

Uzm. Dr. Nalan Gülşen ÜNAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR

Tel/phone: +90 444 1 343

E-mail: drnalanunal@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Kronik diyare, tanım,
ayırıcı tanı, tanısal testler,
sınıflama

Keywords:

Chronic diarrhea, definiti-
on, differential diagnosis,
diagnostic tests, classifi-
cation.

Kronik Diyareye Güncel Yaklaşım *Current Approaches To Chronic Diarrhea*

Öz

Kronik ishal dört haftadan uzun süren dışkı kıvamında azalmayla beraber günlük dışkı miktarının 200 gr üzerinde olmasıdır. Dışkılama sıklığında artışta kronik diyarenin bir parçası olarak dikkate alınmalıdır. İyi bir öykü ve fizik muayene kronik diyare yaklaşımında en önemli basamaklardır ve bazı durumlarda direk tedavi için yeterlidir. Diyet, ilaçlar, enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları kronik ishali potansiyel nedenlerindedir. "Alarm semptomu" olan hastalarda organik hastalıklar açısından endoskopik incelemeler tanı yaklaşımında ilk basamak olmalıdır. Kronik diyare üç gruba ayrılabilir; sulu ishal (osmotik, sekretuar ve fonksiyonel), yağlı ishal (malabsorbsiyon) ve inflamatuvar ishal (inflamatuvar barsak hastalıkları).

Abstract

Chronic diarrhea, defined as a decrease in stool consistency for more than four weeks with daily stools over 200 grams. The increase in the frequency of defecation should be considered as part of the chronic diarrhea. Getting a good history and physical examination are the most important steps for the evaluation of chronic diarrhea and this may be sufficient to direct therapy in some cases. Diet, medications, infections, inflammatory bowel disease are some potential causes of chronic diarrhea. Patients with "red flag signs" endoscopic examinations for organic diseases should be considered first in the diagnostic approach. Chronic diarrhea can be divided into three groups; watery diarrhea (osmotic, secretory and functional), fatty diarrhea (malabsorption), and inflammatory diarrhea (inflammatory bowel disease).

Kronik ishal sık rastlanılan bir yakınmadır, toplumda sıklığının yaklaşık % 5 olduğu tahmin edilmektedir. İshal dışkı kıvamının azalmasıyla beraber günlük dışkı miktarının 200 gr üzerinde olmasıdır, kronik ishal ise 4 haftadan fazla süren ishal olarak tanımlanır (1). Haftada 3 kez ile günde 3 kez olan dışkılama sıklığı normal kabul edilmektedir. Ayrıca günde 3 kezden fazla olan dışkılama sayısında ishal tanımının bir parçası olarak dikkate alınmalıdır. Ancak hastalar genellikle tek başına dışkılama sayısının artışını ishal olarak değerlendirmeyip, daha çok dışkı kıvamının azalmasını ishal olarak algılamaktadır (2,3). Bazı durumlarda ise fekal inkontinans ishal olarak ifade edilebilmektedir.

1. Öykü: Hastanın değerlendirilmesindeki ilk adım hastanın ishalden ne kastettiğinin ve özelliklerinin sorgulanması olmalıdır. Klinik öykünün aydınlatılmasında bazı kritik sorular şunlar olabilir (4);

- Dışkı kıvamımı azaldı yoksa dışkı kıvamı normal ama dışkılama sıklığı arttı?
- Bu durum fekal inkontinans mı yoksa ishal mi?
- Devamlı ishal mi var? Yoksa ishal- konstipasyon epizodları mı var?
- Semptomların diurnal sıklığı ve perioditesi nasıl? Gece ishal devam ediyor mu?
- İshalle veya ishalsiz kan geliyor mu?
- Steatore düşündürecek bulgular var mı? (Yağlı dışkı, sindirilmemiş gıdalar gibi)
- İrritable barsak sendromu açısından tanıyı destekleyen özellikler var mı? (Dışkılama ile karın ağrısının rahatlaması, dışkıyı tam boşaltamama hissi gibi)
- Hastanın kullandığı ilaçlar neler, medikal ve cerrahi özgeçmiş nasıl?
- İshalin diyet ve beslenmeyle ilişkisi nasıl?
- İshalin cilt, göz ve eklem semptomları ile birlikteliği var mı?

