



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ'NDE AKUT
GASTROENTERİT TABLOSUYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

DR. KARTAL BERKAY GÜRKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SONER SERTAN KARA

AYDIN-2024

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ'NDE AKUT
GASTROENTERİT TABLOSUYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN
DR. KARTAL BERKAY GÜRKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. SONER SERTAN KARA

AYDIN-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde bilgi birikimini, tecrübe ve önerilerini benimle paylaşan, sorduğum her soruyu sabırla yanıtlayan ve vaktini ayırmaktan çekinmeyen, yeri geldiğinde abilik yapan değerli tez hocam Doç. Dr. Soner Sertan Kara'ya,

Tez sürecinde tetkiklerimin çalışılmasında ve yorumlanmasında büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Özge Çevik'e ve Dr. Öğr. Üyesi Seçil Küçük KAYA'ya,

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım, en zorlandığım anlarda bir telefon kadar yakın olan tüm değerli hocalarıma,

4,5 yıllık asistanlık hayatım boyunca yanımda olan, uykusuz gecelerimizi paylaştığımız, birçok anılar biriktirdiğimiz, en kötü anları bile güzel kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeklerini asla ödeyemeyeceğim, beni ben yapan, iyi ve kötü günümde bir an bile beni yalnız bırakmayan, Rize-İzmir-Aydın hayat yolculuğumun mimarları olan canım annem Nurhayat GÜRKAN ve canım babam Nafiz Kenan GÜRKAN'a,

On yıllık hayat arkadaşım, gün aşırı ve 36 saat süren tüm nöbetlerin sonunda beni her zaman sıcacık karşılayan, tüm zorlukları ve acıları bana unutturan, her tökezlediğimde elimden tutan, bir gülüşüyle dünyaları bana veren hayat arkadaşım Sevgihan Ecem GÜRKAN'a ve bir tanecik kızım, dünyam, her şeyim Nil Güneş GÜRKAN'a teşekkür ederim.

Kartal Berkay GÜRKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Gastroenterit.....	3
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Sınıflandırma	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Patogenez.....	7
2.2. Etiyolojik Ajanlar.....	10
2.2.1. Viral Gastroenteritler	10
2.2.2. Akut Bakteriyel Gastroenteritler	13
2.2.2.1. Escherichia coli	13
2.2.2.1.1. Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>	13
2.2.2.1.2. Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>	14
2.2.2.1.3. Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>	14
2.2.2.1.4. Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>	14
2.2.2.1.5. Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>	14

2.2.2.2. <i>Shigella</i>	15
2.2.2.3. <i>Salmonella</i>	15
2.2.2.4. <i>Yersinia enterocolitica</i>	16
2.2.2.5. <i>Campylobacter jejuni</i>	16
2.2.2.6. <i>Vibrio cholerae</i>	17
2.2.2.7. <i>Clostridium difficile</i>	17
2.2.3. Protozoonlar.....	17
2.2.3.1. <i>Entamoeba histolytica</i>	18
2.2.3.2. <i>Giardia intestinalis</i>	19
2.2.4. Antibiyotiğe Bağlı İshal	19
2.3. Akut Gastroenterit Tanısı Alan Çocuklarda Genel Yaklaşım.....	19
2.3.1. Tedavi.....	21
2.3.2. Oral Rehidratasyon ve İntravenöz Sıvı.....	21
2.3.3. Eser Elementler.....	22
2.3.3.1. Çinko	23
2.3.3.2. Demir.....	23
2.3.3.3. Selenyum.....	24
2.3.3.4. Alüminyum.....	25
2.3.3.5. Arsenik	26
2.3.3.6. Bor.....	26
2.3.3.7. Kadmiyum.....	26
2.3.3.8. Kobalt	27
2.3.3.9. Bakır	27
2.3.3.10. Manganez	28
2.3.3.11. Molibden	28

2.3.3.12. Nikel	29
2.3.4. Probiyotikler	29
2.3.5. Antibiyotikler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Metodoloji.....	33
3.2. Çalışma Grubu	33
3.3. Toplanan Veriler ve Laboratuvar Analizleri	35
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	53
KAYNAKLAR	56
EKLER	76
Ek 1. Olgu Rapor Formu.....	76

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. İshal Etiyolojisi	4
Tablo 2.2. Akut Gastroenterit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler	31
Tablo 3.1. Çocuklar için Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS).	34
Tablo 3.2. Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS).	35
Tablo 4.1. Hastaların Sosyo-demografik Özellikleri.....	38
Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri, n (%).	39
Tablo 4.3. Hastaların Rutin Laboratuvar Bulguları.....	41
Tablo 4.4. Hastaların Eser Element Laboratuvar Bulguları.	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. İshal Oluşum Mekanizmaları.	6
Şekil 2.2. İntestinal Transport Mekanizmaları.	9
Şekil 2.3. Rotavirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü	11
Şekil 2.4. Norovirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü	11
Şekil 2.5. Adenovirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü	12



KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzdelik
°C	: Santigrat Derece
°K	: Derece Kelvin
AGE	: Akut gastroenterit
Al	: Alüminyum
As	: Arsenik
AV	: Adenovirüs
C. difficile	: Clostridium difficile
C/S	: Sezaryen
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Cd	: Kadmiyum
CDS	: Klinik Dehidratasyon Ölçeği
CFTR	: Kistik Fibröz Transmembran Regülatörü
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
Co	: Kobalt
CRP	: C-Reaktif Protein
Cu	: Bakır
CVBP	: Koronavirüs Benzeri Parçacıklar
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E. histolytica	: Entamoeba histolytica
EAEC	: Enteroagregatif <i>E. Coli</i>

EHEC	: Enterohemorajik <i>E. coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
EPEC	: Enteropatojenik <i>E. coli</i>
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ETEC	: Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
Fe	: Demir
G. İntestinalis	: Giardia intestinalis
GBS	: Guillain-Barré Sendromu
GGK	: Gaita Gizli Kan
GH	: Gestasyon haftası
GIS	: Gastrointestinal sistem
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HCO₃	: Bikarbonat
HFE	: Hereditary Fe
Hgb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IBS	: İnflamatuvar Bağırsak Sendromu
ICP-MS	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi
ICP-OES	: İndüktif Eşleşmiş Argon Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi
IQR	: İnter Quantile Range
ISE	: İyon Seçici Elektrot
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum
kg	: Kilogram

L	: Litre
maks	: Maksimum
mEq	: MiliEkivalan
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
mOsm	: Miliosmol
MOSS	: Mannan Oligosakkarit Selenyumun
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MVS	: Modifiye Vesikari Skorlaması
MΩ	: Megaohm
Na	: Sodyum
Na⁺-K⁺ ATPaz	: Sodyum Potasyum ATPaz Pompası
Na⁺-K⁺-2Cl⁻	: Sodyum Potasyum-2 Klorür
NaCl	: Sodyum Klorür
ng	: Nanogram
NHE₃	: Sodyum-Hidrojen Değiştirici-3
Ni	: Nikel
Nm	: Nanometre
NSVY	: Normal Spontane Vajinal Yol
ORS	: Oral Rehidratasyon Sıvısı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
plt	: Trombosit

PO	: Per Oral
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RV	: Rotavirüs
S. boydii	: Shigella boydii
S. dysenteriae	: Shigella dysenteriae
S. flexneri	: Shigella flexneri
S. paratyphi	: Salmonella paratyphi
S. sonnei	: Shigella sonnei
S. typhi	: Salmonella typhi
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
Se	: Selenyum
SGLT1	: Sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcı
SS	: Standart Sapma
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VP	: Viral Protein
WBC	: Beyaz Kan H�creti
WHO	: Dünya Sağlık �rg�t�
Zn	: Çinko
�g	: Mikrogram

ÖZET

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Akut Gastroenterit Tablosuyla Takip Edilen Hastaların Klinik, Demografik, Laboratuvar ve Tedavi Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Akut gastroenterit (AGE) dünya genelinde, özellikle gelişmekte olan düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda mortalite sebeplerinde üçüncü sırayı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre her yıl yaklaşık 1,7 milyar çocukluk çağı ishal vakası görülmekte, yaklaşık 443.832 beş yaş altı çocuk yaşamını yitirmektedir.

Bu çalışmanın amacı; AGE tanısıyla başvuran çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar verilerini değerlendirmek ve hasta grubunun eser element düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Ayrıca elde edilen sonuçlarla akut gastroenterit tedavi ve yönetiminde yeni bir bakış açısı kazanabilmektedir.

Çalışmamıza 31 Ağustos 2022 –1 Eylül 2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'nda akut gastroenterit tanısı alan 6 ay-5 yaş arası, kronik hastalığı ya da sürekli kullandığı ilacı olmayan, son bir ay içerisinde antibiyotik ya da probiyotik kullanmamış 79 hasta ve hiçbir yakınması olmayan 40 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.

Hastaların sosyo-demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, ishal ve kusma sayısı ve süreleri, ateş, iştahsızlık ve karın ağrısı varlığı kaydedildi. Hastaların ek gıdaya başlama zamanı, anne sütü alma süresi, rotavirüs aşılama durumu, aynı evde kreşe giden çocuk, hijyen davranışları, aylık ortalama gelir, tuvalet sayısı ve ev dışında tuvaletin varlığı soruldu. Hastaların dehidratasyon düzeyini ve ishalin şiddetini standardize edebilmek için Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS) ve Modifiye Vesikari skorlaması (MVS) ölçekleri kullanıldı. Hastaların geliş anında tam kan sayımı, kan gazı, böbrek fonksiyon testleri, CRP düzeyi ve etiyolojiye yönelik gaita tetkikleri yapıldı. Olası elektrolit imbalansına yönelik rutin serum elektrolit seviyeleri (sodyum, potasyum, klor) kontrol edilirken, ICP-MS yöntemiyle eser element düzeyleri (alüminyum, arsenik, kadmiyum, kobalt, mangan, nikel, bakır, molibden, selenyum, çinko ve demir) Agilent 5800 ICP-OES cihazı kullanılarak değerlendirildi.

İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Hasta grubunun aile ortalama gelir düzeyi daha yüksek bulundu. Rotavirüs aşısı hasta grubunun daha büyük kısmına uygulanmıştı. Olguların en sık şikâyeti ishal, iştahsızlık ve kusma idi. Olguların ortalama MVS skorları $8,1 \pm 3,2$ idi ve 27(%34,2) olguda şiddetli ishal tespit edildi. Ortalama CDS skoru 1,9 bulundu ve 7(%8,8) olguda ağır dehidratasyon tablosu görüldü. Yetmiş (%88,6) hastanın gaitasında etken saptanmadı. En çok saptanan etken rotavirüstü (n=5, %6,3). Çalışmamızda olguların kreatinin, CRP, serum alüminyum ve manganez düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekken; kan gazlarında pH ve HCO_3 ve serum sodyum, klor, magnezyum, bakır, molibden ve çinko düzeyleri daha düşük düzeyde bulundu.

Çalışmamızda CDS ve MVS ölçeklerine göre dehidratasyon dağılımı birbirinden farklı sonuçlandı ve bu durum dehidratasyon sınıflandırılmasında kullanılan skorlamalarla ilgili yeni çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koydu. Çalışmamızdaki rotavirüs aşılama oranı gelişmiş ülke oranlarına göre daha düşük olsa da önceki Türk çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Rotavirüs aşılama oranının gaitada saptanan etken dağılımını etkilediği düşünüldü. Çalışmamızda çinko düzeyleri literatürle uyumlu görüldü ve literatürü güncel verilerle destekledik. Olgu grubunda alüminyum ve manganez düzeyi yüksek saptandı. Bu sonuçlar ön planda besinlerle yüksek miktarda alım ya da ishalin neden olduğu dehidratasyona bağlı olabileceği gibi literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında gelişen bağırsak mukoza hasarına bağlı da gelişmiş olabileceği düşünüldü. Olgu grubunda bakır düzeyi düşük saptandı ancak literatürde çalışmamızın aksine sonuçlar mevcut. Bu durum ishalde bakır replasmanı ihtiyacı açısından daha çok çalışma yapılması gerekliliğini gösterdi. Olgu grubunda molibden düzeyinin düşük saptanması, literatürde bu konuyla ilgili çalışma olmaması açısından değerlidir. Sadece inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde molibden kullanılmış olup, koliti azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamız akut gastroenteritte eser elementlerle ilgili literatüre hem kaynak hem de ışık oldu. Akut gastroenteritte eser element düzeyleri ve etkileriyle ilgili yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Gastroenterit, Eser Element, Pediatri

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Demographic, Laboratory and Treatment Characteristics of Patients with Acute Gastroenteritis at Adnan Menderes University Faculty of Medicine

Acute gastroenteritis (AGE) is a major health problem worldwide, especially in developing, low and middle income countries. It is the third leading cause of mortality in children under 5 years of age worldwide. According to World Health Organization (WHO) data, approximately 1.7 billion cases of childhood diarrhea occur each year, and approximately 443,832 children under the age of five die.

The aim of this study was to evaluate the demographic and clinical characteristics and laboratory data of pediatric patients admitted with the diagnosis of acute gastroenteritis and to compare the trace element levels of the patient group with the control group. In addition, to gain a new perspective in the treatment and management of acute gastroenteritis with the results obtained.

In our study, 79 patients between the ages of 6 months and 5 years, who were diagnosed with AGE between August 31, 2022 and September 1, 2023 at Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, who had no chronic disease nor continuous medication, who had not used antibiotics nor probiotics in the last month, and 40 healthy children without any complaints were included.

Socio-demographic information, anthropometric measurements, number and duration of diarrhea and vomiting, fever, anorexia and abdominal pain were recorded. Patients were asked about the time of starting supplementary food, duration of breastfeeding, rotavirus vaccination status, children attending kindergarten in the same household, hygiene behaviors, average monthly income, number of toilets and presence of toilets outside the home. Clinical Dehydration Scale (CDS) and Modified Vesikari Scoring (MVS) scales were used to standardize the level of dehydration and severity of diarrhea. Complete blood count, blood gas, renal function tests, CRP level and stool tests for etiology were performed on admission. Routine serum electrolyte levels (sodium, potassium, chlorine) were checked for possible electrolyte imbalance, and trace element

levels (aluminum, arsenic, cadmium, cobalt, manganese, nickel, copper, molybdenum, selenium, zinc and iron) were determined by ICP-MS method. It was evaluated using an Agilent 5800 ICP-OES instrument.

There was no difference between the two groups in terms of age and gender. The average income of the patient group was higher. Rotavirus vaccine was administered to a larger proportion of the patient group. The most common complaints were diarrhea, anorexia and vomiting. The mean MVS score was 8.1 ± 3.2 and 27 (34.2%) patients had severe diarrhea. The mean CDS score was 1.9 and severe dehydration was observed in 7 (8.8%) cases. Seventy (88.6%) patients had no causative agent in their stool. The most common agent was rotavirus (n=5, 6.3%). In our study, creatinine, CRP, serum aluminum and manganese levels were significantly higher in the cases compared to the control group, whereas pH and HCO_3 in blood gases and serum sodium, chlorine, magnesium, copper, molybdenum and zinc levels were found to be lower. In our study, the distribution of dehydration according to the CDS and MVS scales was different from each other and this revealed the need for further studies on the scoring used in the classification of dehydration. Although the rotavirus vaccination rate in our study was lower than the rates in developed countries, it was found to be higher compared to previous Turkish studies. Rotavirus vaccination was thought to affect the distribution of the causative agent detected in the stool. In our study, zinc levels were compatible with the literature and we supported the literature with current data. Aluminum and manganese levels were found to be high in the case group. These results may be due to dehydration caused by diarrhea or high dietary intake, or they may be due to intestinal mucosal damage that develops in inflammatory bowel diseases in the literature. Copper level was found to be low in the case group, but there are results in the literature contrary to our study. This situation showed that more studies should be done in terms of the need for copper replacement in diarrhea. The low level of molybdenum in the case group is valuable in terms of the lack of studies on this subject in the literature. Molybdenum has only been used in the treatment of inflammatory bowel disease and has been shown to reduce colitis. Our study has been both a source and a light to the literature on trace elements in acute gastroenteritis. Further studies on trace element levels and their effects in acute gastroenteritis are needed.

Keywords: Acute Gastroenteritis, Trace Elements, Pediatric.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut gastroenterit (AGE), dışkı kıvamında yumuşama ve dışkılama sıklığının günde üç defadan fazla olması veya hastanın olağan sıklığının artmasıdır. Ayrıca kusma, ateş ya da karın ağrısı da eşlik edebilmektedir. Çocukluk çağında sık görülen hastalıklardan olan AGE sıvı kaybına ve dehidratasyona neden olması nedeniyle, çocuk yaş grubunda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden biri olsa da tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır. Birçok çocukta 2 yaşından önce birden fazla AGE atağı görüldüğü bilinmektedir (1). Düşük gelirli ülkelerde 3 yaşın altındaki çocukların her yıl ortalama üç kere ishal atağı yaşadığı bilinmektedir. Tüm dünyada ise son verilere göre 5 yaş altı çocuklarda mortalitenin en sık üçüncü nedenidir (2).

Akut gastroenterite (ishal) virüsler, bakteriler ve parazitler neden olabilir. Etkenlerin prevalansı mevsimsel değişkenlik göstermektedir. Rotavirüs tüm dünyada en sık görülen etken olup, ılıman iklim kuşaklarında ilkbahar ve kış aylarında, tropikal iklim coğrafyasında ise her mevsim görülebilmektedir. İkinci sıklıkta görülen norovirüs ishalleri tüm yıl boyunca görülebilse de kış aylarında daha siktir. Adenovirüs ishalleri ise yıl boyunca görülebilmektedir (3,4). Daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülen bakteriyel etkenler ise sıklıkla nemli ve yağışlı sezonlarda görülür (5).

Akut ishallerde mortalite ve morbiditenin önemli belirleyicilerinden birisi dehidratasyon gelişmesidir. Özellikle küçük çocuklarda sıvı hacmi vücut ağırlığının daha büyük bir kısmını oluşturduğu için bu yaş grubu çocuklar dehidratasyona daha duyarlıdırlar ve sıvı kaybından daha ciddi şekilde etkilenirler (6). Ayrıca, çocuklarda sıklıkla ortaya çıkan bulantı ve kusma gibi semptomlar sıvı alımının azalmasına neden olmakta, bu da dehidratasyon riskini artırmaktadır. Dehidratasyonun değerlendirilmesinde hastanın vücut ağırlığı değişimi (kilo kaybı), solunum paterni, cilt turgor-tonusu, mukoz membran kuruluğu vs. gibi fizik muayene bulguları ile serum elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar testleri kullanılır. Ayrıca olası bir antibiyotik tedavi gereksinimi açısından endikasyonu olan hastalarda etkenlerin tespiti için gaita tetkikleri (direkt-boyalı mikroskopik inceleme, adenovirüs-rotavirüs antijeni, parazit incelemesi, kültür gibi) yapılabilir (7,8).

