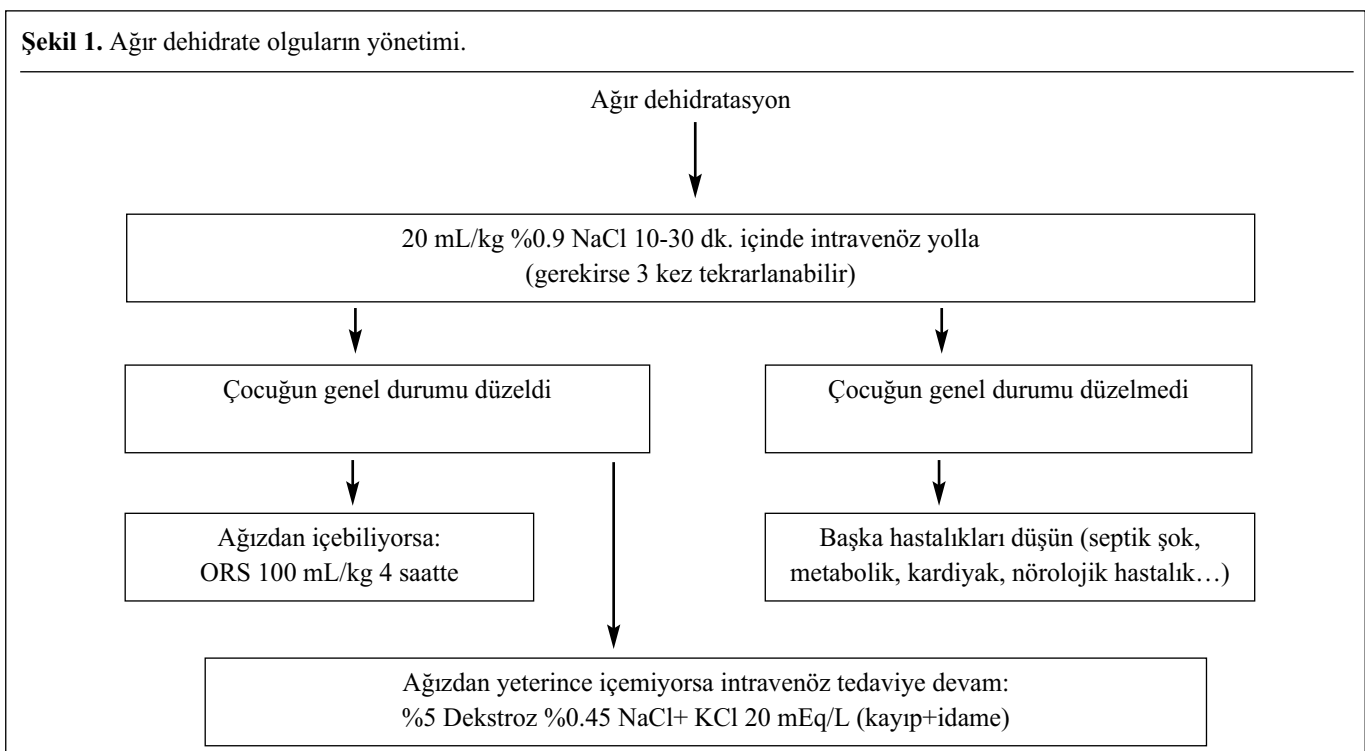
Parenteral sıvı tedavisi endikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir. Parenteral sıvı tedavisinin amacı, hipovolemiyi önlemek, elektrolit düzensizliğini gidermek veya normal dengede tutmak, günlük normal sıvı gereksinimleri karşılamak, daha önceki ve halen devam eden sıvı ve elektrolit kayıplarını karşılamak ve kalori gereksinimini sağlamaktır. Ağır dehidrate olgularda 20 mL/kg %0.9 NaCl 10-30 dk. içinde verilmelidir. Gerekirse, bu işlem 3 kez tekrarlanabilir. Ağır dehidrate olguların yönetimi Şekil 1'de özetlenmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ishal olan çocuğa anne sütü gibi diğer besinlerin verilmesinin bırakılması gibi bazı yanlış inanışlar mevcuttur ki bu mal-

nütrisyonu ve dolayısıyla mortalite ve morbiditeyi artıran bir etkidir (23). Sadece ağır laktoz intoleransı olan çocuklarda, barsak mukozası kendine gelene kadar oral alım bir derece azaltılabilir (23).