Not: Yaş > 50, kilo kaybı, rektal kanama, nokturnal ishal, anemi veya dışkıda gizli kan pozitifliği gibi “Alarm Semptomu” ya da “Alarm Bulgusu” olan hastalarda organik hastalıklar açısından endoskopik incelemeler tanı yaklaşımında ilk basamak olmalıdır.

Kronik ishalden fonksiyonel etiyojileri düşündüren durumlar; uzun süreli semptom varlığı (≥ 1 yıl), belirgin kilo kaybının olmaması (< 5 kg), gece ishalinin ve dışkıda kanın olmamasıdır (5,6). Bu göstergeler % 70 oranında fonksiyonel problemlerle ilişkilidir (6).

Anamnezde bazı özellikler yönlendirici olabilir, örneğin dışkı sayısının fazla ancak volümünün az olduğu durumlarda kolonik tip, daha az dışkılama sıklığı ile dışkı volümünün fazla olduğu durumlarda ise ince barsak tipi diyareden söz edilebilir ancak güvenilirliği kısıtlıdır (7). Ayrıca açlıkta dışkılama olmuyorsa ozmotik diyare ile daha çok ilişkilendirilebilir.

2-Fizik Muayene: Sistemik muayenede; malnütrisyon, anemi, ödem, boy kısalığı ve çomaklaşma malabsorbsiyonun objektif bulgularından olup, kötü kokulu ve açık renkli dışkı, köpüklü-gazlı dışkılama ve dışkıda sindirilmemiş gıda varlığında malabsorbsiyonu düşündürür. Ancak bu aşırı patolojik bulgular kronik diyare nedeniyle başvuran hastalarda sık görülmez. Karın muayenesinde hassasiyet veya ele gelen kitle hekimin inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve neoplazi olasılığı açısından alarma geçirmelidir (4). Flushing bulguları karsinoid tümör ilişkili ishali akla getirmelidir.

Alta yatan otonom nöropati ve bağ doku hastalıkları açısından, ortostatik değerlendirme, deri, eller ve eklemler dikkatlice gözden geçirilmelidir. Taşikardi, exoftalmus, canlı bakiş varlığı alta yatan hipertroidi varlığını düşündürmelidir.

Rektal muayene mukozal duvar defektleri, rektumda kit- le, prolapsus, anal sfinkter kontinansı ile ilgili bilgiler sağlayabileceği için sisitemik muayenenin bir parçası olarak mutlak yapılmamalıdır.

Dışkıda kan varlığı ishali olan hastada mukozal hastalığı düşündürür, bu alarm semptomu daha önce tanı almış hemoroid ya da kolonik divertikül varlığına bağlanmamalı ve alarm semptomu olarak ileri tetkik yapılmalıdır (4).

3. Laboratuvar Testleri: Başlangıç laboratuvar testleri kan- da; tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, total protein, albümin düzeyi, tiroid stimulan hormon ve elektrolit düzeylerini içerir. Başlangıç dışkı testleri ise; dışkı direk bakı, kültür, parazit (üç kez) ve dışkıda gizli kandır. Fekal kalprotektin, son zamanlarda kullanılan nötrofillerden açığa çıkan bir proteindir. Bu inflamasyon ve aktivite markerinin pozitifliği büyük oranda inflamatuvar barsak hastalığını göstermektedir. Fekal kalprotektin pozitif hastalarda inflamatuvar barsak hastalıkları açısından endoskopik inceleme öncelikli olarak yapılmalıdır. Öyküsünde antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda dışkıda C. Difficile toksini bakılmalı, laksatif kötüye kullanımının olduğundan şüphelenilen durumlarda dışkı lak- satif taraması (örn sodyum, potasyum, magnezyum, fosfat, sülfat, fonofaleyn, bisacodyl) incelemesi yapılmalıdır (8).

