
Diare Persisten: Karakteristik Pasien, Klinis, Laboratorium, dan Penyakit Penyerta

Deddy S Putra*, Muzal Kadim**, Pramita GD**, Badriul Hegar**, Aswitha Boediharso**, Agus Firmansyah**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK. Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK. Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo

Latar belakang. Diare persisten menjadi perhatian setelah WHO berhasil menurunkan kejadian diare akut dengan upaya rehidrasi oral. Sepuluh persen diare akut karena infeksi berlanjut menjadi diare persisten dengan angka kematian pada balita 35%.

Tujuan. Mengetahui karakteristik pasien, manifestasi klinis, laboratorium, dan penyakit penyerta diare persisten

Metode. Studi prospektif terhadap anak dengan diare persisten yang berobat di rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, sejak 1 Juni sampai 31 Agustus 2005. Data diperoleh dengan mengisi formulir kuesioner yang ditanyakan kepada ibu pasien dan catatan medis pasien saat pertama datang.

Hasil. Didapatkan 41 anak menderita diare persisten, usia terbanyak di bawah 5 tahun. Pendidikan ibu terbanyak sekolah menengah atas (48,7%) dengan tingkat ekonomi rendah (80,5%). Sebagian besar anak telah mendapat antibiotik sebelumnya (48,2%). Demam ditemukan pada 63,4% anak, mual dan muntah 48,8%, dan tinja berlendir 53,7%. Penyakit penyerta, gizi buruk 36,6% anak, alergi susu sapi 31,7%, infeksi saluran kencing 24,4%, dan infeksi HIV 19,5%. Anemia dan hipoalbuminemia ditemukan beturut-turut pada 71,4% dan 64,7% anak.

Kesimpulan. Diare persisten terutama mengenai balita dengan tingkat ekonomi keluarga dan pendidikan ibu rendah. Demam dan tinja berlendir merupakan manifestasi klinis yang paling sering dijumpai, sedangkan gizi buruk, alergi susu sapi, infeksi saluran kemih dan infeksi HIV merupakan penyakit yang paling sering menyertai diare persisten. Anemia dan hipoalbuminemia merupakan kelainan laboratorium yang paling sering ditemukan. (*Sari Pediatri* 2008;10(2):94-9).

Kata kunci: Diare persisten, gizi buruk, HIV, alergi susu sapi

Alamat Korespondensi:

Dr. Deddy Satriya Putra, SpA Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNRI RSUD Pekanbaru Hp: 085216983733 e-mail: dsatriyap@yahoo.com

Penggunaan luas cairan rehidrasi oral WHO telah menyelamatkan berjuta-juta penderita diare dari kematian karena dehidrasi di negara berkembang. Diare persisten saat ini menjadi

perhatian setelah WHO berhasil menurunkan kejadian diare akut dengan upaya rehidrasi oral.¹ Dilaporkan angka kejadian diare persisten pada beberapa negara berkembang berkisar antara 3%-23%. Di Indonesia, kejadian diare persisten belum banyak dilaporkan karena kejadian diare persisten sering bersamaan dengan penyakit lainnya seperti otitis media akut, infeksi saluran kemih, pneumonia dan gizi buruk.² Diare persisten secara definisi berarti diare yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan penyebab infeksi. WHO CDC program tahun 1991 melaporkan kejadian diare persisten di Indonesia pada bayi sekitar 4%. Estimasi dari WHO dan UNICEF tahun 1991 mengatakan bahwa diare persisten merupakan 10% dari kejadian diare dengan kematian 35% pada anak di bawah 5 tahun.³ Firmansyah melaporkan 5% diare akut akan berlanjut lebih dari 14 hari dengan angka kematian 23 – 62%.⁴ Banyak faktor yang menyebabkan diare akut berlanjut menjadi diare persisten seperti umur di bawah satu tahun, keadaan malnutrisi, penyakit gangguan kekebalan tubuh, riwayat diare sebelumnya, dan infeksi usus spesifik seperti parasit.⁵ Malnutrisi merupakan faktor risiko terjadinya diare, demikian pula sebaliknya diare dapat menimbulkan malnutrisi. Diare pada malnutrisi akan menyebabkan lamanya penyembuhan dan meningkatkan angka kematian.⁶ Beberapa tahun terakhir HIV/AIDS berkembang dengan pesat dan merupakan salah satu penyebab timbulnya diare persisten. Estimasi tahun 2000 diperkirakan 5-10 juta anak terinfeksi virus HIV.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk melihat karakteristik pasien, manifestasi klinis, dan laboratorium, serta penyakit penyerta pasien diare persisten.