Akut gastroenterit tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerilerinde de yer aldığı şekilde kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması esastır. Bu sebeple oral rehidratasyon solüsyonları (ORS) tedavi protokolünün temelini oluşturmaktadır. Oral rehidratasyon solüsyonları, AGE'li çocuklarda ishalin hem süresini kısaltmakta hem de şiddetini azaltmaktadır. Oral alamayan veya ORS açısından kontrendikasyon bulunan hastalara paranteral sıvı tedavisi başlanabilir (9). Ayrıca hastalara, özgün tedavisi olmayan viral AGE için semptomatik tedavide probiyotik ve çinko tedavisi verilebilir. Seçili hastalarda endikasyon varsa (komplikasyon gelişimi, hastada immün yetmezlik olması vs.) antibakteriyel tedavi başlanabilir. Uygun ve hızlı şekilde hidrasyon sağlanan hastalarda AGE tedavi edilebilir ve kendi kendini sınırlayıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Ancak nadiren de olsa dehidratasyona bağlı elektrolit bozukluğu, böbrek yetmezliği, sekonder bakteriyemi gibi komplikasyonlara ve mortaliteye neden olabilmektedir (10). Akut gastroenterit sırasında kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konması için sık sık küçük miktarlarda sıvı alımının yanı sıra, beslenme alışkanlıklarına dikkat edilmesi ve vitamin/mineral desteği alarak kaybedilen eser elementlerin yerine konması sağlanmalıdır. Eser elementlerin sodyum ve klor dışındakiler hakkında literatürde akut gastroenterit vakalarıyla ilişki düzeyleri incelenmemiş ve gereken önem verilmemiştir. Ancak gerekli desteğin sağlanabilmesi açısından düzeylerin incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı AGE tanısıyla başvuran çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar verilerini değerlendirmek ve hastaların eser element düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Sonrasında ortaya çıkan sonuçlarla çocukluk çağında AGE konusunda kaynak oluşturabilmek de amaç olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Gastroenterit

Akut gastroenterit, sindirim sisteminin en sık görülen enfeksiyonlarından biridir ve genellikle virüsler tarafından oluşturulur. Mide ve bağırsaklarda inflamasyon ve buna bağlı olarak sindirim sistemi semptomları görülür (11). İshal, kusma, karın ağrısı, ateş ve halsizlik gibi belirtiler sıktır. Etken olan patojenler sıklıkla fekal-oral yolla, kontamine su veya besinin tüketilmesi ile bulaşır. İshal aslında bir semptom olup enfeksiyon nedeniyle gelişen AGE’de sık karşılaşılmaktadır. En sık görülen AGE etkenleri arasında rotavirüs, norovirüs, adenovirüs gibi virüsler ve *Salmonella*, *Campylobacter* gibi bakteriler bulunur (9,12). Akut ishale enfeksiyon dışı nedenler de yol açabilir (Tablo 2.1). Bu çalışmada enfeksiyöz nedenli ishalden (AGE) bahsedileceği için ishal ve AGE bazı noktalarda birbirlerinin yerine kullanılacaktır.

Tablo 2.1. İshal Etiyolojisi (7).

Neden	Bebekler ve küçük çocuklar	Daha büyük çocuklar ve adolesanlar
Gastrointestinal enfeksiyonlar	Virüsler Bakteriler Parazitler	Virüsler Bakteriler Parazitler
Gastrointestinal olmayan enfeksiyonlar	Orta kulak enfeksiyonu İdrar yolu enfeksiyonları Diğer sistemik enfeksiyonlar	Sistemik enfeksiyonlar Stafilokoksik toksik şok sendromu
Beslenme bozuklukları	Fonksiyonel ishal (örneğin aşırı fruktoz ve/veya sorbitol alımı [meyve suları]), aşırı beslenme Gıda alerjisi Açlık dışkılması	Açlık dışkılması
Anatomik anormallikler	İnvaginasyon Hirschsprung ile ilişkili enterokolit ($\pm$ toksik megakolon) Kısmi bağırsak tıkanıklığı Kör döngü sendromu (ayrıca hareket bozukluğu olan hastalarda) Bağırsak lenfanjektazisi Kısa bağırsak sendromu	Apandisit Kısmi tıkanıklık Kör döngü sendromu
İnflamatuar bağırsak hastalığı	Erken başlangıçlı inflammatuar bağırsak hastalığı	Ülseratif kolit ($\pm$ toksik megakolon) Crohn hastalığı ($\pm$ toksik megakolon)
Malabsorbsiyon veya artan sekresyon	Kistik fibrozis Çölyak hastalığı Disakkaridaz eksikliği Akrodermatitis enteropatika Konjenital sekretuar ishal	Çölyak hastalığı Disakkaridaz eksikliği (primer ve ya sekonder) Akrodermatitis enteropatika Nöroendokrin sekretuar tümörler
Bağıışıklık yetmezliği	Şiddetli kombine immün yetmezlikler ve diğer genetik bozukluklar HIV enfeksiyonu	HIV enfeksiyonu
Endokrinopatiler	Konjenital adrenal hiperplazi	Hipertiroidizm Hipoparatiroidizm
Diğer	Antibiyotiğe bağlı ishal <i>Clostridioides difficile</i> koliti ($\pm$ psödo membranöz kolit) Toksinler Hemolitik üremik sendrom	Antibiyotiğe bağlı ishal <i>Clostridioides difficile</i> koliti ($\pm$ psödo membranöz kolit) Toksinler Huzursuz bağırsak sendromu Psikojenik bozukluklar

Akut gastroenterit genellikle semptomatik tedavi ile yönetilir. Bu tedavi, sıvı alımının artırılması, elektrolit dengesinin sağlanması ve semptomların hafifletilmesini amaçlayan ilaçları içermektedir. Çoğu durumda, semptomlar birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir ve ciddi komplikasyonlar nadirdir. Ancak yaşlılar, çocuklar ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde ciddi dehidratasyon riski daha yüksektir ve bu durumlarda daha dikkatli bir tedavi gerekmektedir. Akut gastroenterit vakalarının çoğu evde tedavi edilebilirken, şiddetli semptomlar, oral alımın bozuk olması, ciddi dehidratasyon belirtileri, yüksek ateş veya kanlı dışkılama gibi durumlarda bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir. Ayrıca, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için hijyen kurallarına dikkat etmek ve enfekte kişilerle teması sınırlamak da oldukça önemlidir (7,8).

2.1.1. Tanım

Akut gastroenterit, günde üç veya daha fazla gevşek veya sıvı dışkıya (ishal) ateş, kusma, bulantı, karın ağrısı, kramp, iştah kaybının eşlik edebildiği bir klinik spektrumdur. Tüm semptomlar aynı anda bulunmayabilir. Üç ayın altındaki çocuklarda fizyolojik dışkılama sıklığı daha fazladır ve beslenme özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Bu yaş grubunda günlük sıklığın üzerinde sayıda dışkılama olması ishal olarak tanımlanırken, dışkının kıvamındaki değişiklik de belirleyicidir (2,5).

İshal süresine göre 14 günden az süren ataklar **akut gastroenterit**, 14 günden daha uzun süren ataklar **persistan ya da kronik gastroenterit** olarak tanımlanmaktadır (13).

2.1.2. Sınıflandırma

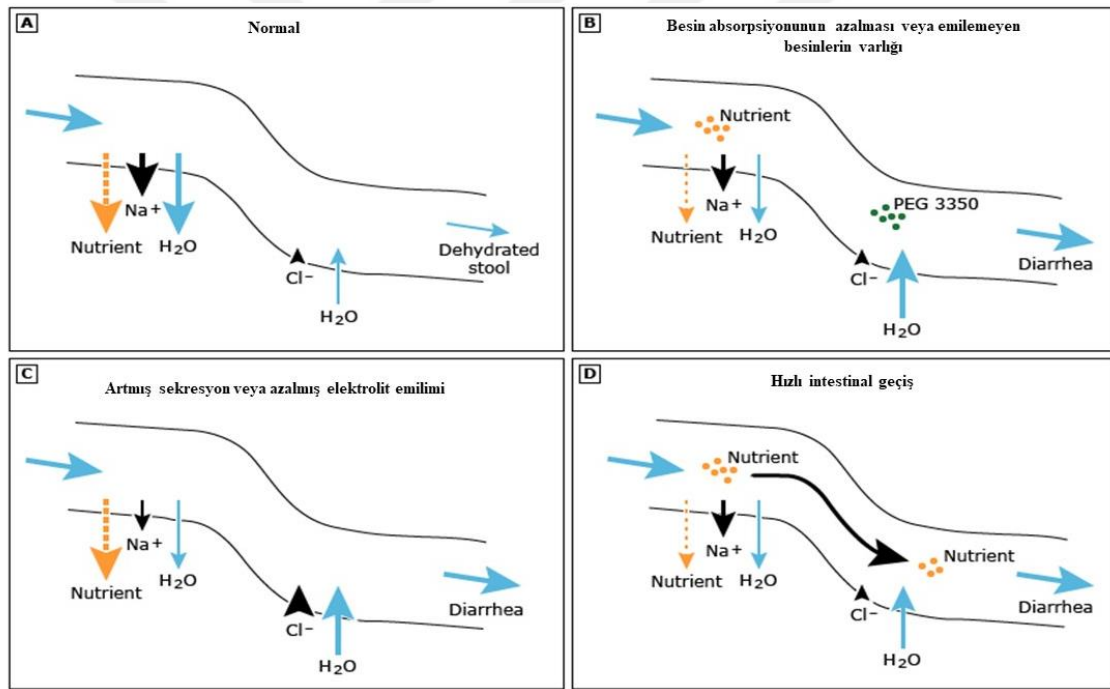
İshal oluşum mekanizmaları Şekil 2.1’de özetlenmiştir. Bağırsaktaki suyun taşınması epitel hücrelerinin oluşturduğu yarı geçirgen bariyer boyunca ozmoz yoluyla gerçekleşir. İshal bağırsak lümenine artmış salgı ya da lümeninden su emiliminin azalması nedeniyle ortaya çıkar. Her iki durumda da bağırsak lümeninde ozmotik olarak aktif parçacıkların (besinler ve/veya elektrolitler) konsantrasyonunda artış vardır. Üç ana mekanizma aracılığıyla meydana gelir (14,15):

1. Besin emiliminin azalması ya da bağırsak lümeninde **emilemeyen çözünmüş maddelerin varlığı** ile gerçekleşir. Çölyak hastalığı örnek olarak verilebilir. Bu

mekanizma, açlıkla iyileşen diyet kaynaklı ishalin temelidir (osmotik tipte ishal olarak da sınıflandırılan).

2. Epitel boyunca **elektrolitlerin (sodyum, klor, potasyum, bikarbonat gibi) salgılanmasının artması ya da emiliminin azalması** ile gerçekleşir. *Vibrio cholerae* enfeksiyonuna sekonder gerçekleşen ishal örnek verilebilir. Bu mekanizma, diyet ile düzelmeyen, elektrolit taşınmasıyla ilişkili (sekretuvar tipte ishal olarak da sınıflandırılan) ishalin temelini oluşturur.

3. Sıvı emilimi için gereken sürenin azalmasına neden olan **hızlı bağırsak geçişi** ile oluşan ishal. Örnek olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen fonksiyonel ishal dahil olmak üzere bağırsakta hipermotiliteye neden olan durumlar verilebilir.



Şekil 2.1. İshal Oluşum Mekanizmaları.

2.1.3. Epidemiyoloji

İshal, çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. En çok 5 yaş altı çocuklar etkilenir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya genelinde 780 milyon kişinin temiz içme suyuna erişimden, 2,5 milyar kişinin ise sanitasyondan yoksun olduğunu belirtmiştir (2). Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu (UNICEF) her yıl 1,4

milyon çocuğun pnömoni ve ishal gibi büyük ölçüde önlenabilir hastalıklar yüzünden ölmekte olduğunu, 2015 yılında beş yaş altı 300 binden fazla çocuğun temiz su, sanitasyon ve hijyen yetersizliğine bağlı gelişen ishalleri hastalıklar nedeniyle yaşamını yitirdiğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda 2040 yılında yaklaşık 600 milyon çocuğun su kaynaklarının son derece sınırlı olduğu bölgelerde yaşayacağı öngörüsünü ortaya koymuştur (16). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2022 yılı ilk 6 ay verilerinde 0-6 yaş grubu çocukların %29,4'ünün, 7-14 yaş grubu çocukların %19,8'inin en az 1 kez ishal atağı geçirdiği görülmüştür (17). Küresel mortalite azalma eğiliminde olsa da ishal insidansı çocuk başına yılda 3,6 atak olacak şekilde değişmeden devam etmektedir (5). Tüm dünyada yılda yaklaşık 1,7 milyar çocuk, çocukluk çağında ishal hastalığı yaşamaktadır. Ayrıca ishal tüm dünyada 1-59 ay arası çocuklarda önde gelen üçüncü mortalite nedenidir (2). İshal insidansı değişmese de mortalitedeki azalma, rotavirüs aşılmasının, bebek/çocuk beslenmesindeki düzelmenin ve ishal ve tedavisi konusundaki farkındalığın artmasının sonucudur (11,18).

2.1.4. Patogenez

Besinlerin emilip dolaşıma katıldığı yer olan ince bağırsaktan su ve hemen hemen tüm besinler emilir. Emilmeyen besin artıklarını içeren bağırsak sıvısı veya kimus kalın bağırsağa geçtiğinde bazal su emilimi meydana gelir. Bu nedenle ince bağırsaktaki sıvı bağırsak içerikleri, kalın bağırsaktan geçerken giderek daha da katı hale gelir. Temel besin yapı taşlarından olan karbonhidratlar jejunumdan monosakkarit şeklinde emilir. Sindirimi, ince bağırsağın fırçası kenarında yer alan disakkaridazlar gerçekleştirir. Karbonhidratların emiliminde hem aktif taşımaya karşı konsantrasyon farkı, hem de konsantrasyon farkı ile kolaylaştırılmış difüzyon rol oynar. (19,20)

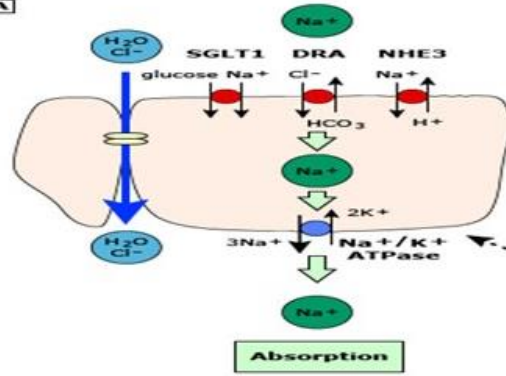
Sindirim sistemi, besinlerin emilmesi yoluyla vücuda sürekli olarak gerekli elektrolitleri, suyu ve besin maddelerini sağlar. Besinlerin sindirim kanalında hareketi, sindirim enzimlerinin salgılanması ve sindirilmesi, sindirim ürünlerinin, suyun ve çeşitli elektrolitlerin emilmesi ve tüm bu fonksiyonların lokal, sinirsel ve hormonal kontrolü gereklidir. Besinlerin sindirim sistemi tarafından uygun şekilde emilebilmesi için sindirim sisteminin her bölümünde yeterince uzun süre kalmaları gerekir. İnce bağırsaktan günde yaklaşık 1,8 litre sıvı salgılanır. Kolona ise günde yaklaşık 1500 ml madde girer. Bunun ancak 200 ml'si (100 mL kadarı su) dışkı olarak atılır ve yalnızca günde yaklaşık 4 mEq

sodyum ve 9 mEq potasyum kaybedilir. Bikarbonat ile organik asit anyon tuzlarının toplam kaybı yaklaşık 11 mEq/gündür (21,22)

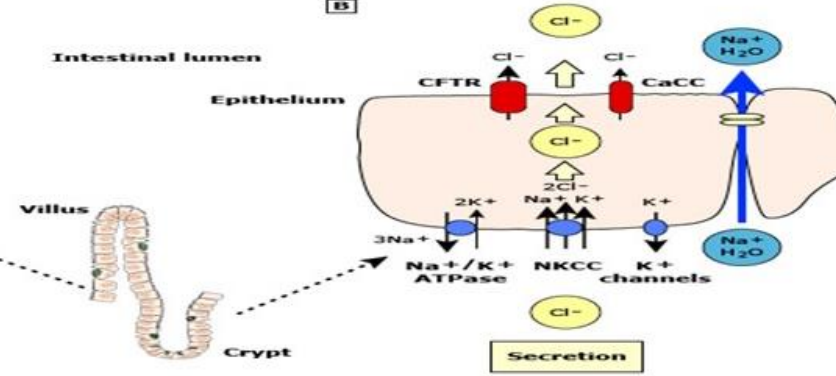
Gastrointestinal enterositlerin lümenal membranları sodyuma geçirgen olup bazolateral membranlarda $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPaz}$ pompası yer alır. Bu sayede sodyum ince bağırsakta ve kolonda etkili bir şekilde emilir. Ayrıca bağırsak lümeninde glukozun varlığı da sodyumun emilimini artırır. Sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcısı-1 (SGLT1) eş zamanlı olarak hem sodyumu hem de glukozu sitozole taşır; sodyum konsantrasyon farkıyla aynı yönde taşınır ve glukoz konsantrasyon farkının ters yönünde taşınır. Bu fenomen, NaCl ve glukoz içeren çözeltilerin ağızdan uygulanmasıyla sodyum ve su kaybının önlenmesine dayanan gastroenterit tedavisinin (oral replasman sıvısı) temelini oluşturur. Çünkü ozmotik basınç değiştiğinde su içeri ve dışarı doğru hareket eder. Klor normalde bazolateral membranda bulunan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ortak taşıyıcısı tarafından interstisyel sıvıdan enterositlere taşınır, ardından çeşitli protein kinazların düzenlediği kanallar aracılığıyla bağırsak boşluğuna salgılanır. Bu kanallar cAMP tarafından aktive edilir. Emilimin azalması, peristaltizmin artması ve sekresyonun artması gibi normal fizyolojiyi etkileyen durumlarda dışkı hacmi artar. Bazı enterotoksijenik patojenler sıvı sekresyonunu uyarak ishale neden olur. *Vibrio cholerae* ve enterotoksijenik *Escherichia coli*'nin (ETEC) salgıladığı enterotoksinler (kolera toksini, ısıya dayanıklı enterotoksin), cAMP, cGMP ve kalsiyum gibi ikincil haberci moleküllerin hücre içi seviyelerini artırır (23). Artan ikincil haberciler klorür kanalı kistik fibröz transmembran regülatörü (CFTR)'nin aktivasyonuna ve sodyum-hidrojen değiştirici 3 (NHE3)'ün inhibisyonuna yol açarak masif sekretuar ishale neden olur (Şekil 2.2) (15).