Fekal pH antibiyotik kullanmayan hastada basit ve çabuk sonuç veren bir testtir. pH'sı < 5,5 olan asidik bir dışkı laktöz intoleransını gösterir. Fekal elektrolit düzeyi osmotik diyareyi sekretuar diyareden ayırtmak için kullanılır (9). Fekal osmotik açığın hesaplanması için şu aşağıdaki formül kullanılır. Normal osmolalitesi 290 mOsm/kg'dur.

Fekal osmotik açık = 290 - 2 x (dışkı sodyum + dışkı potasyum)

Osmotik diyarede > 125 mOsm/kg, sekretuar diyarede ise < 50 mOsm/kg'dur (10). Ayrıca açlıkta devam eden ishal sekretuar tip ishali düşündürür.

Seyahat öyküsü olanlarda Giardia ve Kriptosporidium enfeksiyonları kolaylıkla gözden kaçabileceği için rutin dışkı incelemesinin yanısıra Giardia ve Kriptosporidium antijen testlerinin yapılması uygun olur. Kronik ishal ile başvuran genç (< 40 yaş) ve herhangi alarm semptomu veya bulgusu olmayan (kilo kaybı, rektal kanama, nokturnal ishal ve anemi, dışkıda gizli kan pozitifliğinin olmaması) hastalarda genellikle semptomlar diyare dominant irritable barsak sendromu gibi fonksiyonel etiyojile ilişkilidir (11). Yağlı dışkılama, dışkıda sindirilmemiş gıda artıklarının olması steatore açısından şüphe uyandırmalı ve yağda eriyen vitamin eksikliği bulguları açısından; ciltte morluklar (vit K eks), gece körlüğü (vit A eks), ve osteopeni/osteoporoz (vit D eks) hasta değerlendirilmeli ve tetkikleri istenmelidir.

Kronik ishalin spesifik tanısını koymakta sıklıkla rektosigmoidoskopi veya kolonoskopi gereklidir, örneğin mikroskobik kolit tanısı biyopsiyle konulabilir (12).

Tablo 1. İlaça bağlı ishaller (13).

Osmotik ishal	Malabsorptiona bağlı ishal
Sitratlar, fosfatlar, sülfatlar	Akarboz (karbonhidrat malabsorbsiyonu)
Magnezyum içeren antiasitler ve laksatifler	Aminoglikozidler
Şekerli alkoller (mannitol, sorbitol, ksilitol)	Orlistat (Yağ malabsorbsiyonu)
Sekretuar ishal	Tiroid replasman tedavileri
Antiaritmikler (kinin)	Tiklopidin
Antibiyotikler (amoksisilin/klavulanat)	Psödömembranöz kolit (Clostridium difficile)
Antineoplastikler	Antibiyotikler
Biguanidler	Amoksisilin
Kalsitonin	Sefalosporinler
Kardiyak glikozidler (digitaler)	Klindamisin
Kolşisin	Florokinolonlar
Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (mikroskopik kolite sebep olablirler)	Antineoplastik ajanlar
Prostaglandinler (misoprostol)	İmmunosupresif ilaçlar
Tiklopidin	
Motiliteyi uyaranlar	
Makrolidler (eritromisin)	
Metoklopropamid	
Stimulan laksatifler (bisocodil, senna)	

Tablo 2. Kronik İshal Sebepleri (9,10,11,13,14)