Metode

Studi deskriptif pada pasien diare persisten yang dirawat di Bangsal Gastroenterologi Anak atau berobat jalan ke Poliklinik Gastroenterologi Anak Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, sejak tanggal 1 Juni 2005 sampai dengan 31 Agustus 2005. Status gizi ditentukan berdasarkan CDC 2000,⁸ status ekonomi berdasarkan data Bank Dunia tahun 2003,⁹ dan derajat dehidrasi berdasarkan kriteria WHO tahun 1995.¹⁰ Pemeriksaan laboratorium darah dilakukan kepada pasien yang diindikasikan dengan batasan mengacu kepada *Nelson text book of pediatrics*.¹¹ Diagnosis alergi susu sapi didasarkan kepada uji benzidin, perbaikan gejala, dan peningkatan berat badan setelah eliminasi. Penentuan

pemeriksaan serologi HIV didasarkan adanya faktor risiko pada satu atau kedua orang tua dengan izin kedua orang tua. Pasien dikatakan menderita HIV bila dalam tiga pemeriksaan penyaring reaktif dengan memakai kit dari Uniform, Behring, dan Abbot semua positif. Untuk diagnosis penyakit lain yang terjadi bersamaan didasarkan pada kriteria diagnosis buku Panduan Pelayanan Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM.¹²

Hasil

Selama kurun waktu 3 bulan (1 Juni 2005–31 Agustus 2005) 41 pasien diare persisten. Berdasarkan rincian rawatan didapatkan 34,1% pasien rawat inap dan 65,9% rawat jalan. Karakteristik pasien diare persisten penelitian tertera pada Tabel 1. Berdasarkan umur pasien antara 0-12, 13-24, 25–60, dan lebih dari 60 bulan berturut-turut didapatkan persentase 39,0%, 22%, 26,8%, dan 12,2%. Jenis kelamin laki-laki 75,5% dan perempuan 24,4%. Tingkat pendidikan ibu masing-masing sekolah dasar 17,1%, sekolah menengah pertama dan sarjana 48,7% serta sekolah menengah atas. Status ekonomi keluarga pasien didapatkan 80,5% ekonomi rendah dan 19,5% ekonomi sedang. Status gizi pasien saat pertama datang berturut-turut, gizi buruk 36,6%, gizi kurang 41,5%, dan gizi baik 21,9%. Pemakaian obat-obat sebelum dirawat antibiotik 48,8%, anti diare 4,9%, dan gabungan antibiotik dan antidiare 46,3%.

Manifestasi klinis pasien diare persisten berupa lama diare saat datang pertama kali ke rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo berturut-turut 14–30 hari 56,%, 31–45 hari 2,4%, 46–60 hari 14,6%, dan >60hari 26,9%. Derajat dehidrasi pada pasien saat pertama datang berupa tanpa dehidrasi, dehidrasi ringan-sedang dan dehidrasi berat masing-masing 80,5%, 17,1%, dan 2,4% (Tabel 2). Keluhan lain dari pasien berupa demam 63,4%, mual dan muntah masing-masing 48,8%, nyeri perut 19,5%, diare berlendir 53,7%, diare berdarah 29,3%, konsistensi tinja cair 41,5%, tinja berupa bubur 58,5%, dan adanya diare sebelum atau berulang 80,5% (Tabel 3).