Small intestine

A

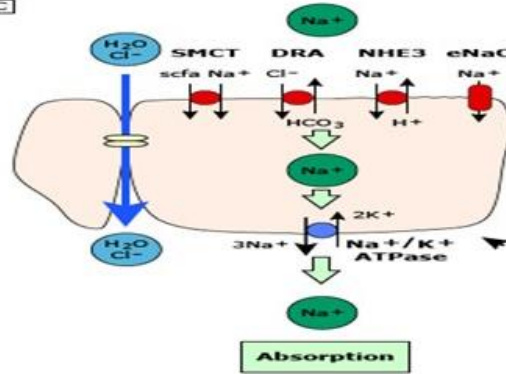


B

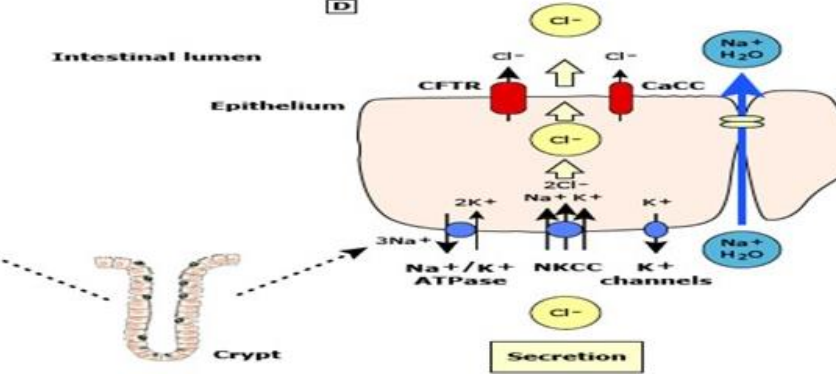


Colon

C



D



SGLT1: sodium-glucose cotransporter 1 (SLC5A1); DRA: downregulated in adenoma chloride/bicarbonate exchanger (SLC26A3); NHE3: sodium-hydrogen exchanger 3; CFTR: cystic fibrosis transmembrane regulator; CaCC: calcium-activated chloride channels; NKCC: $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ symporter 1 (SLC12A2); SMCT: sodium-coupled monocarboxylate transporter (SLC5A8); eNaC: epithelial sodium channel; SCFA: short-chain fatty acids.

Şekil 2.2. İntestinal Transport Mekanizmaları.

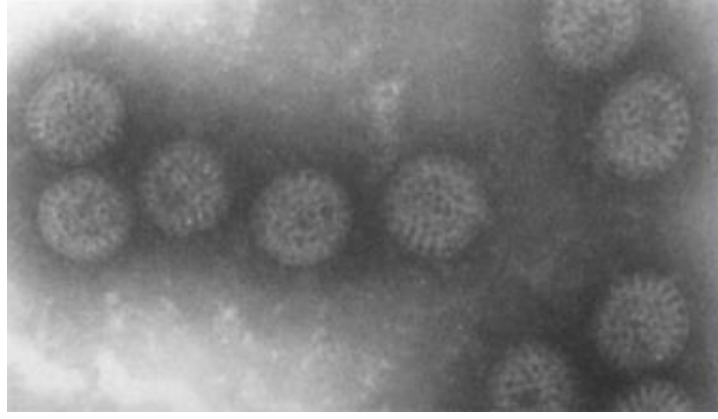
2.2. Etiyolojik Ajanlar

Akut gastroenteritlerden çoğunlukla virüsler, bakteriler ve parazitler gibi enfeksiyöz nedenler sorumludur.

2.2.1. Viral Gastroenteritler

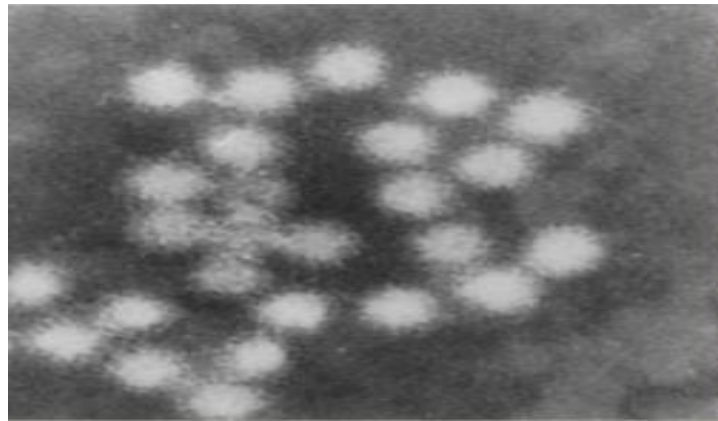
Dünya genelinde çocuklarda AGE'nin en yaygın nedeni virüslerdir ve en sık viral neden rotavirüstür (RV). Rotavirüsü sırasıyla norovirüs, enterik adenovirüs ve astrovirüsler takip etmektedir (24). Bu patojenler sıklıkla enfekte kişilerin dışkılarıyla kontamine olmuş yüzeylerden temasla, kontamine ellerle ya da yiyecek ve içecekler yoluyla bulaşmaktadır. Özellikle 5 yaş altı çocuklar ve bebekler, bu virüslere karşı daha duyarlıdır (25).

Rotavirüs ilk olarak 1950'lerde maymunların rektal sürüntülerinden, ardından 1960'larda farelerin bağırsak biyopsisinden elektron mikroskopla izole edilmiştir (Şekil 2.3) (26, 27). Özellikle 2 yaş altı çocuklarda sıktır ve ılıman iklime sahip orta ve yüksek gelirli ülkelerde sonbahar/kış aylarında, tropikal iklime sahip düşük gelirli ülkelerde yıl boyunca görülebilir. Tipik AGE klinik bulguları görülür ve enfeksiyon gelişimi için az miktarda virüs bile yeterlidir. Bulaştırıcılık, gastroenterit atağının bitmesinden sonra 7-10 gün kadar sürebilir (28). Etken vücuda alındıktan sonra mide asidine duyarlıdır ve pH:2 değerinde inaktive olur. İnaktive edilemeyen partiküller mideden enfeksiyonun ana yeri olan ince bağırsağa doğru hareket eder. Virüs ile konakçı hücre VP4 proteini aracılığıyla etkileşir. Sonrasında gastrointestinal sistemin tripsin benzeri proteazları VP4 spike proteinini VP8 ve VP5'e ayırır. Viral penetrasyonu hızlandırıp enfektiviteyi arttıran en önemli olaydır. Virüs hücre içine girdikten sonra yeni virüs parçacıkları ve toksinler sentezlenir (27,29,30). Rotavirüsler, erken çocukluk döneminde pnömokok pnömonisinden sonra aşıyla önlenabilir hastalık ölümlerinin önde gelen ikinci nedenidir. Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü, tüm ülkelerin ulusal aşılama programlarına rotavirüs aşısını eklemelerini önermektedir (2).



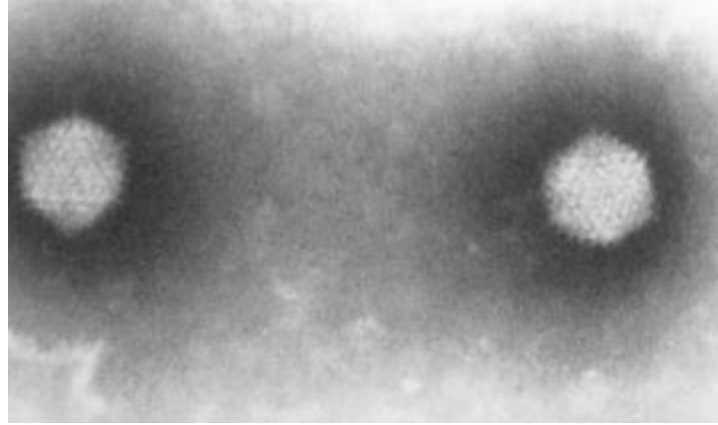
Şekil 2.3. Rotavirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü (26).

Norovirüsler de RV gibi oldukça bulaşıcıdır (Şekil 2.4). Norovirüs, AGE salgınlarının önde gelen nedenlerindendir. İlk salgın 1968'de Norwalk, Ohio'da tanımlanmıştır. Norovirüsle ilişkili hastalık başlangıçta "kış kusması" olarak tanımlanmıştır. Çünkü hastalık kış mevsiminde görülmüş ve kusma ana semptom olarak gözlenmiştir (31). Zarfsız, tek zincirli, 27-38 nm boyutlarında ve ikozahedral kapsidli RNA virüsüdür. On virüs partikülü dahi enfeksiyona yol açabilmektedir. İshal oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte daha çok ince bağırsağın proksimal kısmının etkilendiği, villuslarda düzleşme ve lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olduğu düşünülmektedir. İnkübasyon süresi 12-24 saattir (26,32). Sporadik olgular da sıktır ve RV gibi daha çok 5 yaş altı çocukları etkilemektedir. Norovirüs en iyi ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespit edilir (33, 34).



Şekil 2.4. Norovirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü (26).

Adenovirüsler oldukça geniş bir aile olup AGE'nin yanı sıra pek çok klinik bulguyla prezante olabilmektedir (Şekil 2.5). İlk kez 1952'de Rowe ve ark. (35) tarafından adenoid dokudan izole edildikleri için adenovirüsler olarak adlandırılmışlardır. Bu çalışmada trakea, dil, farenks, böbrek ve pankreas gibi dokularda da benzer sitopatik etkilerin geliştiği belirlenmiştir. Adenovirüsler; Adenoviridae familyasına ait, ikozahedron yapıya sahip, çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. Çift sarmallı DNA genomu, çeşitli viral proteinleri içeren bir parçacıkta bulunur. En az 51 farklı serotipi vardır. Akut gastroenterite sebep olan subgenus F tipi (serotip 40 ve 41, daha az sıklıkla da serotip 31) adenovirüslerdir (32). Hastalığın patogeneğinde litik epitel hücre enfeksiyonu ve lenfoid dokularda latent enfeksiyon görülmektedir. Virüsün fiber proteini organ spesifikliğini belirlemektedir. Temel yapısı penton olan proteinin toksik aktivitesi sonucu hücresel mRNA hareketi ve protein sentezi bozulur, hücre yuvarlaklaşıp doku hasarı oluşur. Enfeksiyon alanında mononükleer hücre infiltrasyonu, epitel hücre nekrozu, hiyalen membran oluşumu görülebilir (36). Peyer plaklarında ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bademciklerde latent kalabilir (32).



Şekil 2.5. Adenovirüs Elektron Mikroskobu Görüntüsü (26).

Astrovirüsler tek sarmallı RNA virüsleridir. Yaklaşık 30 nm çapında küçük parçacıklardır. Elektron mikroskobu altında bakıldığında tipik bir merkezi 5 veya 6 köşeli yıldız gibi görülebilir. Astroviridae familyasına ait olan Astrovirüsler, özellikle dört yaşından küçük çocuklarda görülür. Kış aylarında görülen sulu ishalin bir nedenidir. Kuluçka süresi 3-4 gündür (37).

Bu virüsler ve pek çok diğer virüsün neden olduğu enterik enfeksiyonların çocukluk çağında ciddi klinik semptomlar olmadan geçirildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hem ishalleri çocuklarda hem de sağlıklı çocuklarda çeşitli virüslerin birbirleriyle kombine şekilde bulunduğu da tespit edilmiştir (38-40).

2.2.2. Akut Bakteriyel Gastroenteritler

Bakteriyel gastroenteritler genellikle kontamine su veya gıda tüketimi sonucu ortaya çıkar ve bebekleri/küçük çocukları yetişkinlerden daha çok etkiler. Bakteriler, epitel hücrelerinde çoğaldığında ya da bağırsak mukozasından propriaya ulaşarak mikrovillusların düzleşmesine sebep olduğunda ishale neden olur. Bu durumları hücrenin olağan fonksiyonlarını bozan sitotoksinlerin üretimi ve sıvı-elektrolit dengesini bozan enterotoksinlerin üretimi takip eder. Genellikle semptomatik tedavi yeterlidir. Ancak gerekli endikasyonlarda tedaviye antibiyotik eklenebilir (41). Akut gastroenterite neden olan başlıca bakteriyel patojenler; *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* ve *Clostridium difficile* olarak sayılabilir (7).

2.2.2.1. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyasının bir üyesidir. Laktozu fermente eden gram negatif bir basil olan fakültatif anaerobdur. Beş farklı alt tipe sahiptir (42):

- Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)
- Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)
- Enteroagregatif *E. Coli* (EAEC)
- Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)
- Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)

2.2.2.1.1. Enterotoksijenik *Escherichia coli*

Genellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, yeterli sanitasyon yapılamayan bölgelerde gıda ve su kaynaklarında gelişir. İnce bağırsağa invaze olmadan kolonize olur. Bir ila 3 günlük bir inkübasyonun ardından mukus ya da kan içermeyen sulu ishal, kusma

ve krampların eşlik ettiği bir tablo oluşturur. İki yaş altındaki çocuklarda sıktır. Destek tedavisi yeterli olsa da florokinolonlar kullanılabilir (14,43,44)

2.2.2.1.2. Enteropatojenik *Escherichia coli*

Gelişmekte olan ülkelerde, 2 yaş altı bebek ishali ve mortalitesinin önemli bir nedeni olup ciddi dehidratasyona sebep olabilir.

2.2.2.1.3. Enteroagregatif *Escherichia coli*

Avrupa'daki ishal salgınlarında bildirilse de sporadik olgular da tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilir (45).

2.2.2.1.4. Enterohemorajik *Escherichia coli*

Shiga toksini kodlayan gen içeren *Escherichia coli*, önemli insan patojenlerindendir. İlk kez 1983 yılında yayımlanan yakın zamanlı iki raporda, birinde az pişmiş hamburger tüketen ve sonrasında kanlı ishali olan hastaların dışkısında, diğerinde hemolitik üremik sendromu (HÜS) olan çocukların dışkılarında *E. coli* O157:H7 ve *Shiga* toksini üreten *E. coli* tanımlanmıştır (46,47). Etken, pişmemiş ya da az pişmiş et, pastörize olmamış süt, çiğ meyve ve sebzeler, salam ve kontamine olmuş suyla bulaşır. Yaklaşık 1-8 günlük kuluçka döneminden sonra şiddetli kanlı ishal, kusma, kramp ve ateşin eşlik ettiği tabloya yol açar ve yaklaşık 5-10 gün kadar sürer. Ağır enfeksiyonlar hemorajik kolite neden olabilir. Olguların %13'ünde HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) gelişir (48). Hemolitik Üremik Sendrom genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülür (49,50). Gaita kültürü etkeni gösterebildiği gibi moleküler testlerle etken ya da ürettiği shigatoksin bakılabilir. Suşa yönelik kullanılan antibiyotikler ve loperamid gibi antidiyareik ilaçların HÜS gelişimine zemin hazırladığı görülmüştür (14).

2.2.2.1.5. Enteroinvaziv *Escherichia coli*

Shigella ile yakından ilişkilidir ve benzer şekilde kolite neden olur. Bağırsak epitelini invaze ederek ateş, karın ağrısı, tenesmus, kanlı ya da mukuslu olabilen bir ishal oluşturur. Dışkıda lökosit sıktır (51).

2.2.2.2. *Shigella*

Gram negatif, çubuk şeklinde, hareketsiz, fakültatif anaerobik, kapsülsüz mikroorganizmalardır. Enterobacteriaceae ailesinin üyesidir. *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii* insanda hastalık yapan türleridir (52). En önemli virülansı bağırsak epiteline nüfuz edebilme yeteneğidir. Yüksek virülansı nedeniyle az sayıda mikroorganizma (10-100 bakteri) hastalığa neden olabilir. Bulaş enfekte kişinin dışkıyla kirlenmiş su veya gıdanın (çiğ sebze, salata veya sandviç gibi) tüketilmesinden kaynaklanır (53). Daha çok 5 yaş ve altındaki çocuklarda görülür. Yaklaşık 2-4 günlük bir kuluçka döneminin ardından kramp, ishal, ateş, tenesmus ve kanlı mukuslu dışkılama ile karakterize bir klinik tablo ortaya çıkarır. *Shigella* bakterisi tarafından üretilen protein sentezi inhibitörü olan Shigatoksin güçlü bir ekzotoksindir. Çocuklarda shigatoksinin nörotoksik özellikleri nedeniyle konvülsiyonlar görülebilir (54). Kesin tanı, dışkı kültürü ile koyulur. Sıvı ve destek tedavisi ilk basamak tedavidir. Ancak endikasyonu olan çocuklarda seftriakson ya da florokinolonlar kullanılabilir (55,56).

2.2.2.3. *Salmonella*

Gram negatif, spor oluşturmayan, kapsülsüz, fakültatif anaerob, çubuk şeklinde ve hareketli bakterilerdir. *Salmonella*'nın 2000'den fazla serotipi bilinmektedir. *Salmonella typhi* insanlarda patojendir ve insanlar rezervuarıdır. Bulaş kontamine su ve gıdaların (yumurta, kümes hayvanları, pastörize edilmemiş süt, kontamine çiğ sebze ve meyveler) tüketilmesiyle fekal-oral yolla olur.

Salmonella enfeksiyonları 4 klinik tabloda karşımıza çıkabilir (14,57):

1. Gastroenterit
2. Tifo (enterik ateş)
3. Bakteriyemi
4. Asemptomatik (kronik taşıyıcılık)

En yaygın görülen klinik tablo gastroenterittir. Gastroenterit gelişimi için vücuda çok sayıda mikroorganizma (1.000.000'a kadar) girişi gerekir. Yaklaşık 1-3 günlük kuluçka döneminden sonra bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı, ateş (38,5-39 °C) ve ishal görülür. Mezenterik lenfadenite bağlı gelişen karın ağrısı akut apandisit ile karıştırılabilir.

Kesin tanı, mikroorganizmanın kemik iliği, kan, idrar veya dışkı örneklerinden izole edilmesiyle konulur. Etkenin dışkı veya idrar kültüründe en az bir yıl süreyle izole edilmesine kronik taşıyıcılık denir. Tifo olgularının %2-5'inde kronik taşıyıcılık görülürken tifo dışı salmonella enfeksiyonlarında kronik taşıyıcılık nadirdir. Azitromisin, üçüncü kuşak sefalosporinler veya kinolonlar endike olan hastalarda kullanılabilirler (57).

2.2.2.4. *Yersinia enterocolitica*

Hemolitik olmayan, aerobik, gram negatif bir kokobasildir. Her yaş grubunda hastalığa neden olabilir. Bulaş kontamine, az pişmiş domuz eti, pastörize edilmemiş süt ve kirli su tüketimiyle gerçekleşir. Kuluçka süresinden 24-48 saat sonra apandisit benzeri semptomlarla kendini gösterebilir. Yaklaşık 1-3 hafta süren ve kendiliğinden düzelen ishal, kusma, karın ağrısı ve ateşe neden olur.

Yersinia pseudotuberculosis kızıl veya eritema nodozuma neden olabilir. Dışkıda sıklıkla lökosit, kan ve mukus bulunur. Tanıda patojenin dışkı, kusmuk, idrar, kan, sinoviyal sıvı, boğaz ya da safradan izole edilmesiyle konulur. Septisemik veya invazif hastalıklarda destekleyici bakımın yanı sıra sefalosporinler (ikinci, üçüncü ya da dördüncü kuşak), aminoglikozidler, tetrasiklin, TMP-SMX veya florokinolonlar antibiyotik olarak önerilmektedir (58,59).