İnflamatuar İshal	Steatore (Yağlı)	Sulu İshal
İnflamatuar Barsak Hastalıkları	Malabsorbsiyon Sendromları	Osmotik İshal
-Ülseratif kolit/Crohn hastalığı	-Amiloidoz	Laksatif kötüye kullanımı (osmotik)
-Ülseratif jejunoileit	-KH malabsorbsiyonu (laktöz intoleransı gibi)	Nütrisyonel (Mg, PO4, SO4)
Enfeksiyöz ishaller	-Çölyak hastalığı	Karbonhidrat malabsorbsiyonu
-Pseudomembranöz kolit	-Gastric By-Pass	Sekretuar İshal
-İnvaziv bakteri (Yersinya,Tb)	-Lenfatik bozukluk (KKY)	Laksatif kötüye kullanımı (non-osm)
-Ülseratif virüsler (CMV,HSV)	-İlaçlar (orlistat, akarboz) (postkolesistektomi,t. İleum)	Kolojenik ishal
-İnvaziv parazitler (Amebiasis)	- Mezenterik iskemi	Bakteriyel toksinler
İskemik kolit	-Noninvaziv ince barsak parazitleri (giardiazis gibi)	İnflamatuar Barsak Hastalıkları
Radyasyon koliti	-Bakteriyel aşırı çoğalma	-Ülseratif kolit/Crohn hastalığı
Neoplazi (kolon ca, lenfoma)	-Kısa Barsak Sendromu	-Mikroskopik kolit
Divertikülit	-Whipple hastalığı	-Divertikülitler
	Maldigesyon sendromları	Vaskülitler
	-Hepatobiliyer hastalıklar	İlaçlar/ toksinler
	-Pankreatik yetmezlik	Motilite bozuklukları
	-Artmış safra asitleri	-Post-vagotomi ishali
		-Post-sempatektomi ishali
		-Diyabetik Otonom Nöropati
		-Hipertroidi
		-İrritabl Barsak sendromu (İBS)
		Nöroendokrin Tümörler
		-gastrin, VIP,somatostatın
		-mastositoz, karsinoidler
		-madüller tiroid karsinomu
		Neoplazi (kolon ca, lenfoma, villöz adenoma)
		Addison hastalığı
		Hereditör ve idiopatik

İrritabl barsak sendromu (İBS) sulu ve daha çok emosyonel durum ile tetiklenen ishale sebep olur, kramp tarzında karın ağrısı ve şişkinlik ishal ya da kabızlık şeklinde değişkenlik gösteren dışkılama durumuna göre değişir. Modern toplumlarda fonksiyonel ishalin en sık sebebi İBS'dir.

4. Kronik İshal Sebepleri ve

Ayırıcı Tanı

-İlaçlar: Antibiyotikler, antidepresanlar, antihipertansifler (beta bloker, ACE inh.) diüretikler, antikonvülzanlar, lipid düşürücü ajanlar, antidiyabetikler (biguanidler), H2 res antagonistleri, proton pompa inhibitörleri, teofilinler ve kemoterapötik ajanların bazıları iatrojenik olarak kronik ishale sebep olabilir. Kronik ishale sebep olan bazı ilaçlar tablo 1'de verilmiştir.

-Enfeksiyonlar: Kronik ishale sebep olan enfeksiyonlar şunlardır (12,14).

Bakteriyel enfeksiyonlar; Clostridium difficile, Campylobacter sp, Salmonella sp, Tropheryma whipplei, Aeromonas, Plesiomonas shigelloides, Yersinya sp, Mikobakteriyum

Paraziter enfeksiyonlar; Giardia lambla, Entamoeba histolitica, Kriptosporodium, Mikrosporodia, İsozpora belli, Ascaris, Strongyloides stercoralis