Pemeriksaan darah dilakukan pada 35 pasien, hasil kadar hemoglobin normal 28,6%, anemia 71,4%, leukosit normal 11,4%, leukopenia 54,3%, leukositosis 34,3%, trombosit normal 74,3%, trombositopenia 20,0%, trombositosis 5,7%, hitung jenis normal

Tabel 1. Karakteristik pasien diare persisten

No	Karakteristik	n	%
1.	Umur (bulan)		
	0-12	16	39,0
	13-24	9	22,0
	25-60	11	26,8
2.	>60	5	12,2
	Kelamin		
	Laki-laki	31	75,6
	Perempuan	10	24,4
3.	Pendidikan ibu		
	Sekolah dasar	7	17,1
	Sekolah menengah pertama	7	17,1
	Sekolah menengah atas	20	48,7
	Sarjana	7	17,1
4.	Status ekonomi keluarga		
	Rendah	33	80,5
	Sedang	8	19,5
	Tinggi	0	0,0
5.	Status gizi		
	Gizi buruk	15	36,6
	Gizi kurang	17	41,5
	Gizi baik	9	21,9
6.	Pemberian obat sebelumnya		
	Antibiotik	20	48,8
	Anti diare	2	4,9
	Antibiotik + anti diare	19	46,3

Tabel 2. Manifestasi klinis pasien diare persisten

Klinis	n	%
Lama diare (hari)		
14-30	23	56,1
31-45	1	2,4
46-60	6	14,6
>60	11	26,9
Derajat dehidrasi		
Tanpa dehidrasi	33	80,5
Dehidrasi ringan – sedang	7	17,1
Dehidrasi berat	1	2,4

Tabel 3. Keluhan lain pasien diare persisten

Keluhan	Ada		Tidak	
	(n)	%	(n)	%
Demam	26	63,4	15	36,6
Mual	20	48,8	21	51,2
Muntah	20	48,8	21	51,2
Nyeri perut	8	19,5	33	80,5
Diare berlendir	22	53,7	19	46,3
Diare berdarah	12	29,3	29	70,7
Tinja cair	17	41,5	24	58,5
Tinja bubur	24	58,5	17	41,5
Diare sebelum/berulang	33	80,5	8	19,5

45,7%, segmenter 22,9%, limfositosis 31,4%. Pemeriksaan albumin dilakukan pada 17 pasien dengan hasil albumin darah normal 35,3% dan hipoalbuminemia 64,7% (Tabel 4).

Penyebab diare persisten dan penyakit penyerta adalah gizi buruk 36,6%, alergi susu sapi 31,7%, infeksi saluran kemih 24,4%, HIV 19,5%, sepsis 14,6%, pneumonia 7,3%, gagal ginjal 4,9%, penyakit hati kronik 4,9%, ensefalitis viral 2,4%, TB paru 4,9%, kelainan jantung bawaan 4,9%, penyakit defisiensi humoral primer 2,4%, Hirschsprung 2,4%, juvenil rematoid arthritis 2,4%, juvenil nasofaring angiofibroma 2,4%, dan anemia autoimun hemolitik 2,4% (Tabel 5).

Tabel 4. Gambaran laboratorium pasien diare persisten

Jenis pemeriksaan	n	%
Hemoglobin		
normal	10	28,6
anemia	25	71,4
Leukosit		
normal	4	11,4
leukopenia	19	54,3
leukositosis	12	34,3
Trombosit		
normal	26	74,3
trombositopenia	7	20,0
trombositosis	2	5,7
Hitung jenis		
normal	16	45,7
segmenter	8	22,9
limfositosis	11	31,4
Albumin		
normal	6	35,3
hipoalbumin	11	64,7

Tabel 5. Penyakit lain yang bersamaan pada pasien diare persisten

Penyakit Lain	n	%
Gizi buruk	15	36,6
Alergi susu sapi	13	31,7
Infeksi saluran kemih	10	24,4
HIV	8	19,5
Sepsis	6	14,6
Pneumonia	3	7,3
Gagal ginjal	2	4,9
Penyakit hati kronik	2	4,9
Kelainan jantung bawaan	2	4,9
TB paru	2	4,9
Ensefalitis viral	1	2,4
Penyakit defisiensi humoral primer	1	2,4
Penyakit Hirschsprung	1	2,4
Juvenil rematoid arthritis	1	2,4
Juvenil nasofaring angiofibroma	1	2,4
Autoimun hemolitik anemia	1	2,4