2.2.2.5. *Campylobacter jejuni*

Campylobacter türleri gram negatif, spiral şekilli, mikroaerofilik ve zoonotik basillerdir. Rezervuar vahşi ve evcil hayvanların (kümes hayvanları, köpek, kuş, domuz, keçi, sığır, kemiriciler) bağırsaklarıdır. Bakteriyle kontamine olmuş kümes hayvanı etlerinin ve pastörize olmamış süt ve süt ürünlerinin tüketimi önde gelen risk faktörüdür. Etkenler salgınlarla seyredebilir (60). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülebilir (61). Yaklaşık bir hafta süren, ateş, bulantı ve krampların eşlik ettiği, kendi kendini sınırlayan hafif ile orta şiddetli kanlı/kansız ishale neden olur. Tedavi edilmeyen vakalarda 2-3 haftaya kadar dışkıda etken bulunabilir. Ayrıca miyokardit, irritabl bağırsak sendromu (IBS), Reiter sendromu ve Guillain-Barré sendromu (GBS) gibi birçok ekstra-intestinal komplikasyonla ilişkilendirilmiştir (62). Temel tedavisi destek tedavidir. Yüksek ateş ve kanlı ishali olan, dışkılama sayısı 10 kere/gün üzerinde olan veya ishali 7 günden

uzun süren olgularda kinolonlar veya azitromisin gibi antibiyotik tedavileri düşünülebilir (63).

2.2.2.6. *Vibrio cholerae*

Kolera, saatler içinde ölüme yol açabilecek düzeyde dehidratasyona neden olabilen akut bakteriyel bir gastroenterittir. Bulaş kirli su ve balık-kabuklu deniz ürünlerinin tüketimiyle olur. Bir ila üç günlük kuluçka döneminin ardından 3-7 gün süren, hayatı tehdit edici bol sulu ishal ve kusma gelişir (64). Dehidratasyon durumu hemen düzeltilemezse 4 ila 12 saat içinde hipovolemi, hipokalemi, metabolik asidoz ve hipovolemik şoka kadar klinik tablo kötüleşebilir (65). Dışkı renksizdir, pirinç suyu kıvamındadır ve sodyum, potasyum, klorür ve bikarbonat bakımından zengindir. Kesin tanı etkenin dışkı kültüründen izole edilmesiyle konulur. Tedavide agresif oral veya paranteral hidrasyon uygulanır. Tetrasiklin, florokinolonlar ve azitromisin kullanılabilir (66).

2.2.2.7. *Clostridium difficile*

Gram pozitif, spor oluşturan, zorunlu anaerob bir bakteridir. Etken kolonda kolonize olur. Hem toksijenik hem de toksik olmayan suşlar mevcuttur ancak toksijenik formlar insanlarda hastalığa sebep olur (67). Yenidoğan yaş grubunun %60-70'inin, sağlıklı erişkinlerin %3-5'inin normal bağırsak florasında inaktif formda kolonize bulunur. Yakın zamanda antibiyotik kullanımı, hastanede yatma, beslenme gereçleri kullanma, mide asiditesinin baskılanması gibi durumlarda etkenle enfeksiyon gelişme riski artar. Yeşil renkli, sulu veya mukuslu, pis kokulu ve bazen kanlı ishal yapar. Ağır olgular önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Psödomembranöz kolit, bağırsak perforasyonu ve sepsise neden olabilir. Tanı, dışkıda *C.difficile* toksininin gösterilmesiyle konulur (68). Tedavide hastalığın şiddetine göre metronidazol, oral vankomisin, fidaksomisin kullanılabilir. Tekrarlayan *C.difficile* enfeksiyonlarında fekal mikrobiyota transplantasyonu yapılabilir (69).

2.2.3. Protozoonlar

Nadiren de olsa protozoon adı verilen tek hücreli organizmalar da akut gastroenterite sebep olabilir. İshale neden olan protozoonlar; *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium spp*'dir. Protozoonlar genellikle

kirli su veya kontamine gıdaların tüketilmesi sonucu bulaşır. Klinik bulgular ishal, karın ağrısı, kusma, iştah kaybı ve kilo kaybıdır. Dışkıda parazit incelemesinde direkt boyalı ve boyasız mikroskopik inceleme kullanılmaktadır. Protozoon enfeksiyonları genellikle antibiyotiklerle tedavi edilir (70).

2.2.3.1. *Entamoeba histolytica*

Tropikal bölgelerde, sosyoekonomik düzeyin düşük, hijyen koşullarının kötü olduğu bölgelerde görülür. Parazitin bağırsak mukozasını istila etmesinden kaynaklanan amipli kolit ve karaciğere yayılmasından kaynaklanan amipli karaciğer apsesi en sık klinik prezantasyonlarıdır. Bulaş kontamine olmuş su ve gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla veya insandan insana temas yoluyla olur. Etkenin kist, prekist, trofozoid, metakist ve metakistik trofozoid formları mevcuttur. Bulaşta kist formu rol oynar. Kistler mide asidine ve sindirim enzimlerine karşı dirençlidir. İnce bağırsağa geçtiğinde trofozoitleri oluştururlar. Aktif olarak hareket edebilen trofozoitler bağırsak boşluğunda kolonize olur ve mukozayı istila ederler (71). Kolon mukozasına bağlandıktan sonra epitel tabakasına nüfuz etmelerini sağlayan proteazlar salgırlar. Konakçı hücreler sitoliz ve apoptozla yok edilir. *E. histolytica*'nın trofozoitleri bağırsak mukozasını işgal ettiğinde, organizmalar çoğalır ve bağırsak epitelinin altına yanal olarak yayılarak tipik şişe şeklinde ülserler oluştururlar. Karaciğere ulaşan parazitler de benzer litik lezyonlar yaparlar. Bu lezyonlara sıklıkla apse denir ancak granülosit içermezler (72). Hem sistemik humoral hem de hücre aracılı yanıtlar görülür ancak lokal konakçı yanıtı gözlenmez. Bu hem parazit aracılı apoptozu hem de trofozoitin sadece epitel hücrelerini değil aynı zamanda nötrofilleri, monositleri ve makrofajları da öldürme yeteneğini yansıtır (73). Amebiyazın tedavisinde kist, trofozoit veya hem kist hem de trofozoit formlarına etkili antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır. Çocuklarda metronidazol ya da ornidazol tedavisi önerilir (74). Bildirimi zorunlu hastalıklardan olan amebiyazdan korunmak için su ve gıda hijyeni önemlidir.

İnsanları enfekte eden, *E. histolytica*'ya morfolojik olarak benzeyen ancak genetik olarak farklı olan *Entamoeba dispar* türü sık izole edilir ancak bu tip hiçbir belirtiye neden olmadığı için tedavi endikasyonu yoktur (75).

2.2.3.2. *Giardia intestinalis*

Duodenum ve ince bağırsağı enfekte eden kamçılı bir protozoondur. Asemptomatik kolonizasyondan akut veya kronik diyare ve malabsorbsiyona kadar değişebilen klinik tablolara neden olur. Çocuklarda daha sık görülür. Sanitasyon seviyesinin düşük olduğu bölgelerde endemiktir. *Giardia intestinalis*'in yaşam döngüsü trofozoit ve kist olarak iki aşamadan oluşur. Sadece 10 kistin (8-10 mm çapında) bulaşıyla, yutulmasıyla enfeksiyon gelişebilir. Yutulan her kist duodenumda 2 trofozoite dönüşür. Trofozoitler duodenum ve proksimal jejunumda kolonize olur. Bağırsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarına bağlanır ve çoğalırlar. *Giardia* trofozoitleri önde 2 oval çekirdeğe, geniş bir karın septumuna, arkada kavisli bir orta gövdeye ve 4 çift kamçıya sahiptir. Trofozoitler tutundukları yerden ayrılıp bağırsağı geçtiklerinde oval 4 çekirdekli kistler enfestasyon oluştururlar. Kistler enfekte kişilerin dışkılarına yayılır ve suda 2 aya kadar kalabilirler (76).

2.2.4. Antibiyotiğe Bağlı İshal

Çocuklarda antibiyotiğe bağlı ishal, antibiyotik kullanımının sindirim sistemindeki doğal bakteri dengesini bozması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Antibiyotikler, hastalığa neden olan bakterileri öldürmek için kullanıldığından, sindirim sistemindeki faydalı bakteriler de etkilenebilir. Antibiyotiğe bağlı ishal genellikle antibiyotik kullanımından sonra birkaç gün içinde ortaya çıkar ve hafif ila orta şiddette seyreder. Belirtileri arasında sulu veya mukuslu dışkılama, karın ağrısı, kramp ve hafif ateş bulunur. Bu tür ishal genellikle kendiliğinden geçer ve spesifik bir tedavi gerektirmez. Antibiyotiğe bağlı ishali önlemede probiyotikler faydalı olabilir (77,78).

2.3. Akut Gastroenterit Tanısı Alan Çocuklarda Genel Yaklaşım

Akut gastroenteritli bir çocuğun tedavisindeki ana hedefler şöyle sıralanabilir (79,80):

1. Dehidratasyonun derecesinin belirlenerek kaybedilen sıvının oral veya intravenöz sıvılarla yerine konulması (rehidratasyon tedavisi) ve devam eden kayıp olması durumunda kayıpların tamamlanmaya devam edilmesi (idame tedavisi)

2. Uygun bir epidemiyolojik ve klinik öykü alınarak hasta yönetiminin planlanması (yaş, tıbbi geçmiş, temas, seyahat, kullanılan ilaç -özellikle antibiyotikler- öyküsü,

semptomların süresi, günlük ishal ve kusma sayıları, dışkı kıvamı (sulu-yumuşak) ve içeriği (kan-mukus), hastanın oral alımı, gibi)

3. Endikasyon bulunan hastalarda etiyolojik etkenin araştırılması (kan ve gaita) ve gerekiyorsa uygun antibiyotik tedavisi planlanması

4. Akut gastroenteritte tipik şikayetleri olan, bir yaşından büyük, immunsuprese olmayan çocuklardan laboratuvar değerlendirmesi yapılmasına gerek yoktur.

5. Dışkı testi yapılma endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- Şiddetli hastalık
- 24 saatte >6 adet şekillenmemiş dışkı
- Şiddetli karın ağrısı
- Kanlı ishal
- Kan ve mukus içeren çok sayıda küçük hacimli dışkı
- Ateş $\geq 38,5$
- Hipovolemi veya hızlı sıvı infüzyonu ile şiddetlenebilecek kalp hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar
- İmmün yetmezlik (ileri HIV enfeksiyonu dahil)
- İnflamatuar bağırsak hastalığı
- Semptomların bir haftadan uzun süredir devam etmesi
- Halk sağlığı sorunları (Örneğin gıda işleyicilerinde, sağlık çalışanlarında veya günlük bakım merkezlerindeki bireylerde ishal)

6. Kan testi yapılma endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (81):

- Ateş
 - 3 aydan küçük bebeklerde $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - Bebeklerde ve ≥ 3 aylık çocuklarda $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Bilinç değişiklikleri, nöbet gibi nörolojik semptomlar
- Kilo kaybı ve çoklu sistem tutulumu

- 2 yaşından büyük bir çocukta orta ila ağır dehidratasyon
- Fontanel gerginliği
- Peteşi, purpura
- Sarılık
- Artmış kas tonusu
- Septik görünümde çocuk

2.3.1. Tedavi

Akut gastroenterit hem önleneyen hem de tedavi edilebilen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, güvenli içme suyu, gelişmiş sanitasyon, el yıkama (su ve sabuna dokunma), ilk 6 ay boyunca yalnızca anne sütüyle beslenmenin teşvik edilmesi, kişisel, çevresel ve beslenme hijyeni, halk sağlığı eğitimi ve rotavirüs aşısını önermektedir. İshalin bilinen en yaygın nedeni olan rotavirüse karşı aşılama, hastaneye yatışları ve ishalden kaynaklanan ölümleri azaltıp etiyolojik faktörlerin dağılımını değiştirmiştir (2). Akut gastroenterit tedavisinde temel prensipler; oral/parantral rehidratasyon tedavisi, enteral beslenme ve diyet seçimi, çinko takviyesi ve probiyotik gibi tamamlayıcı tedavilerden oluşmaktadır. Endikasyonu olan hastalarda antibiyotik tedavi seçeneği düşünülmelidir (5,81).

2.3.2. Oral Rehidratasyon ve İntravenöz Sıvı

Akut gastroenteritte hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipokalemi sonrası gelişen ileus tablosu, metabolik asidoz, böbrek fonksiyon testlerinde dehidratasyona bağlı bozulmalar görülebilir (82). Oral rehidratasyon solüsyonu (ORS), Na^+ /glukoz yardımcı taşıyıcısı-1 (SGLT1 [SLC5A1 geni]) ve sodyum bağlı amino asit taşıyıcıları tarafından bağırsaktan sodyum emilimini uyaran, oral yolla alınan bir solüsyondur (15). Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerine göre ishal sırasında kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konması gerekmektedir. Bu amaçla ilk kez 1969 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından oral rehidratasyon solüsyonları (ORS) geliştirilmiş ve ishal tedavisinde kullanılmıştır. Oral rehidratasyon solüsyonu ishalin süresini ve şiddetini de azaltarak ishale bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmıştır (83). Yıllar boyunca yapılan klinik çalışmalar ışığında farklı içeriklere sahip ORS'ler geliştirilmiştir. Günümüzde WHO önerisi olan standart doz ORS içeriği sodyum:75 mEq/L, glikoz:75 mmol/L, ozmolarite: 245 mOsm/L; ESPGHAN'ın önerisi 60 mmol/l sodyum, 20 mmol/l potasyum, 111 mmol/l glikoz ve 30 mmol/l baz

içermektedir (84). Hafif ila orta dereceli dehidratasyonda tahmini sıvı açığını 3-6 saatte 40-50 ml/kg ORS ile değiştirilmesi önerilmektedir (85). Özellikle kusmanın ön planda olduğu AGE’de oral hidrasyon damlalık veya şırıngayla yavaş yavaş (örneğin, her seferinde 5 ml) yapılmalıdır. Oral rehidratasyon solüsyonları oral alamayan çocuklarda nazogastrik tüp yoluyla da uygulanabilir. Sıvı tedavisinin yanı sıra çocuklara alıyorsa anne sütü veya yaşına uygun beslenme başlatılmalı ve tolere edilene kadar yavaş yavaş artırılmalıdır. Şok, ileus, invajinasyon, karbonhidrat intoleransı, şiddetli kusma veya büyük dışkı miktarı (>10 ml/kg/saat) olması gibi durumlarda paranteral yoldan sıvı replasmanı gerekebilir (5,86). Bebeklerde bezlerin tartılarının da dahil olduğu, verilecek ORS hacminin belirlenmesi için devam eden kayıpların ölçülmesi gerekir. Takip edilemiyorsa, her sulu dışkı için 10 ml/kg ve her kusma atağı için 2 ml/kg ORS verilebilir (85).

2.3.3. Eser Elementler

Bir insanın ihtiyacı olan elementler temelde üç başlık altında toplanır (87);

- Makro mineraller, yetişkinlerin günde 100 mg'dan fazla miktarda ihtiyaç duyduğu minerallerdir. Örneğin; sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi
- İz(eser) elementler, yetişkinlerin günde 1 ila 100 mg arasındaki miktarlarda ihtiyaç duyduğu minerallerdir. Örneğin; bakır, florür, iyot, manganez, çinko gibi
- Ultra eser elementler ise yetişkinlerin günde 1 mg'ın altında ihtiyaç duyduğu minerallerdir. Örneğin; krom, selenyum gibi

Bu çalışmada incelendiği üzere eser elementler odak noktamız olmuştur. Eser elementler biyolojik, kimyasal ve moleküler seviyelerde hücre fonksiyonları için çok önemlidirler. Hücresel yapıların stabilizasyonu için önemlidir ve eksiklikleri alternatif yolları uyarıp patolojilere sebep olabilir. Genel olarak büyüme ve gelişmede rol oynarlar, enzimlerin kofaktörü ve koenzimi olabilirler, sağlıklı doku yapımında, metabolizmada destekleyici faktör olarak, immün sistemde, hormon ve vitaminlerin yapı taşlarında, hücrelerin onarımında etkili olurlar. Bazı eser elementler toksik ve kansorejen etki gösterebilirken, bazıları da az miktarlarda vücut için faydalı ancak artan miktarlarda zararlı etki göstermektedirler. (88,89). Hepsinin metabolizması farklı olduğundan, her birinden ayrı ayrı bahsedilecektir.

2.3.3.1. Çinko

Organizma için esansiyel bir mineraldir. Birçok enzimin yapı taşı olup serbest radikal oluşunu ve oksidatif streten koruyucudur. DNA ve RNA sentezinde, doku yenilenmesinde, apoptoziste, immün sistemde, büyüme ve gelişmede, görme fonksiyonunda, koku ve tat duyusunda görev almaktadır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (90). Doğada serbest halde bulunmazlar ve besinlerde proteinlere bağlı halde bulunurlar. Kırmızı et, tavuk, fındık ve mercimek çinko kaynaklarıdır. Erken ocukluk döneminde 2-3 mg/gün, adolesan/yetişkin kadınlarda 8-9 mg/gün ve adolesan/yetişkin erkeklerde 11 mg/gün alım önerilmektedir. Yetişkinlerde toplam vücut inkosu ortalama 1,5 ila 2,5 gramdır. Toplam vücut inkosunun büyük bir kısmı (yaklaşık %60) kemik ve kaslarda bulunur. Esas olarak duodenum ve jejunumdan emilir (91). Vücuttan uzaklaştırılması ise temel olarak gaita ile olur ancak %10 kadarı idrar ve terle uzaklaştırılır (92). Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından belirlenen çinko toksisitesi sınırı büyük bebeklerde 13 mg/gün, okul çağındaki çocuklarda 23-34 mg/gün, yetişkin/ adolesan kızlarda 34-36 mg/gün, yetişkin/adolesan erkeklerde 40-48 mg/gündür (93).

Çinko eksikliği uzun süreli sadece anne sütü alımı, geçici neonatal eksiklik, düşük çinko içerikli beslenme ve fitatlarla, lifli besinlerle birlikte alımdan kaynaklanır. Çinko emiliminde resesif olarak kalıtılan SLC39A4 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan akrodermatitis enteropatika dermatit, alopesi, ishal, oftalmik bozukluklar, şiddetli büyüme geriliği, nöropsikiyatrik şikayetler ve sık enfeksiyonlar ile karakterize hastalıktır (94).

Akut gastroenterit tedavisinde çinko kullanımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önerilen bir stratejidir (2). Çinko, hem bağışıklık sistemini güçlendirmeye yardımcı olmakta hem de ishal süre ve şiddetini azaltmaktadır. Dünya Sağlık rgt(WHO)'nn nerisi ishalleri çocuklara 10-14 gün süreyle 10-20 mg/gün çinko desteği verilmesidir (95).