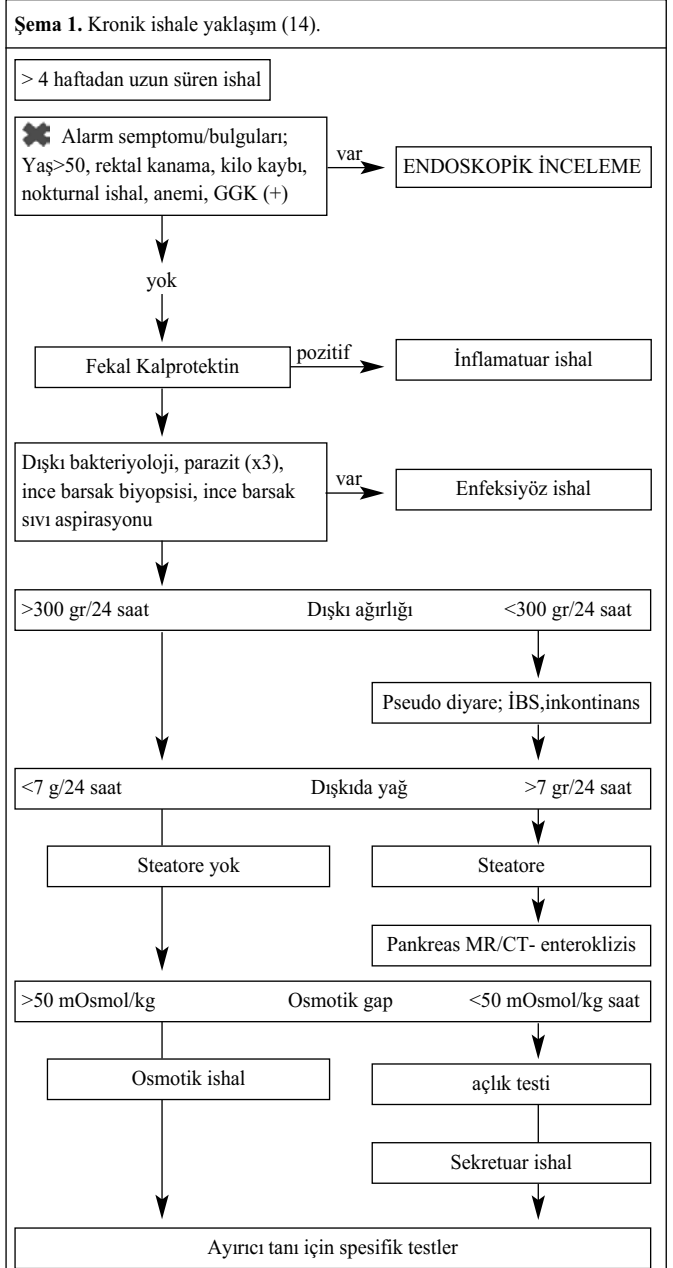
Virüs enfeksiyonları; Citomegalovirüs, Herpes simplex virüs

Kronik ishali inflamatuvar, yağlı ve sulu olmak üzere üç gruba ayırabiliriz. Sulu ishal ayrıca osmotik ve sekretuar tip olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. (Tablo 2) (12,14,15). Fakat elbetteki tüm kronik ishaller kesin olarak sulu, yağlı ya da inflamatuvar olarak ayrılamaz bazı durumlarda çakışma durumu olabilir. Genellikle pek çok kronik ishal sebeplerinin hepsini test edip tedavi etmek pratik olmadığından, tetkikler öncesinde ishalin tipini katagorize etmek ayırıcı tanı listesini daraltarak tanıya ulaşmada gereksiz tetkik istemini azaltır. Bu nedenle hekim mümkünse ishalin inflamatuvar, sulu veya steatore olduğuna karar vererek tetkiklerine başlamalıdır.