Diskusi

Diare kronik atau persisten berhubungan dengan faktor risiko yang dimiliki pasien seperti umur, status gizi, status ekonomi yang rendah, penghentian ASI, riwayat diare berulang, pemakaian antibiotik atau anti diare, defisiensi imunologi, campak, dan defisiensi vitamin A. Berdasarkan umur lebih 50% pasien diare persisten mengenai balita. Di India dan Bangladesh kejadian diare persisten banyak pada anak di bawah 5 tahun. WHO dan UNICEF 1991 memperkirakan kejadian diare persisten 10% dari episode diare, dengan 35% kematian terutama mengenai anak di bawah 5 tahun.^{1,5} Didapatkan 90,2% pasien diare persisten berumur <5 tahun. Berdasarkan jenis kelamin pasien diare persisten pada penelitian ini lebih banyak mengenai laki-laki 75,6% sama seperti penelitian Branth dkk¹³ tahun 1997 yang mendapatkan 61,7% laki-laki dari 141 pasien diare persisten di Guinea-Bissau. Penelitian Bhandari dkk¹⁴ tahun 1986 di kota Anangpur India Utara 30 km dari Delhi mendapatkan dari 90 pasien diare persisten yang berumur 3-69 bulan, 48,3% laki-laki, 58% dengan penghasilan keluarga >1100 rupees pertahun (rendah) dan 80% ibu pasien tidak memiliki pendidikan. Penelitian Lima dkk¹⁵ di Barat Daya Brazil pada anak yang berumur 0-3 tahun didapatkan 86% ibu pasien tidak tamat sekolah dasar, 43% dengan pendapatan keluarga <US \$102 (rendah) dan 71% dengan pendapatan keluarga <US \$ 204 (sedang).

Meningkatnya risiko diare persisten pada gizi buruk disebabkan gangguan protektif dari *host* sendiri seperti hipoklorhidria, gangguan motilitas, sintesis antibodi yang berkurang dan gangguan imunitas selular sehingga memudahkan kolonisasi bakteri patogen. Pada anak ini juga terdapat penurunan pergantian sel mukosa usus setelah infeksi sehingga memperlambat penyembuhannya.¹⁶ Brown⁶ dalam *The Journal of Nutrition* mengatakan pengaruh yang tidak diharapkan dari infeksi terhadap status nutrisi berupa penurunan masukan makanan dan absorpsi saluran cerna, peningkatan katabolisme dan kehilangan nutrien yang dibutuhkan untuk sintesis jaringan dan pertumbuhan. Di sisi lain malnutrisi akan mempermudah infeksi karena pengaruh negatif pada pertahanan kulit dan mukosa melalui gangguan imun. Bhandari dkk¹⁴ juga mendapatkan jika berat per umur $\leq 70\%$ akan meningkatkan risiko diare persisten pada semua populasi. Taniguchi dkk¹⁷ dalam penelitiannya pada anak di bawah 5 tahun yang mengalami diare akut dan persisten

dengan pemeriksaan serum imunoglobulin dan analisa marker permukaan limfosit mendapatkan bahwa status gizi buruk dan gangguan imunitas selular berhubungan dengan menetapnya diare. Dari 41 pasien diare kronik, 15 di antaranya merupakan pasien gizi buruk atau berat badan per umur $\leq 70\%$ berdasarkan CDC 2000. Faktor risiko lainnya penyebab diare persisten berupa riwayat diare sebelumnya Black 1993,¹⁸ dan pemakaian antibiotik sebagai pengobatan.¹⁹ Episode diare akut yang berulang merupakan faktor risiko yang bermakna untuk kejadian diare persisten pada daerah pinggiran kota di Kongo dan daerah pedesaan di Zimbabwe. Keadaan yang sama juga terdapat pada Negara Guatemala dan India (diare di Sub Saharan Afrika)

Lama diare berkisar antara 14 hari sampai dengan dua setengah tahun dengan frekuensi terbanyak 15-30 hari. Lee dan Boey²⁰ dari Malaysia melaporkan selama 2 tahun penelitian mereka mendapatkan 27 pasien diare kronik dengan lama diare antara 30 hari sampai 2 tahun dengan rata-rata 166 hari. Sebagian besar atau 80.5% pasien diare persisten pada saat pertama datang tanpa mengalami dehidrasi hanya 1 pasien yang mengalami dehidrasi berat. Penelitian di Pakistan dari Juli 1993 sampai September 1995 mendapatkan 87 pasien diare persisten dan 60% di antaranya tanpa dehidrasi pada saat pertama datang.²¹ Bhatnagar S²² pada penelitiannya di India sejak Februari 1992 sampai Januari 1995 mendapatkan pasien diare persisten sebanyak 116 kasus pada usia 3 -24 bulan dengan 69,8% tanpa dehidrasi.