2.3.3.2. Demir

Demir hemoglobin, miyoglobin ve sitokrom gibi oksijen taşıma ve depolama fonksiyonlarına sahip proteinler ve enzimlerde bulunur. Ülkemizde ocuklarda en sık görülen mikro besin eksikliğidir. Demirin çoğu jejunumun orta kısmından emilmektedir. Hem demiri doğrudan emilse de non-hem demir önce ferrik formundan ferröz formuna

dönüştürülmekte, daha sonra emilmektedir (96). Demirin proteinlere ve mobil ferrin gibi düşük molekül ağırlıklı moleküllere bağlı olarak sitozole girdiği düşünülmektedir. Demirin kan dolaşımına girebilmesi için duodenal bir transporter tarafından bazolateral membrana taşınması gerekir. Serbest bırakılana kadar demir, ferrik formuna oksitlenir ve transferrine bağlanır. Demirin transferrine bağlanması hereditary Fe (HFE) proteininden etkilenir. Eritropoezi ve retikülosit sayısı artmış veya etkisiz eritropoezi (örneğin beta-talasemi) olan hastalarda demir Emilimi belirgin şekilde artar. (97,98).

Altıncı aydan itibaren yeterli demir takviyesine başlanmadan sadece emzirme, inek sütüne erken geçiş bir yaş altı çocuklarda yetersiz demir alımına sebep olur. Anne sütü düşük demir içeriğine sahiptir ancak biyoyararlanımı yüksektir (%50 kadar) ve çocuk dört aylık olana kadar yeterli demir desteğini sağlar (99). Önerilen profilaktik demir dozu zamanında doğan bebeklerde 4 aylıkken, erken doğan bebeklerde 2 aylıkken başlanacak şekilde 1-2 mg/kg/g'dir (maksimum 15 mg/g). Günlük 1-3 yaş arası 7 mg , 4-8 yaş arası 10 mg , 9-13 yaş arası 8 mg , 14-18 yaş arası erkekler için 11 mg, kızlar için 15 mg demir alınması önerilmektedir (91).

Demir eksikliği asemptomatik olabildiği gibi halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, bilişsel işlevlerde bozulma, PİKA gibi sonuçlara da sebep olabilmektedir. Emziren İsveçli annelerin bebeklerinde yapılan kontrollü bir çalışmada (100) demir desteği, anemik olmayan bebeklerde ishalde artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak 4-23 aylık çocuklarda günlük oral demir takviyesi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarla yapılan sistematik incelemede ishal prevalansı riskini ve ishal insidansını arttırmadığı görülmüştür (101).

Yüksek doz demir takviyesiyle ince bağırsağın geçirgenliğinin artması, metal kaynaklı serbest radikal oluşumu ve artan oksidatif stresin ishali patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (102). Kronik ishal durumlarında, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda demir eksikliği görülebilmektedir (103).

2.3.3.3. Selenyum

Brokoli, salatalık, pancar, lahana gibi sebzelerde, kırmızı et, sakatat, deniz ürünleri, süt ve süt ürünlerinde bulunur (104). Yapısında selenyum bulunan selenoproteinler üreme sisteminde, tiroit metabolizmasında, DNA sentezinde, vücudu oksidatif hasar ve

enfeksiyonlardan korumada önemli rol oynar. Glutasyon peroksidazın yapısına katılır ve hidrojen peroksitlerin, lipit peroksitlerin ve oksidatif stresin hücre ve hücre zarına zarar vermesini engeller. Bu fonksiyonunda E vitamini ile birlikte rol alır. Periferde tiroksinden triiyodotironin üretiminden sorumlu iyodotironin deiyodinazın yapısında da bulunur.

Asıl emilim bölgesi ince bağırsaktır. Besinlerle alınan selenyumun biyoyararlanımı takviye veya su yoluyla (inorganik selenit) alınandan daha yüksektir (105). Yapılan çalışmalarda, üst toksik sınır değeri kesin olarak tanımlanmamıştır ve tartışmalıdır. Bundan dolayı optimal selenyum alım aralığını belirlemek oldukça zordur. Bireylerdeki optimal selenyum durumunun tanımı konusundaki belirsizliklerden dolayı bazı ülkelerde önerilen diyet miktarı 55 µg/gün olsa da ülkelerde önerilen diyetle selenyum alım referans değerlerinde farklılıklar bulunmaktadır (106). Yüksek dozlarda toksik etkileri olabilir; ishal, halsizlik, saç dökülmesi, eklem ağrısı, tırnaklarda renk değişikliği veya kırılabilirlik, mide bulantısı, baş ağrısı, ateş, ataksi gibi (107).

Akut gastroenterit sırasında vücutta sıvı ve elektrolit kaybı yaşandığından selenyum kaybı da yaşanabilir. Ancak selenyum takviyesine ihtiyaç olup olmadığının belirlenmesi için enfeksiyon sırasında selenyum düzeyindeki değişikliklerin belirlenmesi ve bu değişikliklerin mortalite ve morbiditeye etkisiyle ilgili daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (108).

2.3.3.4. Alüminyum

Doğada yaygın olarak bulunan bir elementtir ve birçok endüstriyel uygulamanın (metal, otomobiller, demir yolu araçları, uçaklar, inşaat malzemeleri, iletken alaşımlar, motorlar ve jeneratörler, ambalajlar, elektrik hatları gibi...) yanı sıra bazı ilaçlarda (antiasitler, analjezikler gibi...) da bulunmaktadır. Antiasitler gibi mide problemlerini tedavi etmek için kullanılan ilaçlarda alüminyum tuzları bulunmaktadır. Bu tuzlar, mide asidini nötralize etmeye yardımcı olup mide yanması gibi semptomları hafifletmektedir (109). Alüminyum içeren antiasitler semptomatik tedaviye yardımcı olmak için AGE tedavisinde de kullanılabilir (110). Ancak ilaçlardaki Al miktarı, gıda zincirindekilerle kıyaslandığında oldukça azdır. Alüminyumun akciğer, kemik ve santral sinir sistemi ana hedef organlarıdır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Amiyotrofik lateral skleroz, spinal müsküler atrofi gibi nörodejeneratif

hastalıklarda beyin nöronlarının oksidatif strese belirgin duyarlı olduğu ve bunun Al toksisitesiyle indüklenebileceği düşünülmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda alüminyumun nörotoksik olduğu, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini arttırdığı ve beyinde birçok enzimi inhibe ettiği gösterilmiştir. Demansın görüldüğü diyaliz hastalarında da kan alüminyum değerlerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür (111).

2.3.3.5. Arsenik

Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Dairesi ile Çevre Koruma Ajansı Tehlikeli Maddeler Öncelik Listesi'nde birinci sırada yer alan bir toksindir. Yer altı suyu, gıda maddeleri ve mesleki bazı kaynaklarda bulunur. Şehirlerde kullanılan su ve besinlerde arsenik kirliliği açısından dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda arsenik maruziyeti, zehirlenmeye ve uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına (kanser ve erken yaşta ölüm dahil olmak üzere çok sayıda dermatolojik ve dermatolojik olmayan sorunlar) neden olmaktadır (112, 113).

2.3.3.6. Bor

Doğal olarak toprakta, su kaynaklarında ve bazı yiyeceklerde (meyveler, yeşil sebzeler, mantarlar, baklagiller ve kabuklu yemişler bor bakımından zengin ürünlerken balık, et ve süt ürünleri bordan fakirlerdir) bulunan bir elementtir. Bazı endüstriyel ürünlerde, temizlik malzemelerinde ve tarımda kullanılan pestisitlerde bulunmaktadır. Yiyecek ve içeceklerle ağız yolundan, tozların burundan solunmasıyla ve ciltten alınabilir. Kalsiyum, bakır, magnezyum, azot, glikoz ve trigliseritler gibi önemli olan pek çok bileşenin kullanılması ve metabolizmasında etkin roller üstlenir. Aşırı alımında sindirim sistemi rahatsızlıkları, nöbet ve bilinç değişikliğine sebep olabilir. Vücuttan %90-95 kadarı idrarla uzaklaştırılır. Kemik, tırnak, karaciğer ve dalak gibi organlarda birikebilmektedir (114, 115).

2.3.3.7. Kadmiyum

Boya, kâğıt, sabun, pil ve akü gibi malzemelerde oksitlenmeye karşı koruyucu olarak kullanılan bir ağır metaldir. Toprak, su ve bitkiler aracılığıyla besin zinciri içinde ilerleyerek insanlara ulaşır ve insan sağlığı için ciddi riskler oluşturabilmektedir. Normalde yenidoğanlarda kadmiyum elementi bulunmaz, ancak yaşla birlikte başta böbrek ve

karaciğer olmak üzere organlarda birikmeye başlar (116). Çocuklarda immün immatürite ve toksinlere karşı hassasiyet nedeniyle kadmiyuma maruziyet açısından risk daha yüksektir. Uzun süreli kadmiyum maruziyeti böbrek hasarı, kemik hastalıkları, solunum problemleri ve kanser gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır (117). Kadmiyuma bağlı osteomalazi gelişebildiği ve yüksek dozda D vitamini takviyesinin tedavide önemli olduğu gösterilmiştir (118).

2.3.3.8. Kobalt

Kayalarda, toprakta, suda, bitkilerde ve hayvanlarda bulunan, B12 vitaminin önemli bir bileşeni, dehidrojenazlar, dehidratazlar, mutazlar ve transferazlar gibi çeşitli enzimler için ise kofaktör olan hem ağır metal hem de eser element özelliği gösteren elementtir. Sağlıklı insan beyninin 50-70 ng/g kobalt içerdiği bilinmektedir. Kobalt toksisitesine bağlı olan etkilerin genellikle 7 µg/L ve daha yüksek düzeylerde meydana geldiğine inanılmaktadır ve halsizlik, hipotiroidi, kardiyomiyopati, periferik nöropati, görme kaybı, sensörinöral işitme kaybı, biliş düzeyinde bozulma görülebilir. Ayrıca kobaltın genotoksik ve kanserojen olduğu, apoptoz ve nekroz yoluyla hücre ölümünü tetiklediği bilinmektedir (119).

2.3.3.9. Bakır

Ceviz, fındık, mantar, deniz kabukluları, kurutulmuş meyve ve karaciğerde bulunur. Diyetle günlük 1-2 mg arasında alınmaktadır. Temel emilimi ince bağırsaklardadır. Saçın ve derinin elastik kısımlarının, kemiklerin ve bazı iç organların önemli bir bileşenidir ve çeşitli oksidazların yapılarında görev alır. Kandaki bakır büyük oranda seruloplazmine bağlı, çok az miktarda serbest halde bulunur ve karaciğerde bu formu depolanır. Besinler genellikle bakırın ana kaynağıdır ve diyetle alınan miktarlar toksisite oluşturmaz. Bakır borular veya kaplamalar gibi bazı maddelerden suya geçen ve toksik düzeylere ulaşabilen bakır gastrointestinal semptomlara, kalp ve böbrek yetmezliğine neden olabilir, hatta koma ve ölümle sonuçlanabilir. Normal koşullar altında akut ve kronik enfeksiyonlarda serum bakır konsantrasyonu artar ve bu artışın enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezinden kaynaklandığı düşünülmektedir (120,121). Genetik kalıtılan, vücutta fazla miktarda bakır birikimi görülen Wilson Hastalığı bakır metabolizma bozukluğuna bir örnektir. Bu hastalıkta karın ağrısı, sarılık, davranış değişiklikleri, yürüme güçlüğü, distoni

görülür. Vücutta bakır eksikliği sebeplerine malabsorbsiyon, bebeklerde aşırı inek sütü tüketimi, Menkes hastalığı gibi örnekler verilebilir. Bakır eksikliğinde kırılğan, anormal şekilde oluşmuş saçlar, ciltte depigmentasyon, myelonöropati, ödem, hepatosplenomegali, osteoporoz, ataksi, nöropati ve B12 vitamini eksikliğini taklit edebilen kognitif bozukluklar görülebilir (122).

2.3.3.10. Manganez

Önemli bir eser element olan manganez (Mn) enerji metabolizmasında, antioksidan enzim sistemlerinde, nörotransmitter üretiminde ve üreme hormonlarının düzenlenmesinde, birçok enzim için kofaktör olarak görev alır. Ayrıca Mn'ye fazla maruziyet sinir hücrelerinin zarar görmesine neden olabilir ve özellikle santral sinir sistemi için toksiktir. Manganeze maruziyet solunum, oral alım veya deri teması yoluyla meydana gelir. Manganez birikimi ile Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında ilişkiler görülmüştür. Önerilen günlük manganez ihtiyacı 0-6 ay için 0,003 mg ila 14-18 yaş için 2,2 mg, yetişkin erkekler için önerilen 2,3 mg; yetişkin kadınlar için 1,8 mg'dır. Yetişkinler için günlük en fazla tolere edilebilecek alım miktarı 11 mg'dır. Ancak osteoartrit ve osteoporoz ile takipli olgularda 20 mg'dan fazla Mn takviyesi rapor edilmiştir (123).

2.3.3.11. Molibden

Mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gerekli bir eser element olan molibden, 1778 yılında Karl Scheele adlı İsveçli bir kimyager tarafından keşfedilmiştir. Kurşuna benzediği için Yunanca molibdos kelimesinden gelmektedir. İnsanlarda bugüne kadar molibden gerektiren yalnızca 4 enzim tanımlanmıştır: sülfat oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen. Bu enzimler karbon, kükürt ve nitrojen döngülerindeki temel metabolik reaksiyonları katalize ederler. Ortalama diyetle alımı ayda yaklaşık 0,1-0,5 mg'dır. Molibden düşük toksisiteye sahip bir elementtir. Atılımı böbrek yoluyla gerçekleşir ve genellikle birkaç hafta içinde tamamlanır (124). İnsanlarda molibden eksik beslenmenin neden olduğu bir durum gözlemlenmemiştir. Sadece bir vaka 1981 yılında bu duruma istisnadır. Crohn hastalığı olan uzun zamandır total parenteral beslenen 24 yaşında erkek olguda izlemde ani gelişen mide bulantısı, takipne ve taşikardi ortaya çıkmış ve komaya kadar tablo ilerlemiş. Tetkik sonuçlarında

molibden eksikliğinden şüphelenilmiş ve paranteral beslenme solüsyonuna 300 µg/gün oranında amonyum molibdat eklendikten kısa süre sonra hastanın klinik semptomları düzelmiş. Ayrıca klinik tedavi olarak da Wilson hastalığında da kullanılmıştır (125).

2.3.3.12. Nikel

Bazı besinlerde (ton balığı, ıstakoz, sardalya ve midye gibi bazı deniz ürünleri, şekerlemeler gibi) bulunan ağır metaldir ve çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılır. Uzun süreli ve fazla miktarda nikel maruziyeti solunum problemlerine ve cilt hastalıklarına sebep olabilmektedir. Nikel içeren diş kaplamaları gibi malzemelere maruz kalanlarda cilt reaksiyonları tanımlanmıştır. Besinler ve su yoluyla nikel alımı yaklaşık 260 µg/g, ortodontik diş tedavisi görenlerde nikel salınımı yaklaşık 40 µg/g iken, alerjik reaksiyonlarla ilişkili sınır değer 300 ila 600 µg/g nikel arasındadır (126).

2.3.4. Probiyotikler

Uygun miktarda alındıklarında konakçının mikroflorasını değiştiren yararlı mikroorganizmalardır. Toksik etkileri yoktur. Olası disbiyozisi düzeltmenin yanı sıra immün sistem üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Etkinliklerini; antimikrobiyal ajanlar üreterek, patojenleri inhibe ederek, besinler, substratlar ve bağlanma reseptörleri için patojenlerle rekabet ederek, toksinleri veya toksin reseptörlerini değiştirerek ve patojenlere karşı spesifik ve spesifik olmayan bağışıklık yanıtlarını uyarak gösterirler. Her ne kadar terapötik dozlar ve çeşitli endikasyonlarda en etkili suş henüz standardize edilmemiş olsa da bu amaç için birçok probiyotik türü geliştirilmiş, güvenlik ve etkinlikleri kanıtlanmıştır. (127,128). Çalışmalar, AGE tedavisinde ORS ile birlikte probiyotik kullanımının tek başına ORS'ye kıyasla ishal süresini kısalttığını, günlük dışkı üretimini azalttığını ve dışkı kıvamını arttırdığını göstermiştir (129). Akut ishalin tedavisinde ve önlenmesinde *Saccharomyces boulardii* (düşük ila çok düşük kanıt kesinliği); *Lactobacillus rhamnosus* GG (çok düşük kanıt kesinliği); *L. reuteri* DSM 17938 (düşük ila çok düşük kanıt kesinliği); *L. helveticus* R0052 ve *L. rhamnosus* R0011 (orta derecede kanıt kesinliği) ve *Bacillus clausii* suşları (çok düşük kanıt kesinliği) kullanılmaktadır (130). Örneğin yetişkinleri kapsayan bir meta-analizde antibiyotiğe bağlı ishal ve *C. difficile* ilişkili ishalde *Saccharomyces boulardii* içeren probiyotiklerin etkin olduğu gösterilmiştir (131).

Bazı çalışmalarda ise gelişmiş lkelerde probiyotiğin ishal süresini azaltmada etkisiz olduğu gösterilmiştir (132).

2.3.5. Antibiyotikler

Akut gastroenterite genellikle virüsler neden olduğu için antibiyotikler kullanılmamaktadır. Bakteriyel patojenlerin neden olduğu AGE’de bazı durumlarda antibiyotikler gerekebilir. Küçük yaş, immün süpresyon, kanlı ishal ve sistemik enfeksiyon gelişimi şüphesi gibi durumlarda bakteriyel AGE şüphesi geliştiğinde ya da tanısı konduğunda antibiyotik tedavisi başlanabilir (32). Tablo 2.2’te AGE tedavisinde kullanılan antibiyotikler sıralanmıştır.



Tablo 2.2. Akut Gastroenterit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler (133).