***İnflamatuvar İshal:** İnflamasyon sonucu intestinal epitelin hasarı, emilim bozukluğu ve intestinal sekresyon sonucu hasta kanlı mukuslu dışkılamadan söz ediyor veya laboratuvar testlerinde inflamasyonla birlikte dışkıda kan ve lökosit mevcutsa inflamatuvar ishalin pek çok sebebinin aydınlatılması için bir sonraki adımda klasik olarak kolonoskopi planlanmalıdır. Kolonoskopik incelemede terminal ileumda entübe edilmeli, rutin biyopsiler alınmalıdır. Kolonoskopik ve histopatolojik değerlendirme inflamatuvar barsak hastalıklarını (ülseratif kolit, crohn hastalığı gibi) enfeksiyöz kolitlerden ayırmada sıklıkla yol göstericidir (11). Son yıllarda inflamasyon göstergesi olarak fekal kalprotektin ölçümü tanı aşamasında bir basamak olarak yerini almıştır. Alarm semptomu ve bulgusu olmayan hastalarda, ikinci aşamada dışkıda kalprotektin bakılması, yüksek saptanması durumunda inflamatuvar barsak hastalıkları açısından

endoskopik incelemelere yönlendirilmesi ancak düşük saptanması durumunda inflamatuvar barsak hastalıklarından uzaklaşarak diğer incelemelerin (dışkıda parazit, dışkı direk bakı-bakteriyoloji vs.) yapılması önerilmektedir (14). Kronik inflamatuvar ishale eşlik eden bulantı-kusma, dispepetik yakınmalar veya melena durumunda özofagogastroduodenoskopi yapılmalı, inflamatuvar barsak hastalıklarına eşlik eden üst gastrointestinal sistem tutulumu ekarte edilmelidir. Örneğin Crohn hastalığında yetişkinlerde yaklaşık % 3 oranında ve çocuklarda % 50 oranında üst GİS tutulumu bildirilmiştir (16). Crohn hastalığında abdominal ağrı, ishal, ateş, perianal fissür-fistül, gaitada gizli kan pozitifliği sıkken, kanlı ishal daha seyrek görülür. Ülseratif kolitte erken başlangıç, distal kolit ve proktitte daha çok rektal kanama, ishal, ağrı ve tenezm ön planda iken, daha yaygın tutulumlarda kanlı ishal, kilo kaybı, ateş ve anemi mevcuttur.

İskemik kolit, radyasyon koliti, ince barsak lenfoma ve tümörlerinin, kolon tümörlerinin inflamatuvar ishale sebep



olabileceği göz önünde bulundurulmalı, ince barsak ve tüm batın görüntülemeleri yapılmalıdır.

-Yağlı İshal: İntestinal emilim ve sindirim fonksiyonlarında bozulma sonucu malabsorbif ve maldigestif ishal oluşur. Çölyak hastalığı (glüten sensitif enteropati), intestinal by-pass cerrahisi, mezenterik iskemi, giardiasis, ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma gibi durumlarda absorpsiyon kapasitesinde azalmaya sebep olurken, pankreatik enzimlerin ya da safra asitlerinin eksikliği yetersiz sindirime sebep olur (15). Klasik semptomları abdominal distansiyon, kötü kokulu, gazlı, bol miktarda, yağlı dışkılama (steatore) ve kilo kaybıdır. Çölyak hastalığı malabsorbif bir durum olmasına karşılık, başlangıçta sulu ishal gibi seyredip irritable barsak sendromu ile karışabilir. Eşlik eden demir eksikliği anemisi, kronik yorgunluk, kilo kaybı, infertilite ve karaciğer enzim yüksekliği durumunda çölyak hastalığında akla gelmelidir. Çölyak hastalığında glutene karşı oluşmuş antikorlar söz konusu olduğundan IgA anti gliadin antikorları, IgA antiendomisyum antikorları ve anti doku transglutaminaz antikorları, duodenal biyopsiyi takiben tanıyı konfirme eder. Ancak selektif IgA eksikliği durumunda oto antikorların yanlış negatif saptanabileceği akılda tutulmalıdır (17).