Demam pada anak dengan diare mungkin disebabkan infeksi lain seperti infeksi saluran kemih, pneumonia, otitis media, dan sepsis. Branth¹³ dalam penelitiannya mendapatkan 7,8% pasien demam dan 12,8% dehidrasi dari 141 anak <3 tahun dengan diare persisten. Adanya demam mengharuskan kita mencari sumber infeksi lain terutama jika demam menetap setelah rehidrasi tercapai.¹⁰ Pada penelitian kami lebih separuh pasien disertai demam.

Penelitian di Zambia tahun 1998-2000 pada anak umur 13-22 bulan didapatkan 200 anak diare persisten dengan gizi buruk, kadar Hemoglobin 8,3 -10,1 gr/dL (anemia), albumin serum rata-rata 2,9gr/dL (hipoalbuminemia) dan 105 anak diantaranya HIV positif.²³ Pada penelitian ini didapatkan anemia sebesar 71,4% dari 35 pasien dan hipoalbuminemia sebesar 64,7% dari 17 pasien yang diperiksa.

Walker-Smith memakai istilah enteropati pasca enteritis untuk diare akut yang perjalanannya melebihi

waktu 2 minggu yang menyebabkan kerusakan usus halus menetap. Enteropati ini dapat terjadi karena infeksi persisten oleh patogen yang sama, reinfeksi dengan patogen lain dan sensitisasi oleh antigen makanan khususnya terhadap susu sapi, pada beberapa anak ada kesembuhan yang tertunda yang dapat terjadi akibat intoleransi terhadap susu sapi. Enteropati akibat sensitivitas terhadap susu sapi dapat tumpang tindih dengan enteropati infeksi karena kedua-duanya dapat terjadi pada saat yang bersamaan.²⁴ Diare persisten sering berhubungan atau bersamaan dengan intoleransi laktosa atau protein susu sapi, akan tetapi angka kejadian sebenarnya tidak diketahui.⁵ Intoleransi laktosa dan protein susu sapi dapat terjadi secara terpisah atau bersamaan.²⁵ Kedua keadaan ini terjadi sekunder terhadap kerusakan mukosa karena infeksi, malnutrisi atau reaksi alergi susu sapi atau protein lain.³ Pada penelitian di India dan Brazil yang dilakukan di rumah sakit mendapatkan 28%-64% bayi dengan gizi buruk dan diare persisten dilaporkan mengalami intoleransi laktosa, dan 7%-35% mengalami alergi susu sapi.^{26,27} Diare kronik dan penurunan berat badan merupakan komplikasi umum yang terjadi pada infeksi HIV. Terdapat dua penjelasan utama terhadap komplikasi HIV yaitu infeksi oleh satu atau lebih mikroba patogen (*opportunistic enteric infection*) dan gangguan arsitektur saluran cerna sekunder karena infeksi HIV secara lokal (*HIV enteropathy*).^{7,28} Beberapa hal penting lainnya yang perlu ditanyakan pada pasien diare kronik yaitu lama diare berlangsung, frekuensi, konsistensi, dan warna tinja.²⁹

Disimpulkan bahwa diare persisten terutama mengenai balita dengan tingkat ekonomi keluarga dan pendidikan ibu yang rendah. Manifestasi klinis diare persisten sering disertai demam, mual, muntah, dengan tinja berlendir atau berdarah. Penyakit lain yang bersamaan dengan diare persisten dapat berupa gizi buruk, alergi susu sapi, infeksi saluran kencing, dan infeksi HIV yang harus kita curigai jika terdapat faktor risiko pada orang tua. Perlu penelitian lebih lanjut terhadap faktor-faktor risiko lainnya yang berperan sehingga dapat menurunkan kejadian diare persisten di masa yang akan datang.