Mikroorganizma	İlaç	Doz ve Süre
Ampirik tedavi	Azitromisin, siprofloksasin, sefiksım	Azitromisin 10 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca, Siprofloksasin 30 mg/kg/gün PO 5 gün 4 bölünmüş dozda, Sefiksım 8 mg/kg/gün 15-20 mg/kg/g PO 2 bölünmüş dozda
Turist ishalinde ampirik tedavi	Azitromisin, rifaksimin, siprofloksasin	Azitromisin 10 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca, Siprofloksasin 30 mg/kg/gün PO 5 gün 4 bölünmüş dozda, Rifaksimin 200 mg/g 3 gün boyunca PO (≥ 12 yaş)
<i>Aeromonas/Plesiomonas</i>	Siprofloksasin, sefiksım	Siprofloksasin 30 mg/kg/gün PO 5 gün 4 bölünmüş dozda, 7-10 gün, Sefiksım 8 mg/kg/gün 15-20 mg/kg/g PO 2 bölünmüş dozda
ETEC, EHEC, EPEC	Azitromisin, siprofloksasin, sefiksım	Azitromisin 10 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca, Siprofloksasin 30 mg/kg/gün PO 4 bölünmüş dozda, 5-10 gün, Sefiksım 8 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca
<i>Salmonella</i>	Nontyphi ile normal konakta oluşan komplikasyonsuz gastroenterit için antibiyotik gerekmez. Üç ayın altındaki bebeklerde ve malignitesi, kronik GİS hastalığı, ağır koliti, hemoglobinopatisi veya immün sistemi zayıf olanlarda endikedir	<i>Shigella</i> tedavisine bkz.
<i>Cyclospora</i> türleri	TMP-SMX	PO TMP 5 mg/kg/gün ve SMX 25 mg/kg/gün, 2 bölünmüş dozda, 7 gün
<i>Yersinia</i> türleri	Genellikle antibiyotik tedavisi gerekmez. Ağır enfeksiyonda veya ilişkili bakteriyemide deferoksamin tedavisine ara verilmelidir. Sepsis tedavisi, immün kompromize hastalarda TMP SMX PO/IV, siprofloksasin PO/IV, daha şiddetli enfeksiyonlarda IV seftriakson ve gentamisin kombinasyon tedavisi	
<i>Campylobacter jejuni</i>	Eritromisin ya da azitromisin	Eritromisin PO 40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 5 gün Azitromisin PO 10 mg/kg/gün, tek dozda, 3 gün
<i>Shigella</i> (ağır dizanteri ve EIEC dizanteri)	Siprofloksasin, sefiksım, azitromisin	Sefiksım 8 mg/kg/gün PO 5 gün boyunca, Siprofloksasin 30 mg/kg/gün PO 2 bölünmüş dozda, 3-5 gün Azitromisin 10 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca

Tablo 2.2. Akut Gastroenterit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler (133) (Devamı).

Mikroorganizma	İlaç	Doz ve Süre
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol Kullanmakta olduğu antibiyotiği kes Vankomisin (2. Seçenek)	Metronidazol PO 30 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 5 gün, maks 2 gr. Vankomisin PO 40 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 7 gün, maks 125 mg.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol, paramomisin	Metronidazol PO 35-50 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7-10 gün Paramomisin PO 25-30 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7 gün
<i>Cryptosporidium</i> türleri	Nitazoksanid PO İmmünkompromize hastalarda, PO immunglobülin+agresif HIV tedavisi vs.	Nitazoksanid 1-3 yaş çocuklar:100 mg, günde 2 kez, 3 gün 4-11 yaş çocuklar: 200 mg günde 2 kez
<i>Giardiasis</i>	Tinidazol, nitazoksanid, metronidazol	Tinidazol 50 mg/kg/g günde tek doz (maksimum doz 2g) PO (>3 yaş), Nitazoksanid 1-4 yaş 2*100 mg ,4-12 yaş 2*200 mg, >12 yaş 2*500 mg PO 3 gün Metronidazol <1 yaş PO 15 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 5-7 gün
<i>Blastocystis hominis</i>	Metronidazol	Metronidazol PO 30-40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda 5-10 gün boyunca
<i>Vibrio cholera</i>	Azitromisin veya Eritromisin, doksisisiklin,	Azitromisin 20 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca, Eritromisin 50 mg/kg/gün PO 3 gün boyunca, Doksisisiklin 4,4 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün) PO

TMP-SMX:Trimetoprim-sulfametoksazol, ETEC: Enterotoksijenik Escherichia coli, EHEC: Enterohemorajik Escherichia coli, EPEC:Enteropatojenik Escherichia coli, EIEC: Enteroinvaziv Escherichia coli, PO:Peroral, IV:İntravenöz ,GIS:Gastrointestinal sistem, HIV:Human Immunodeficiency Virus, maks: Maksimum

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Metodoloji

Araştırma protokolü iyi tanımlanmış klinik uygulama ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı. Çalışma prospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmış olup, 31 Ağustos 2022 – 1 Eylül 2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'na akut gastroenterit ile başvurmuş hastaları kapsamaktadır.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışma grubunu 6 ay- 5 yaş aralığında aktif akut gastroenterit hastalığı bulunan, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'na başvurmuş, dahil edilme kriterlerine göre çalışma kapsamına alınan 79 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplamda 119 çocuk oluşturmaktadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Akut gastroenterit tanısı konulmuş olmak (Son 14 gün içinde başlayan, halen devam etmekte olan >3/gün sayıda cıvık veya sulu kıvamda dışkılama olması)
- 6 ay ila 5 yaş arasında olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Kronik gastroenterit ve kronik gastrointestinal bir hastalığı (Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, ülseratif kolit vs.) ya da immün yetmezliği, ağır malnütrisyonu olan hastalar
- 6 ay altı ve 5 yaş üzeri olmak
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon hikayesi olan
- Son 1 ay içerisinde antibiyotik ya da probiyotik kullanma hikayesi olan
- Aktif antibiyotik ya da probiyotik tedavisi alan
- Hastaneye yatış endikasyonu olan

Çalışmamızda hastaların adı/soyadı, yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri öğrenildi. Başvuru anındaki tartısı ve boyu ölçüldü, vücut kitle indeksi, SDS değerleri ve Z skorları hesaplanarak takip formuna kaydedildi. Günlük gaita sayısı, gaita kıvamı (cıvık, su gibi), gaitada kan veya mukus içeriği, ishalin ne kadar süredir devam ettiği soruldu. İshale eşlik edebilecek semptomlardan kusma sayısı, kusma süresi ve sıklığı, ateş, iştahsızlık ve karın ağrısı sorgulanarak takip formuna kaydedildi. Hastaların prenatal, natal ve postnatal öyküleri, doğum zamanı, doğum şekli ve doğum tartısı, ek gıdaya başlama zamanı ve postnatal anne sütü alma süresi soruldu. Probiyotik ve antibiyotik kullanım öyküsü, rotavirüs aşılama durumu, bilinen kronik hastalığı/sürekli kullandığı ilacı olup olmadığı, hastayla birlikte aynı evde yaşayan kreşe giden çocuk öyküsü sorularak kaydedildi. Ailelerin sosyodemografik özellikleri, hijyen davranışları, ailenin aylık ortalama geliri, evdeki tuvalet sayısı, ev dışında tuvaletin olup olmadığı hasta takip formuna kaydedildi.

Hastaların dehidratasyon düzeyini ve ishalin şiddetini standardize edebilmek için uluslararası kabul gören skorlama sistemleri kullanıldı. Bu amaçla Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS) ve Modifiye Vesikari skorlaması (MVS) ölçekleri kullanılarak, hastaların dehidratasyon düzeyi ve ishalin şiddeti belirlendi.

Tablo 3.1. Çocuklar için Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS).

Özellik	0	1	2
Genel görünüm	Normal	Susuz, huzursuz ya da letarjik ama dokununca sınırlı	Uykulu, gevşek, soğuk ya da terli ± komatöz
Gözler	Normal	Hafif çökük	Aşırı derecede çökük
Müköz membranlar (dil)	Nemli	Yapışkan	Kuru
Göz yaşı	Normal	Azalmış	Yok

CDS: Kliniksel dehidratasyon skalası

0 puan dehidratasyon olmadığını, 1-4 puan hafif dehidratasyonu ve 5-8 puan orta/ağır dehidratasyonu göstermektedir.

Tablo 3.2. Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS).

Puan	0	1	2	3
İshal süresi (gün)	0	1-4	5	≥ 6
24 saatlik periyotta ki maksimum gaita sayısı	0	1-3	4-5	≥ 6
Kusma süresi (gün)	0	1	2	≥ 3
24 saatlik periyotta ki maksimum kusma epizodu sayısı	0	1	2-4	≥ 5
Kaydedilen en yüksek ateş (°C)	<37.1	37.1-38.4	38.5-38.9	≥ 39.0
Dehidratasyon	-	-	Hafif	Orta ya da ağır
Tedavi	Yok	Rehidratasyon	Hastaneye yatışı	-

MVS: Modifiye Vesikari Skorlaması

İshal şiddeti açısından 0-8 puan hafif, 9-10 puan orta, 11 ve üzeri puan şiddetli ishal olarak değerlendirilmiştir

Olgular, öykü ve fizik muayene sonrası tedavi amaçlı hastaneye yatış ve IV hidrasyon gerekliliği açısından değerlendirildi. Ayrıca uzamış ateş hikayesi ile başvuran olgulardan kan kültürü alındı. Olgular klinik ve laboratuvar özelliklerine uygun tedavi edildi.

3.3. Toplanan Veriler ve Laboratuvar Analizleri

Araştırmada aşağıdaki veriler incelenmiştir;

- Sosyo-demografik veriler için 17 sorudan oluşan bilgi formu araştırmacı tarafından hazırlanmıştır (Ek-1).
- Klinik veriler için 16 sorudan oluşan bilgi formu araştırmacı tarafından hazırlanmıştır (Ek-1).
- Dehidratasyon sınıflandırması için 4 sorudan oluşan Klinik Dehidratasyon Skalası ve 7 sorudan oluşan Modifiye Vesikari Skorlaması kullanılmıştır (Ek-1).

Hastaların geliş anında AGE sırasında etkilenmesi muhtemel kan parametrelerinden tam kan sayımı, serum elektrolit seviyeleri (sodyum, potasyum, klor), kan gazları, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), CRP düzeyi ve etiyolojiye yönelik gaita tetkikleri

(gaita mikroskopisi, rotavirüs&adenovirüs antijeni, gaitada gizli kan, *C.difficile* toksin A-B PCR, gaita kültürü ve gaitada parazit incelemesi yapıldı. Bu amaçla, hemogramları Sysmex XN 1000 oto analizöründe hematoloji laboratuvarında, kan gazları Radiometer ABL 800 flex cihazında, biyokimyasal testleri orijinal kitler kullanılarak Abbott Architect c8000 oto analizöründe spektrofotometrik yöntemle, serum elektrolitlerini indirekt ISE yöntemiyle ölçülerek kaydedildi.

Akut faz belirteçlerinden olan CRP düzeyleri, Abbott Architect c8000 cihazında türbidimetrik yöntemle tayin edildi.

Hastaların gaita mikroskopisi için gaita örneği geniş sızdırmaz vida kapaklı gaita kabına alınarak ilk yarım saat içerisinde çalışıldı. Örnek alımı sonrası, hareketli trofozoitleri görmek için serum fizyolojikle, kist formları içinse native lügol damlatılarak lam üzerinde emülsiye edilerek hazırlanan preparatlar kısık ışıktaki, 10x ve 40x objektifler kullanılarak araştırıldı.

Taze dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs 40/41 antijenleri immün kromatografik yöntem ile araştırılmıştır. RDS Laboratuvar Sistemleri Adenovirüs ve Rotavirüs (AV-RV) Kombo Test Kiti (R03-17-422) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Gastroenterit etkeni patojen bakterilerin tanısı için örneklerinin spesifik kültür besiyerlerine ekimleri yapıldı. Suşların tür düzeyinde identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize mikrobiyoloji sistemi ve manuel antibiyogram testlerinden faydalanıldı.

Gaitada gizli kan araştırılmasında Standart Guaiac yöntemi kullanıldı. Hastaya gaita örneği için bir kap verildi. Örnek test kartına tahta çubuk vasıtasıyla A, B, C, D ile işaretli yuvarlak alanlara ince tabakalar halinde sürülür. Amaç gaita içerisindeki hemoglobinin kimyasal tespitini yapmaktır.

Eser elementler için her hastadan bir adet jelli serum ayırma tüpüne kan örnekleri ayrılıp, 3000rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra örnek numuneleri -86°C'de saklandı. Ağzı kapaklı falkon tüpler içerisine 300 µl serum numunesi üzerine %65'lik 600 µl derişik nitrik asit, 300 µL hidrojen peroksit (H₂O₂) ilave edildi ve 1 dakika vortekslendi. Daha sonra 60°C de 90 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübatör ısısı arttırılarak 90°C de 15 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra ağzı kapalı bir şekilde soğumaya bırakıldı

(134). Numuneler soğuduktan sonra 3000rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve üst faz yeni bir tüpe alınarak üzerine 1.9 mL 18 MΩ cm⁻¹ ultra saf su konuldu. Numuneler oda ısısında bekletildi ve ölçümler alındığı zaman 1/10 seyreltmeler nitrik asit ile yapılarak ICP-MS ile eser element analizleri gerçekleştirildi. Eser elementler için Agilent 5800 ICP-OES cihazı kullanıldı. Bu cihaz elektromanyetik olarak argon gazının etkinleştirilmesi ile oluşturulan plazma ve bu plazma içine giren atomların uyarıldıktan sonra doğal hallerine dönüşleri sırasında yaydıkları ışınların saptanması esasına dayanan bir yöntem kullanmaktadır. Kullanılan teknik elektromanyetik indüksiyonla 10,000° K sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örneğin iyonize edilmesi; iyonize elementlerin kütle spektrometresi tarafından ayrıştırılması ve element derişimlerinin elektron çoklayıcı bir dedektör tarafından ölçülmesi aşamalarını içerir. Numune çözeltisindeki eser elementlerin kütle ağırlıklarına göre tayin yapılmaktadır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için sayı, yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), ortanca, persentil 25 ve persentil 75 kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05’den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde hastalardan toplanan verilerin analizlerine ilişkin bulgulara yer verilmiştir. İlk olarak sosyo-demografik özellikler incelenmiş ve sonuçları aşağıda tablo ve grafikler halinde sıralanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların Sosyo-demografik Özellikleri.

	AGE		p
	Evet (n=79)	Hayır (n=40)	
Cinsiyet n(%)			
Kadın	32(40,5)	15(37,5)	0,751
Erkek	47(59,5)	25(62,5)	
Yaşadığı yer n(%)			
Şehir merkezi	51(64,6)	27(67,5)	0,753
İlçe merkezi	21(26,6)	11(27,5)	
Köy	7(8,9)	2(5,0)	
Doğum şekli n(%)			
NSVY	27(34,2)	13(32,5)	0,855
C/S	52(65,8)	27(67,5)	
Gestasyonel hafta n(%)			
≥39 0/7	28(35,4)	14(35,0)	0,456
37 0/7-38 6/7 arası	39(49,4)	17(42,5)	
34 0/7-36 6/7 arası	8(10,1)	8(20,0)	
<34 0/7	4(5,1)	1(2,5)	
Doğum tartısı (gram)			
Ortalama±SS	3092,7±631,5	3098,0±464,7	0,963
Ortanca(IQR)	3000(2700-3600)	3000(2900-3450)	
Anne sütü alma süresi (ay)			
Ortalama±SS	15,41±9,87	14,98±8,03	0,841
Ortanca(IQR)	14,00(6,00-24,00)	15,00(9,50-22,00)	
Ek gıdaya geçme zamanı (ay)			
Ortalama±SS	5,88±,94	5,75±,80	0,611
Ortanca(IQR)	6,00(5,50-6,00)	6,00(5,00-6,00)	

NSVY: Normal spontane vajinal doğum, C/S: Sezaryen, GH: Gestasyon haftası, n: Sayı, %: Yüzdelik, SS: Standart sapma, IQR: İnterquartile range

Tablo 4.1’de ishali olan hastaların ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri gösterilmiştir. Yaş ortalaması hasta grupta 33,6±18,4 ay, kontrol grubunda 30,5±17,3 ay olarak bulundu ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p=0,488). Vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve Z skorları açısından AGE olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (sırasıyla p=0,084, p=0,715, p=0,610, p=0,460). Hasta grubunun %59,5’i,

kontrol grubunun %62,5'i erkekti ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,751$). Hastaların %64,6'sı, kontrol grubunun %67,5'i şehir merkezinde yaşamaktaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,753$). Doğum şekli, gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçme zamanı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,855$, $p=0,456$, $p=0,963$, $p=0,963$, $p=0,611$). Hasta grubu gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,031$). Rotavirüs aşısı hasta grubundaki çocukların daha büyük oranına yapılmıştı (%46,8 -%32,5, $p=0,134$). Ayrıca hasta grubunda kreşe veya okula giden birey olan 49(%62), evde yaşayan kişi sayısının ≥ 5 olan 45 (%57) ve evde tuvalet sayısı 1 olan 17(%21,5) hasta mevcuttur.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'te paylaşılmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri, n (%).

İştahsızlık		59(74,7)
Karın ağrısı		43(54,4)
Gaita kıvamı		
	Cıvık	30(38,0)
	Su gibi	49(62,0)
Gaitada kan		3(3,8)
Gaitada mukus		23(29,1)
CDS genel görünüm		
	0	38(48,1)
	1	40(50,6)
	2	1(1,3)
CDS göz		
	0	52(65,8)
	1	23(29,1)
	2	4(5,1)
CDS müköz membranlar		
	0	41(51,9)
	1	36(45,6)
	2	2(2,5)
CDS göz yaşı		
	0	54(68,4)
	1	23(29,1)
	2	2(2,5)
CDS toplam		
	0	35(44,4)
	1-4	37(46,8)
	5-8	7(8,8)

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri, n (%) (Devamı).

Vesikari ishal süresi, gün		
	1-4	64(81,0)
	5	4(5,1)
	≥6	11(13,9)
Vesikari günlük maksimum ishal sayısı		
	1-3	31(39,2)
	4-5	23(29,1)
	≥6	25(31,6)
Vesikari kusma süresi		
	0	24(30,4)
	1	25(31,6)
	2	8(10,1)
	≥3	22(27,8)
Vesikari günlük maksimum kusma sayısı		
	0	24(30,4)
	1	16(20,3)
	2-4	23(29,1)
	≥5	16(20,3)
Vesikari vücut sıcaklığı, °C		
	36-37	37(46,8)
	37,1-38,4	26(32,9)
	38,5-38,9	12(15,2)
	≥39	4(5,1)
Vesikari dehidratasyon		
	Yok	58 (73,4)
	Hafif	19 (24,1)
	Orta-Ağır	2 (2,5)
Vesikari tedavi		
	Rehidratasyon	61(77,2)
	Hospitalizasyon	18(22,8)
Vesikari toplam		
	1-8	31(39,3)
	9-10	21(26,6)
	11-21	27(34,1)

CDS: Klinik Dehidratasyon Skalası

Olguların en sık şikâyeti ishal (n=79, %100), iştahsızlık (n=59, %74,7) ve kusma (n=55, %69,6) oldu. Genellikle gaita kıvamları su gibi (n=49, %62) olarak ifade edildi. Makroskobik düzeyde gaitada kan 3(%3,8), gaitada mukus 23(%29,1) olguda görüldü.

Fizik muayenede hastaların dehidratasyon düzeylerini ve ishal şiddetini belirlemek için, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan CDS ve Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS) skorlarına bakıldı. Olguların ortalama MVS skorları $8,1 \pm 3,2$ olarak saptandı ve 27(%34,2) olguda MVS'ye göre şiddetli ishal tablosu tespit edildi. Dehidratasyon açısından

ortalama CDS skoru 1,9 olarak bulundu ve CDS'ye göre 7(%8,8) olguda ağır dehidratasyon tablosu tespit edildi. Başvuru anında hastalarda şok tablosu görülmedi.

Klinik özelliklerin ardından laboratuvar bulguları incelenmiştir (Tablo 4.3 ve tablo 4.4).