Özellikle antitomotilite ilaçlar, antidiareik ajanlar, antisekretuar ajanlar, adsorbentler kullanılmamalıdır. İshal tedavisinde A vitamini ve son yıllarda probiyotiklerin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. A vitamini desteğinin 6-59 ayda ishale bağlı mortaliteyi %32 azalttığı bildirilmişse de ishal morbiditesine etkisi olmadığı gösterilmiştir (24). Akut ishal tedavisinde rutin A vitamini önerilmemektedir. DSÖ ve UNICEF, sosyoekonomik seviyesi düşük bölgelerde akut ishal tedavisinde 6 aydan küçük çocuklara 10 mg/gün, 6 ay ve üzerindeki çocuklara 20 mg/gün, 10-14 gün süreyle ağızdan çinko verilmesini önermektedir (25). Ancak, Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, öncesinde sağlıklı, malnütrisyonu olmayan çocuklarda çinkonun ishali süresi ve şiddetini etkilemediği gösterilmemesi nedeni ile çinko tedavisi malnütrisyonu olan çocuklar için önerilebilir (26).

Probiyotiklerin akut enfeksiyöz ishali süresini ve dışkı sıklığını azaltmakta yararlı etkileri ve güvenilir ajanlar olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Probiyotiklerin (*Lactobacillus* GG ve *Saccharomyces boulardii*) antibiyotik ile ilişkili ishale etkili olduğu gösterilmiştir. ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) ve ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) gibi önemli kuruluşlar, çocuklarda akut ishal tedavisinde ORS ile birlikte *Lactoba-*

Şekil 1. Ağır dehidrate olguların yönetimi.



cillus GG ve *S.boulardii*'nin kullanımı önermektedir (27). Ancak, yararlı etkilerinin suya özgü ve doza bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Hangi tür/türlerin en etkili olduğu ve en iyi fayda sağlayan dozu henüz kesin olarak bilinmemektedir. Etkinliğin, hastalığın erken döneminde başlanması ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek başına etkin olan bir probiyotik suş, bir karışım içinde etkinliğini kaybedebilir. Yine, probiyotiklerin ishalin süresinde sağladığı birkaç saatlik veya bir günlük kısalmanın pratikteki anlamı açık değildir. Maliyet etkinliği tartışmalıdır. Tüm bu nedenlerle, antibiyotik ishalleri dışında, probiyotiklerin rutin kullanımı değil, hastaya göre değerlendirilerek kullanımı daha doğru olacaktır.

Sanitasyon, hijyen koşullarının iyileştirilmesi, insan atıklarının kullanım ve içme suyuna karışmasının engellenmesi ve el yıkamanın yerleştirilmesi viral AGE gelişmesini engelleyen önlemlerdir. İki yeni rotavirus aşısı (monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTeq, Merck]) 2006 yılından itibaren birçok ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir (4). DSÖ, rotavirus aşılarının tüm ülkelerde rutin aşı şemalarına eklenmesini önermektedir.

Kaynaklar

1. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-52.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
3. Ficher TK, Vibaud C, Parashar U, et al. Hospitalizations and Deaths from Diarrhea and Rotavirus among Children <5 Years of Age in the United States, 1993-2003. *J Infect Dis* 2007; 195: 1117-25.
4. WHO. 5th Annual Global Immunization Meeting. February 2, 2010, Geneva, Switzerland.
5. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *Turk J Ped* 2003; 45: 290-94.
6. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal Infections. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 71-81.
7. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200 (Suppl 1): S234-38.
8. Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin* 2011; 7: 523-33.
9. American Academy of Pediatrics (Rotavirus). In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 576-79.
10. American Academy of Pediatrics (Norovirus). In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 241-42.
11. Goodgame RW. Viral causes of diarrhoea. *Gastroenterol Clin N Am* 2001; 30: 779-95.
12. Midthun K, Black RE. Viral diarrheas. In: GT Strickland, ed. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 8th ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2000: 220-26.
13. Bresee JS, Widdowson MA, Monroe SS, Glass RI. Foodborne viral gastroenteritis: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 748-53.
14. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607-25.
15. Koo HL, Ajami N, Atmar RL, DuPont HL. Noroviruses: The leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discov Med* 2010; 10: 61-70.
16. Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Evaluation of laboratory diagnosis of the first norovirus outbreak in Turkey in 2008. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 607-15.
17. Altindis M, Bányai K, Kalayci R, et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 685-88.
18. Walter JE, Mitchell DK. Astrovirus infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 247-53.
19. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 571-78.
20. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 247-62.
21. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-16.
22. Duggan C, Lasche J, McCarty M, et al. Oral rehydration solution for acute diarrhea prevents subsequent unscheduled follow-up visits. *Pediatrics* 1999; 104: e29.
23. Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 36-39.
24. Hossain S, Biswas R, Kabir I, et al. Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladeshi children: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 1998; 316: 422-26.
25. WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea, May 2004.
26. Piescik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 289-303.
27. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 619-21.
28. Keddy K, Goldsmid JM, Frean J. Tropical Gastrointestinal Infections. *Australasian College of Tropical Medicine. Primer of tropical medicine* 6.1-6.24 (Erişim Tarihi: 25.08.2015).