Daftar Pustaka

1. WHO CDD Programme and The applied diarrhoeal disease research project (ADDR). Clinical update: Persistent Diarrhoea 1992: 1-4
2. Departemen Kesehatan RI Ditjen PPM & PLP Buku ajar diare 1995: 93-8.
3. WHO/CHD, Persistent diarrhoea and breastfeeding. WHO division of child health development family and reproductive health, Geneva, WHO/CHD/97;8: 1-16.
4. Firmansyah A. Beberapa aspek penting pembrantasan diare di puskesmas. Maj Kes Masy Indones 1990;4: 236-9.
5. World Health Organization. Persistent diarrhea in children in developing countries. Memorandum from a WHO meeting, Geneva, WHO. Bull WHO 1988;66:709-17.
6. Brown KH. Diarrhea and malnutrition. J Nutr 2003: 133; 328-32.
7. Liste MB, Natera I, Suarez JA, Pujol FH, Liprandi F, Ludert Je. Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus-infected children. J Clin Microbiol 2000: 38; 2873-87.
8. Department of health and human services centre of disease control and prevention. National centre for health statistics, 2000 CDC growth charts for the united states: methods and development, May 2002, Series 11 number 246.
9. Bank Dunia. Tingkat pendapatan perkapita per tahun penduduk Indonesia. Didapat dari: <http://www.worldbank.org/data.2003>.
10. WHO. The treatment of diarrhoea A manual for physician and other senior health workers. WHO/CDR/95.3 (1995).
11. WHO. Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control a guide for programme managers. WHO/NHD/01.3/2000.
12. Departemen IKA FKUI-RSCM. Panduan Pelayanan Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM 2005.
13. Branth PV, Steinsland H, Santos G. Community-based controlled trial of dietary management of children with persistent diarrhea: sustained beneficial effect on ponderal and linear growth. Am J Clin Nutr 2001;73:968-74.
14. Bhandari N, Bhan MK, Sazawal S, Clemens JD, Bhatnagar S, Khoshoo V. Association of antecedent malnutrition with persistent diarrhoea a case-control study, BMJ 1989;298; 1284-7.
15. Lima AM, Moore SR, Barboza MS. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in Northeastern Brazil. JID 2000;181:1643-51.
16. Firmansyah A. Perubahan morfologis dan fisiologis pada malnutrisi sebagai penyebab diare, MKI 1990; 40: 38-41.

17. Taniguchi K, Rikimaru T, Yartey JE. Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana, *Pediatrics Inter* 1999; 41: 162-7.
18. Black RE. Persistent diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:751-61.
19. Claeson M, Merson MH. Global progress in the control of diarrhoeal diseases. *J Pediatr Infect Dis* 1990;9:345-55.
20. Lee Ws, Boey CCM, Chronic diarrhea in infants and young children: causes, clinical features and outcome. *J. Paediatr. Child health* 1999; 35: 260-3.
21. Bhutta ZA, Nizami SO, Isani Z. Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. *Pediatrics* 1999;103;42.
22. Bhatnagar S, Maharaj K B, Kiran D S, Shailendra K S, Syariff SM. Efficacy of milk-based diets in persistent diarrhea: A randomized, controlled. *Pediatrics* 1996; 98: 1122-6.
23. Amadi B, Mwiya M, Chomba E, Thomson M, Chintu C, Paul K, Walker-Smith J. Improved nutritional recovery on an elemental diet in zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 5-10.
24. Walker-Smith JA. Masalah pediatric di bidang gastroenterology tropis dalam: problem gastrenterologi daerah tropis, penyunting. GC Cook. Edisi pertama. Jakarta: EGC; 2003.h. 133-41.
25. Harrison M, Kilby A, Walker-Smith JA, France NE, Wood CBS. Cowls milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance and IgA deficiency. *Brit Med J* 1976; 1:1501-4.
26. Arora NK, Bhan MK, Ghai OP. Protracted diarrhea of infancy: its aetiology and management in 25 patients. *Indian Pediatr* 1981;18:272-8.
27. Fagundes-Neto U, Wehba J, Viaro T, Machado NL, da Silva Patricio FR. Protracted diarrhea in infancy: clinical aspects and ultra structural analysis of the small intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:714-22.
28. DuPont HL, Marshall GD. HIV-Associated diarrhea and wasting. *Lancet* 1995;346:352-7.
29. Valman HB. Chronic diarrhoea. *British med J* 1981; 282:2120-2.