Tablo 4.3. Hastaların Rutin Laboratuvar Bulguları.

	AGE		P
	Evet (n=79)	Hayır (n=40)	
BUN (mg/dl)			
Ortalama±SS	11,40±4,83	12,17±3,08	0,291
Ortanca(IQR)	11,00(7,48-13,55)	11,69(9,91-13,78)	
Kreatinin (mg/dl)			
Ortalama±SS	0,47±,12	0,43±,09	0,010
Ortanca(IQR)	0,45(,40-,50)	,42(,37-,46)	
Sodyum (mmol/L)			
Ortalama±SS	134,71±3,97	138,53±2,21	<0,001
Ortanca(IQR)	135,00(132,00-136,00)	138,00(137,00-140,00)	
Potasyum(mmol/L)			
Ortalama±SS	4,23±,53	4,15±,51	0,424
Ortanca(IQR)	4,20(3,90-4,60)	4,10(3,75-4,55)	
Klor (mmol/L)			
Ortalama±SS	104,70±5,49	110,50±3,78	<0,001
Ortanca(IQR)	105,00(102,00-107,00)	110,00(108,00-113,50)	
Magnezyum(mg/dl)			
Ortalama±SS	1,96±,39	2,07±,34	0,002
Ortanca(IQR)	1,96(1,70-2,16)	2,10(1,99-2,24)	
WBC (µl)			
Ortalama±SS	12171,27±5517,67	10407,25±4343,73	0,081
Ortanca(IQR)	11340,0(8370,0-16230,0)	10170,0(7645,0-12875,0)	
Hgb (g/dl)			
Ortalama±SS	11,85±1,25	11,62±1,13	0,321
Ortanca(IQR)	12,00(10,80-12,70)	11,60(10,85-12,35)	
PLT (µl)			
Ortalama±SS	326126,58±113128,63	325525,00±115661,75	0,879
Ortanca(IQR)	300000,0(262000,0-369000,0)	299500,0(244000,0-370500,0)	
CRP (mg/dl)			
Ortalama±SS	23,04±38,16	,00±,00	<0,001
Ortanca(IQR)	4,90(,00-26,30)	,00(,00-,00)	
pH			
Ortalama±SS	7,36±,06	7,39±,04	0,008
Ortanca(IQR)	7,37(7,17-7,45)	7,39(7,35-7,48)	
HCO ₃ (meq/L)			
Ortalama±SS	20,76±3,01	23,32±1,75	<0,001
Ortanca(IQR)	20,60(19,30-22,70)	23,00(22,00-24,00)	

Tablo 4.3. Hastaların Rutin Laboratuvar Bulguları (Devamı).

	AGE		p
	Evet (n=79)	Hayır (n=40)	
GGK n(%)			
Yok	68(86,1)	-	-
Gaita etiyolojik ajan n(%)			
Yok	70(88,6)	-	-
Rotavirüs	5(6,3)	-	
Adenovirüs	3(3,8)	-	
Bakteri*	1(1,3)	-	

SS: Standart sapma, IQR: İnterquartile range, BUN: Kan üre azotu, WBC: Lökosit sayısı, Hgb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, CRP: C reaktif protein, GGK: Gaitada gizli kan, HCO₃: Bikarbonat

* *Campylobacter jejuni species*

Tablo 4.3'te hastaların rutin laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sodyum, klor, magnezyum, pH, HCO₃ daha düşük, kreatinin ve CRP değerleri ise daha yüksek sonuçlandı. Hasta grubunun 11'inde (%13,9) GGK pozitifliği saptandı. Gaitada etiyolojik ajanlara bakıldığında 70(%88,6) hastada herhangi bir ajan saptanmadı. Rotavirüs 5(%6,3), Adenovirüs 3(%3,8), bakteri 1(%1,3) hastada tespit edildi. Bakteri olarak sadece *Campylobacter jejuni species* görüldü.

Tablo 4.4. Hastaların Eser Element Laboratuvar Bulguları

Al (µgr/L)			
Ortalama±SS	35,94±22,99	26,50±19,47	0,028
Ortanca(IQR)	34,50(16,00-52,70)	25,60(7,85-40,00)	
As (µgr/L)			
Ortalama±SS	26515,20±9644,36	26470,30±6559,82	0,296
Ortanca(IQR)	24597,50(20237,50-31070,00)	27366,50(23033,00-29967,00)	
Cd (µgr/L)			
Ortalama±SS	945,25±285,83	1000,25±290,01	0,215
Ortanca(IQR)	875,00(776,00-999,00)	930,50(820,00-1157,00)	
Co (µgr/L)			
Ortalama±SS	10,07±6,81	9,84±5,24	0,702
Ortanca(IQR)	9,00(7,10-10,50)	8,95(7,95-10,65)	
Cu (µgr/L)			
Ortalama±SS	205963,73±69794,13	253206,70±56128,26	<0,001
Ortanca(IQR)	188026,0(164773,0-225540,0)	249512,0(222114,5-287500,5)	
Fe (µgr/L)			
Ortalama±SS	118395,62±95033,65	100546,85±70810,80	0,463
Ortanca(IQR)	85011,00(58748,00-136425,33)	85357,00(48892,00-120153,00)	
Mn (µgr/L)			
Ortalama±SS	4251,71±7876,07	1432,31±2199,69	<0,001
Ortanca(IQR)	1872,00(819,55-3718,00)	741,00(516,00-1007,00)	
Mo (µgr/L)			
Ortalama±SS	96,82±344,73	121,63±418,54	0,008
Ortanca(IQR)	29,18(10,00-64,00)	50,50(41,00-60,00)	
Ni (µgr/L)			
Ortalama±SS	60369,85±142388,30	22616,68±24687,81	0,220
Ortanca(IQR)	20271,00(9908,00-35422,00)	11872,50(8282,50-27801,00)	
Se (µgr/L)			
Ortalama±SS	21,31±14,35	18,13±15,12	0,213
Ortanca(IQR)	20,06(9,48-30,70)	14,70(5,05-32,00)	
Zn (µgr/L)			
Ortalama±SS	160,96±426,77	211,62±524,10	<0,001
Ortanca(IQR)	83,60(41,73-111,80)	124,50(99,00-137,30)	

SS: Standart sapma, IQR: İnterquartile range, nm: nanometre, Al: Alüminyum, As: Arsenik, Cd: Kadmiyum, Co: Kobalt, Cu: Bakır, Fe: Demir, Mn: Manganez, Mo: Molibden, Ni: Nikel, Se: Selenyum, Zn: Çinko

Tablo 4.4'te ise hastaların eser element düzeyleri karşılaştırıldı. Olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Cu, Mo ve Zn daha düşük, Al ve manganez ise yüksek sonuçlandı.

5. TARTIşMA

Akut gastroenterit, çocukluk çağında sık görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ishal 5 yaş altındaki çocuklarda tüm dünyada üçüncü sıradaki mortalite nedenidir ve her yıl yaklaşık 443.832 çocuğun ölümünden sorumludur (2). Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerle gelişebileceği gibi, toplumun yaşadığı coğrafya, iklim koşulları, kültürel özellikler, sosyoekonomik düzey gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu önemli sağlık sorunuyla etkin mücadele edebilmek daha iyi anlamak ve daha etkin tedavi yaklaşımlarıyla mümkündür.

Çalışmamızın demografik verileri değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Rotavirüs aşısı hakkında bilgi düzeyinin ölçülmesi konulu bir çalışmada 1-48 ay arası hastaların %59,2'si erkek çocuklardı (135). Rotavirüs sıklığı ve serotip özellikleri hakkında bir çalışmada olguların %53,5'i erkek çocuklardı (136). Sağlık Bakanlığı'nın 2022 verilerinde de erkek çocukların oranı yüksek görüldü (17). Çalışmamızda da benzer şekilde E/K oranı 3/2 görüldü. Hasta grupta yaş ortalaması 33,6±18,4 ay görüldü. Olgu ve kontrol grupları arasında fark görülmeydi. Çalışmamızdaki yaş aralığı belirlenirken ishalin en mortal seyrettiği grup olan 5 yaş altı çocuklar dahil edildi (2). Doğum şekli, gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçme zamanı açısından her iki grup benzer özelliklerdeydi. Peru'da yapılan bir kohort çalışmasında anne sütünde norovirüs-IgA titrelerine sahip annelerin norovirüs ile enfekte bebeklerinde ishal semptomlarının azaldığı, aynı çalışmada hem annelerin hem de bebeklerin sağlığını güçlendirmek için emzirme uygulamasına bir yıla kadar devam edilmesi gerektiğini önermişlerdir (137). Yapılan bir meta-analizde düşük gelirli toplumlarda emzirmenin çocuklarda ishal, solunum yolu enfeksiyonları ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (138). Bangladeş'te yapılan çalışmada sezaryen ile çocukluk çağı ishali arasında ilişki bulunamamıştır (139). Çalışmamıza dahil edilen olguların hane halkı gelir düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti. Literatürde sosyo-ekonomik düzey düşüklüğüyle akut gastroenterit gelişiminin ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu durum ishal gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (140). Sosyo-ekonomik düzey düştükçe, ev içi hijyen ve bakım koşulları gerilemekte ve beş yaş altı çocuklarda ishale yatkınlık artmaktadır. Temiz su, hijyen ve

sanitasyon sağlandığında düşük ve orta gelirli ailelerde ishal riskinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ters yönde saptanan bu fark anlamlı bulunmadı. Ayrıca çalışmamızda belirlenen aylık gelir verileri sözel beyanla öğrenildi ve bu durum bir kısıtlılık oluşturdu.

Rotavirüs aşılama programları, ishalden korunmada DSÖ, ESPGHAN ve CDC komitelerinin kesin önerileri arasındadır. Rotavirüs aşısı ülkemizde ulusal aşı takviminde yer almamaktadır. Bu nedenle aile isteği ile ücretli olarak uygulanmaktadır. Çalışmamızda hasta grubundaki çocuklara daha yüksek oranda rotavirüs aşısı yapıldığı görüldü. Bu durum, ishali olan çocukların ailelerinin bu konudaki farkındalığının daha yüksek olduğu, aşılama olmaması durumunda bu hastaların daha ağır seyirli rotavirüs isheline bağlı morbidite ve mortalite artışı yaşayabileceği düşünüldü. Nitekim, bir meta-analizde RV aşısı yapılmayan 5 yaş altındaki çocuklarda daha yüksek oranda RV-ilişkili poliklinik başvurusu ve hastane yatışı bildirilmiştir (141). Ülkemizden yapılan bir retrospektif çalışmada 2012-2018 yılları arasında ülke genelindeki aşılama oranlarının %12-17 aralığında olduğu ortaya konmuş, aşının ağır ishali ve hastane yatış oranlarını belirgin derecede azalttığı belirtilmiştir (142). İspanya’da yapılan bir çalışmada RV aşısı kapsayıcılığının %40-50’lere ulaştığından bahsedilmiştir (143). Başka bir çalışmada ise Japonya’da aşının kapsayıcılığının %53 olduğu gösterilmiştir (144). Her ne kadar çalışmamızdaki aşılama oranları gelişmiş ülkelerde yakalanan aşı kapsama oranlarının altında olsa da çalışmamızda ishali çocukların sadece %6,3’ünde gaitada rotavirüs antijeni tespit edildi ve aşılamanın saptanan etken dağılımını etkilediği görüldü. Dünya genelinde de benzer bir durum yaşanmaktadır. Rotavirüs aşılarının 110’dan fazla ülkede kullanılmaya başlanmasıyla ishal etkenlerinin görülme sıklığı değişmiştir. Bu ülkelerde tüm nedenlere bağlı gelişen gastroenterit sıklığının önemli ölçüde azaldığı, norovirüsün birçok bölgede en sık etken haline geldiği görülmüştür (145).

Akut gastroenterit iştah kaybı, karın ağrısı, ishal, dışkıda kan veya mukus gibi yakınmalarla seyreden bir klinik tablodur. Hastalık hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmezse yetersiz beslenmeye ve dehidratasyona neden olur. Çalışmamızda olguların tümünde ishal vardı, eşlik eden en sık yakınmalar iştahsızlık (n=59, %74,7) ve kusma (n=55, %69,6) idi. Güney Amerika’da rotavirüs gastroenteriti nedeniyle hastanede izlenen olguların değerlendirildiği bir çalışmada hastalardaki en sık iki şikayetin ateş ve kusma olarak gözlendiği bildirilmiştir (146). Nijerya’da yapılan başka bir çalışmada da en sık

semptom olarak ateş (%82,9), kusma (%73,7) görülmüştür (147). Takkinsatian ve ark.'nın (148) çalışmasında da en sık ateş (%74,5) görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ateş ön planda değildi. Bebekler ve küçük çocuklar semptom tarifini tam olarak yapamadıkları için, çalışmamızdaki karın ağrısı ve iştahsızlık gibi semptomların daha yüksek oranda olabileceği düşünüldü. Semptomların görülme sıklığı çalışmadan çalışmaya değişebilmektedir ve bizim çalışmamızda da literatürde tanımlanmış semptomlar görülmüştür.

Bilindiği üzere CDS genel görünüm, gözler, müköz membranlar ve göz yaşı ile değerlendirilerek hastaların dehidratasyon durumunun sınıflandırıldığı bir ölçektir (149). Çalışmamızda olgu grubunun ortalama dehidratasyon skoru CDS'ye göre hafif dehidratasyon grubunda değerlendirildi ve ağır dehidratasyon olguların %8,8'inde tespit edildi. Literatür tarandığında CDS puanı artışının, intravenöz hidrasyon ve hastaneye yatış gerekliliği açısından özgülülüğü arttığını ancak duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (150). Kanada'da yapılan bir çalışmada CDS skoru yüksek olsa da dolaşım bozukluğu olmayan, vital bulguları stabil seyredenlerde oral replasman tedavisi denenmesi önerilmektedir (151). Akut gastroenteritlerin klinik şiddetini değerlendiren bir diğer skorlama da MVS'dir. Çalışmamızda ishallerli çocukların ortalama MVS skorları $8,1 \pm 3,2$ olarak saptandı ve hastaların %34,2'sinde MVS'ye göre şiddetli gastroenterit tablosu tespit edildi. Şimşek ve ark.'nın (136) ishallerli çocukları değerlendirdiği prospektif çalışmada, rotavirüs pozitifliği saptananlar ve saptanmayanlar arasında MVS'ler açısından fark görülmemiş. Probiyotik kullanımının ishal süresi ve şiddetine olan etkisinin MVS kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada probiyotik kullanımının ishal sonrası 14 günlük izlemde orta/ağır AGE gelişimini engellemediği sonucuna varılmıştır (152). Kahire Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde AGE olan 2 ay ila 5 yaş arası 348 çocukla yapılan MVS'nin WHO dehidratasyon skoru ile karşılaştırıldığı çalışmada dehidratasyon dereceleri açısından benzerlik saptanmıştır (153). Çalışmamızda CDS ve MVS'ye göre dehidratasyon derecelerinin farklı bulunması, CDS kriterlerinin daha çok klinisyenin tecrübe ve klinik görüşüne bağlı olması, MVS'nin daha subjektif kriterlerden oluşuyor olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine çalışmamızda MVS içerisinde sorulan sorularda 19(%24,1) olguda hafif dehidratasyon bulgusu klinisyenin subjektif görüşüne göre saptanırken, MVS toplam skorunda durum bundan farklı olarak 31(%39,3) olguda hafif dehidratasyon görülmüştür ve bu durum da benzer şekilde klinisyenin tecrübesi ile açıklanabilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda kreatinin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek görüldü. Ancak bu düzeyler hasta yaş grubuna göre yine de normal sınırlarda olup akut böbrek yetmezliği düşündürmedi. Akut gastroenteritle hastaneye yatırılan, yaş ortalaması 2,9/yıl olan çocukların incelendiği bir çalışmada hastaların %24,6'sında akut böbrek hasarı bildirilmiştir (154). Özellikle endikasyonu olan hastalarda hastaneye yatış süresi uzadığında, ağır dehidratasyon olduğunda ve başvuruda serum bikarbonat düzeyleri düşük olduğunda hipovolemi ve böbrek fonksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, AGE sırasında ortaya çıkan yüksek ateş de metabolizmayı hızlandırıp kas hücrelerinin yıkımına neden olacağı için kreatinin seviyelerindeki artışa katkıda bulunabilir (155-157).

Çalışmamızda olgu grubunda CRP düzeyleri daha yüksekti. Literatüre bakıldığında akut gastroenterit sırasında akut faz reaktanlarında artış beklenebilecek bir durumdur. Bu duruma, oluşan inflamasyon ve hücrel hasar kadar, sıvı-elektrolit dengesizliği ile ortaya çıkan stres de katkıda bulunmaktadır (158). Bazı çalışmalarda CRP düzeyleriyle etiyolojik nedenler arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunsa da CRP yüksekliği çoğu zaman viral, bakteriyel ya da parazit enfeksiyonları ayırt etmede yetersiz kalır (159). Yin-Jiang ve ark. (160) ishalin tanı ve tedavisinde serum amiloid A, CRP ve lökositin önemini araştırmıştır. Olgular rotavirüs, bakteriyel etken ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış, parametrelerin rotavirüs grubunda bakteriyel enfeksiyon grubuna göre daha düşük, ancak kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Başka bir retrospektif araştırmada ise bakteriyel ve non-bakteriyel ishal ayrımında CRP düzeylerinin belirleyici olmadığı gösterilmiştir (161). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP düzeyi yüksekliği görüldü ancak etiyoloji ayrımına yardımcı olabilecek bir sonuç elde edilemedi.

Çalışmamızda pH ve HCO₃ düzeyleri olgu grubunda anlamlı olarak düşüktü. Akut gastroenterit seyrinde hem ishal ve kusma nedeniyle gelişen sıvı kaybı, hem de oral alımın azalması nedeniyle sıvı alımının azalması sonucunda dehidratasyon ve asidoz gelişir (162). Metabolik asidoz tipinde gelişen bu asidozda kan HCO₃ konsantrasyonu düşer. Şiddetli ishallerde gelişen dolaşım bozukluğuna bağlı laktik asidoz da HCO₃ düzeylerini düşürür (163). Ayrıca bağırsakta oluşan organik asitlerin artışı da gaitayla HCO₃ atılımını artırır. Dehidratasyon ve hipovoleminin neden olduğu renin-aldosteron sisteminin uyarılmasıyla idrarla potasyum kaybı artar. Bu nedenle asidoz olduğu halde serum potasyum düzeyi yükselmeyebilir (164). Ayrıca kusma ile mide içeriğindeki potasyumun kaybı ve dışkıyla atılan yüksek potasyum miktarı nedeniyle hipokalemi görülebilir (165).