-Sulu İshal: Sulu ishale öncelikle kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. Osmotik diyareye sebep olabilecek laktoz, früktoz ve sorbitol sorgulanmalıdır. Diyabet sık ve oto-nom nöropati, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması, eşlik eden çölyak hastalığı, pankreatik yetmezlik ve karbonhidrat malabsorpsiyonuna sebep olabilecek tatlandırıcı ve anti-diyabetik ilaçlar yoluyla ishale sebep olabilir (18). Safra tuzu malabsorpsiyonu sulu ishale sık nedenidir ancak bazen de yağlı ishal şeklinde görülebilir. Safra asitlerinin % 95'i ileumdan tekrar emilerek enterohepatik dolaşımında resirküle olur. Bu dönüşüm çeşitli nedenlerle bozulduğunda (örn. ileal Crohn hastalığı ya da ileal rezeksiyon nedeniyle) kolona geçen çok miktarda safra asitleri kolonik elektrolit ve su sekresyonunu artırarak ishale sebep olur (19). Bu hastalar safra asiti bağlayıcı kolestiraminden fayda görür. Mikroskopik kolit gibi mukozal hastalıkların bazılarında sulu ishale sebep olabilir. Mikroskopik kolitte makroskopik olarak kolonoskopik inceleme normaldir ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda lineer fissür, noduler mukozal yapılar ve kabarıklıklar kollajenöz kolitle daha çok ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Bu hastalarda bidezid, safra asiti bağlayıcıları, bizmut salisilat, aminosalisilat, prednizolon ve immunsupresif ajanlar ile semptom kontrolü sağlanabilir (20). Tiroid hastalığı endokrin nedenler arasında görece daha sık ishal sebebi olup daha nadir olarak artmış VIP, serotonin, gastrin veya kalsitonin salgılayan nöroendokrin tümörler volümlü sekretuar ishale sebep olurlar (13). Kronik ishale yaklaşım algoritması şema 1'de gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. *Clin Gastro Hep.* 2005;3:734-7.
2. Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1995;108:1729-1738.
3. Stanton B, Clemens JD. Chronic diarrhoea: a methodologic basis for its apparent heterogeneity. *Trop Geogr Med* 1989;41:100-107.
4. Camilleri M. Chronic Diarrhea: A Review on Pathophysiology and Management for the Clinical Gastroenterologist. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:198-206
5. Bertomeu A, Ros E, Barragan V, Sachje L, Navarro S. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional? *J Clin Gastroenterol* 1991;13:531-536.
6. Schiller LR, Rivera LM, Santangelo W, Little K, Fordtran JS. Diagnostic value of fasting plasma peptide concentrations in patients with chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 1994;39:2216-2222.
7. Schiller LR. Diarrhea. *Med Clin Norh Am* 2000; 84:1259-74
8. Phillips S, Donaldson L, Geisler K, Pera A, Kochar R. Stool composition in factitial diarrhea: a 6-year experience with stool analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):97-100.
9. Bertomeu A, Ros E, Barragán V, Sachje L, Navarro S. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional? *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(5):531-536.
10. Fine KD, Schiller LR. AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486
11. Davinder K. Sandhu & Christina Surawicz. Update on Chronic Diarrhea: A Run-Through for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep* (2012) 14:421-427
12. Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M, Espinós J, Forné M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis: evaluation of clinical and histo-logical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(2): 340-347.
13. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002: 137.
14. Vavricka S, Wilhelmi M. *Essentials in Gastroenterology and Hepatology.* Falk Foundation 2014;78-88
15. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of Chronic Diarrhea. *American Family Physician* 2011;84 (10)1119-1126
16. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114-22.
17. Haiha M, Pena A. Update in the diagnostic tools of celiac disease and its complications. In: *Edwards MA. Celiac Disease: Etiology, Diagnosis, and Treatment.* New York, NY: Nova Biomedical Books; 2009: 95-146.
18. von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(8):730-6.
19. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;3(6):349-57.
20. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1155-65.