Çalışmamızda olgu grubunda serum sodyum ve klor düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşüktü. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 1 ila 12 ay arası bebeklerin incelendiği bir çalışmada başvuru anında disnatremi sıklığının yüksek (hiponatremi %12 ve hipernatremi %2) olduğu görülmüş ve şiddetli dehidratasyonun disnatremi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). İshal patofizyolojisinde düzeyleri bozulan klor normalde intestinal bazolateral membranda bulunan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ortak taşıyıcısı tarafından interstisyel sıvıdan enterositlere taşınmakta ve ardından bağırsak boşluğuna salgılanmaktadır. Bu kanallar cAMP tarafından aktive edilmektedir. Emilimin azalması, peristaltizmin ve sekresyonun artması ile hiponatremi ve hipokloremi ile ağır ishallerde hipokalemi görülebilmektedir. (167). Ancak bizim çalışmamızda potasyum düzeyleri arasında fark görülmedi. Bu durumun çalışmamızdaki hasta profilinin daha çok hafif/orta dehidrate olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda saptanan hiponatremi ve hipokloremi literatürle uyumlu görüldü.

Magnezyum, potasyumdan sonra hücre içinde en çok bulunan katyondur. Çalışmamızda olgu grubunda magnezyum düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşüktü. Magnezyumun temel emilim yeri ince bağırsak olup, emilimi aktif taşıma ve pasif difüzyonla gerçekleşir. Kronik ishal, proton pompa inhibitörü ve diüretik kullanımı ve refrakter hipokalemi gibi durumlarda hipomagnezemi görülebilmektedir (168). Ahsan ve ark.'nın (169) yaptığı çalışmada hipomagnezemi saptanan yenidoğanların %21,8'inde ishalin de eşlik ettiği gösterilmiştir. Literatürde koroner arter hastalığı öyküsü olan erişkin bir olguda liraglutide kullanımına bağlı ishal ve ona eşlik eden hipomagnezemi bildirilmiştir (170). Böbrek nakli olan başka bir hastada *C. difficile*'ye bağlı gelişen kronik ishal ve eşlik eden hipomagnezemi bildirilmiştir (171). Bu sonuçlar ishalde standart destek tedaviye ek olarak magnezyum replasmanı yapılması gerekliliği açısından çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda ishallerli olguların alüminyum düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Gıdaların paketlenmesinde kullanılan alüminyum folyolar yüksek ısıya maruz kaldığında gıdalara yüksek oranda geçebilmektedir. Her ne kadar gıdalarla alınan miktarlara kıyasla çok daha düşük düzeylerde olsa da antiasitler ve analjezikler gibi ilaçlarla da alüminyum alınabildiği akılda tutulmalıdır (111). Yüksek alüminyum düzeyleri kan-beyin bariyeri geçirgenliğini arttırıp, beyinde birçok enzimi inhibe eder. Otizmli çocuklarda da sağlıklı çocuklara göre daha yüksek alüminyum

düzeyleri tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda hasta grubunda saptanan serum alüminyum yüksekliğinin besinlerle yüksek miktarda alınmış ve vücutta birikmiş olabileceği gibi, ishalin neden olduğu dehidratasyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünüldü. Literatürde alüminyum düzeylerinin gastroenteritle ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma görülmedi. Bu konu hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda serum manganez düzeyi anlamlı derecede yüksek görüldü. Manganez, kalsiyum emilimi, yağ ve karbonhidrat metabolizması, serbest oksijen radikalleriyle mücadele, kemiklerin, cinsiyet hormonlarının ve bağ dokularının oluşumunda rol alır. Eksikliği, büyüme-gelişme geriliği, üreme fonksiyonunda bozulma, ataksi, iskelet deformitelerine ve anormal yağ ve karbonhidrat metabolizmasına yol açabilir. Yüksek manganez seviyeleri nörotoksiktir. Öncelikle ekstrapiramidal sistemi tutar ve koordinasyon bozukluğu, denge kaybı ve bilinç bulanıklığı yapar (172). Yi-Pin Lin (173) *Clostridium difficile* ile ilgili çalışmasında manganez bağlayıcı bir proteinin kolonizasyondaki öneminden bahsetmiştir. Zhongke ve ark. (174) bariyer oluşturan, serbest oksijen radikalleriyle savaşıp temizleyebilen manganez oksit nanozimleri kullanılarak oluşturulan MLPPP adı verilen bir nanozimin, farelerde kolitin tedavisinde yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan çocukların incelendiği bir çalışmada hastaların tanı anında indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) ve atomik floresans spektrometrisi (AFS) ile bakılan serum manganez düzeylerinde artma gözlenmiş ve bir yıllık tedavi sonrasında bu değişikliğin geri döndüğü görülmüştür (175). Yüksek konsantrasyonda manganez içeren kuyu suyu içen bir çocukta da yüksek manganez serum seviyesi görülmüştür (176). İshalli çocuklarda manganez düzeyiyle ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak hastalarda saptanan bu yüksekliğin beslenmeyle ilgili olabileceği gibi, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da görülebilmesi nedeniyle gastroenteritler sırasında gelişen bağırsak mukoza hasarına bağlı da gelişebileceği düşünüldü. Bu konunun yapılacak başka çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızda olgu grubunda serum molibden düzeyi düşük saptandı. Hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı kolitte molibden düşüklüğünün rol oynayabileceğini, bu sebeple oral sıfır değerlikli molibden nanodotlarının reaktif oksijeni temizleyerek inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde rol aldığından ve koliti azalttığından bahsedilmiştir (177). Molibden artışıdaysa,

literatürde bir olguda nedeni bilinmeyen ateşe ve ardından anti-nükleer antikor negatif sistemik lupus eritematozus semptomlarına yol açtığı gözlemlenmiştir (178). Molibden ve akut ishal birlikteliğiyle ilgili olarak literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda literatüre katkıda bulunduğumuzu, yapılacak olan çalışmalara örnek teşkil edeceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ishali olan ve olmayan hastalar arasında selenyum düzeylerinde açısından anlamlı fark görülmedi. Selenyum üreme sisteminde, tiroit metabolizmasında, DNA sentezinde, vücudu oksidatif hasar ve enfeksiyonlardan korumada önemli rol oynar (105). İnflamatuvar bağırsak hastalığının patofizyolojisinin incelendiği birkaç çalışmada diyetteki selenyum ve selenoprotein eksikliğinin, bağırsak mikrobiyotasını değiştirip, inflamasyon ve oksidatif stresle çeşitli sinyal yollarını etkileyerek deneysel koliti şiddetlendirdiği gösterilmiştir (179,180). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada mannan oligosakkarit selenyumun (MOSS) bağırsak mukoza bariyerini iyileştirdiği, sütten kesilmiş domuz yavrularında ETEC'in sebep olduğu ishali önlemek için bağırsak mikrobiyotasını düzenlediği ifade edilmiştir (181). Başka bir kör randomize çalışmada akut ishalin şiddetini azaltmada selenyum ile plasebo kıyaslanmış ve ishal ile eş zamanlı selenyum eksikliğinin, oksidatif stresi artırıp T hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını azaltabileceğinden yola çıkarak selenyumun akut gastroenteritlerde işe yarayabileceği düşünülmüş, selenyum verilen hastaların 2, 3 ve 4. günlerde ve günlük ortalama ishal sayısında azalma ve dışkı kıvamında iyileşme görülmüştür (182). Kronik ishali olan çocukların da plazma selenyum düzeyi ortalamasının sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu görülmüştür (183). Bizim çalışmamızda anlamlı fark görülmemesinin nedeni olarak hastalarımızın CDS ve MVS'ye göre çoğunlukla hafif/orta dehidrate grupta olması düşünüldü. Dehidratasyon durumu ağırlaştıkça sonuçların daha farklı çıkabileceği düşünüldü.

Çinko, DNA ve RNA sentezinde, doku yenilenmesinde, apoptoziste, immün sistemde, büyüme ve gelişmede, koku ve tat duyusunda görev alır (184). Çinko eksikliği bağırsak villuslarının atrofisine, yardımcı T hücrelerinin sayısında ve disakkaridaz enziminin aktivitesinde azalmaya yol açarak ishalin sıklığını ve süresini artırır (117,185). Çalışmamızda olgu grubunun çinko düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürde bu konuda çalışmalar mevcuttur. Tayland'da yapılan bir çalışmada serum çinko düzeyi düşük çocukların daha çok kustuğu ve gastroenterit komplikasyonları yaşadığı gösterilmiştir (186). Ülkemizden yayınlanan bir çalışmada serum çinko düzeyi düşük olgularda ishal

süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (187). Ancak tam tersine bilinen bir kronik hastalığı, orta/şiddetli beslenme bozukluğu olmadıkça serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiş (188). Mevcut kanıtlar çinko takviyesinin, akut veya kronik ishalde ishal süresinin azaltılmasına yardımcı olduğunu gösterirken, peptik ülser veya gastroözofageal reflü hastalığında da faydalı olduğu görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda saptanan daha düşük çinko düzeyinin görülmesi literatüre benzer bulunmuştur. Oldukça geniş kapsamlı bir çalışmada da akut ishalde 14 gün boyunca verilen günlük 5-10 mg çinko desteğinin, günlük 20 mg'a göre ishal süresi, dışkı ve kusma sayısında daha çok azalma sağladığı göstermiştir (189). Dünya Sağlık Örgütü de çinko takviyesinin, ishal atak süresini %25 azaltıp, dışkı hacmini %30 düzenlediğini belirtmiştir (2). Bu bilgiler ışığında ishalleri tüm çocuklara 10-14 gün süreyle çinko (10-20 mg/gün) takviyesi önerilmektedir.

Demir vücudumuz için çok önemli bir elementtir. Hemoglobin, miyoglobin ve sitokrom gibi oksijen taşıma ve depolama fonksiyonlarına sahip proteinler ve enzimlerde bulunur. Eksikliğinde halsizlik, yorgunluk, kardiyomegali, taşikardi gibi semptom ve bulgular görülebilir. Çalışmamızda her iki grup arasında demir elementi düzeyleri arasında fark görülmedi. Demir preparatlarının 4-59 ay arası çocuklarda ishal üzerine etkisinin incelendiği bir meta-analizde çalışmaların bir kısmı demir takviyesinin ishal sıklığını artırdığı göstermiş, bir kısmındaysa fark yaratmadığını göstermiştir (190). Aynı meta-analize dahil edilen bazı çalışmalarda ise demir kullanımıyla kanlı ishalde artış olduğu bildirilmiştir. İshalle seyreden İBH ve demir eksikliği arasındaki ilişki incelendiğinde oral demir desteğinin oksidatif strese, mukozal hasara ve karsinogeneze neden olduğu, inflamasyonu şiddetlendirdiği ifade edilmiştir (191).

Bakır saçın, derinin elastik kısımlarının, kemiklerin ve bazı iç organların önemli bir bileşenidir ve çeşitli oksidazların yapısında görev alır. Eksikliğinde anormal saçlar, depigmentasyon, hepatosplenomegali, ataksi, nöropati görülebilir (122). Çalışmamızda ishali olan çocukların serum bakır düzeyi düşük saptandı. Hayvan çalışmalarında nano bakır (nano Cu) ve nano çinko (nano ZN) takviyesi verilen genç buzağların daha az ishal olduğu görülmüş (192). Yine diyetlerine bakır eklenen domuzların daha az ishal olduğu, bağırsak florasının iyileştiği gösterilmiştir (193-195). Hindistan'da çocuklarda yapılan bir çalışmada ise ishali olan ve olmayanlar arasında serum bakır düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (196). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda da ishal

varlığıyla bakır düzeyi açısından farklı farklı sonuçlar gözlenmiştir (197-200) Ancak tam tersine, bazı çalışmalarda enfeksiyon döneminde serum bakır konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezinden kaynaklandığı düşünülmüştür (120, 121). Bakırın temel Emilimi ince bağırsaklarda olduğundan ishal sırasında Emilimi bozulup plazma seviyesinde düşme görülebilir. Ancak literatürde bizim çalışmamızın aksine sonuçların varlığı, gastroenterit ve bakır ilişkisiyle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Gaitada kan şikâyeti, bağırsaklarda invazyona ve enterosit hasarına işaret etmektedir. Gaitada kan ve mukus daha çok bakteriyel ya da paraziter kaynaklı enfeksiyöz ishallerde görülmektedir (201). Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçlar da mide ve bağırsaklarda mukoza harabiyetine, ülsera yol açarak kanamaya neden olabilir (202). Çalışmamızda hastaların gaita özellikleri incelendiğinde gaitada makroskopik kan yakınması 3(%3,8) olguda, GGK ise 11(%13,9) olguda tespit edildi. Bu da ishal sırasında makroskopik düzeyde olmasa bile mikroskopik düzeyde bir hasarlanmanın olabileceğini gösterdi.

Gaita laboratuvar incelemelerinde hastaların %88,6'sında herhangi bir etiyolojik etken saptanamadı. En sık tespit edilen etken hastaların %6,3'ünde rotavirüs oldu. Rotavirüs dünyada ishale en sık neden olan etkidir. Literatürde rotavirüsün diğer etkenlere kıyasla daha sık dehidratasyon ve elektrolit imbalansı, daha yüksek ateş ve daha uzun süren ishal ataklarına yol açtığı bildirilmiştir (203,204). Norovirüslerin de akut ishalin en sık etkenlerinden biri olduğu bilinmektedir (205,206). Bu açıdan bizim çalışmamızda saptanamayan etkenlerin oranı yüksek bulundu. Çalışmamızın bir kısıtlılığı da norovirüs etkeninin gaita PCR testiyle izole edilebilmesi ve çalışmamızda bu testin yapılamamasıdır.

6. SONUÇ

- Çalışmamıza 79 akut gastroenterit tanılı çocuk, 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Olgu grubunda yaş ortalaması $33,6 \pm 18,4$ ay; kontrol grubunda $30,5 \pm 17,3$ ay olarak tespit edildi. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
- Elde edilen verilere göre iki grup arasında vücut ağırlığı, boy, SDS ve Z skoru açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.
- İki grup arasında sosyo-demografik özellikler arasında bir farklılık bulunmadı.
- Doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçme zamanı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Ailelerin aylık ortalama gelirleri asgari ücretin bir hayli üzerindeydi. Olgu grubunun gelir düzeyi ortancası kontrol grubunun gelir düzeyi ortancasından daha yüksek bulundu ($70.000[40.000-90.000]$ TL vs. $50.000[35.000-77.500]$ TL, $p=0,031$). Çalışmamızda evin dışında tualeti olan olgumuz yoktu. Çalışmamızda beslenme alışkanlıkları, el yıkama ve içme suyu özellikleri gibi ishal riskini artırabilecek risk faktörleriyle ilgili bilgi edinilemedi ve bu çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirildi. Ayrıca çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun aylık gelir verileri sözel beyan ile alındığından ve gelir ortalaması olarak değerlendirildiğinden sosyoekonomik düzeyi doğru yansıtamayabileceği, bu sebeple çalışmamızın bir kısıtlılığı olabileceği düşünüldü.
- Rotavirüs aşılama programları, ishalden korunmada DSÖ, ESPGHAN ve CDC öneri komitesinin kesin önerileri arasındadır. Çalışmamızda hasta grubunda $37(\%46,8)$, kontrol grubunda $13(\%32,5)$ olgunun rotavirüs aşılması vardı. Olgu grubunda rotavirüs aşılmasının yüksekliği gaitada saptanan etken dağılımını etkilemiş, rotavirüs beklenin aksine oransal olarak daha düşük tespit edilmiştir. Yine de dünya genelinin altında olan aşılama oranlarının nedenlerinin ve bu oranların artırılmasına yönelik atılabilecek adımların araştırılması gerekmektedir.
- İshalden korunmada en önemli parametrelerden biri de anne sütüdür. Bu çalışmada hastaların ortalama $15,4$ ay anne sütü aldığı, ortalama $5,9$ ayda ek gıdaya geçtiği görüldü. Çalışmamızdaki saptanan bu süreler, literatüre ve DSÖ önerilerine uygundur. Bunun çalışma popülasyonunun ishal ilişkili mortalite ve morbidite riskini azalttığı düşünülmüştür.

- Çalışmada olguların 70'inde (%88,6) gaitada herhangi bir etken saptanmadı. Saptanan en sık etken rotavirüstü (n=5, %6,3).
- Çalışmamızda olgu grubu CDS'ye göre 35(%44,4) olgu dehidratasyon yok, 37(%46,8) olgu hafif dehidratasyon olarak değerlendirildi. MVS'ye göre 31(%39,3) olguda hafif, 21(%26,6) olguda orta ve 27(%34,1) olguda ağır dehidratasyon görüldü. İki dehidratasyon ölçeği arasındaki farklılıklar dehidratasyonun sınıflandırılması ile ilgili çalışmalara olan ihtiyacı gösterdi.
- Olgu grubunda Na, Cl ve Mg düzeyi anlamlı derecede düşük görüldü. Bu durumun literatürde de karşılığı mevcuttur.
- Olgu grubunda pH ve HcO₃ anlamlı derecede düşük saptandı. İshal ve kusma nedeniyle gelişen sıvı kaybı, eşlik eden oral alımın azalması nedeniyle sıvı alımının azalması sonucunda görüldüğü zaten bilinmektedir.
- Olgu grubunda CRP düzeyi yüksek saptandı. Akut faz reaktanı olup bağırsak inflamasyonunu gösteren CRP yüksekliği beklenen bir durumdur. Ancak CRP yüksekliğinin viral/bakteriyel etken ayrımı yapmada yetersiz kaldığı bilinmektedir.
- Olgu grubunda kreatinin düzeyi yüksek saptandı ancak akut böbrek yetmezliği görülmedi. Hipovolemi, ateş gibi durumların bu duruma sebep olduğu literatürde de bahsedilmiştir.
- Olgu grubunda Al düzeyi daha yüksek saptandı. Bu durum besinlerle yüksek miktarda alım ya da ishalin neden olduğu dehidratasyona bağlı olabileceği düşünüldü. Bu konuyla ilgili literatürde herhangi bir çalışma görülemedi ve literatüre bir katkı sunduğumuzu düşünmekteyiz.
- Olgu grubunda Mn düzeyi daha yüksek saptandı. Bu sonucun beslenmeyle ilgili olabileceği gibi, literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da görülmesi nedeniyle gastroenteritler sırasında gelişen bağırsak mukoza hasarına bağlı da gelişebileceği düşünüldü. Akut gastroenteritte bu konu hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Olgu grubunda Cu düzeyi daha düşük saptandı. Bakırın temel Emilimi ince bağırsaklardır ve ishal sırasında Emilimi bozulup plazma seviyesinde düşme görülebilir. Ancak literatürde bizim çalışmamızın aksine sonuçlar mevcuttur. Bu durum ishale bakır replasmanı ihtiyacı açısından daha çok çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

- Olgu grubunda Mo düzeyi daha düşük saptandı. Literatürde bu konuyla ilgili çalışma olmayıp sadece inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde molibden kullanılmış olup, koliti azalttığı gösterilmiştir. Akut ishale ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.
- Olgu grubunda Zn düzeyi düşük saptandı. Literatürde bu konu hakkında çalışmalar ve tedavide kullanılmasına yönelik öneriler mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü çinko takviyesinin, ishal atak süresini %25 azaltıp, dışkı hacmini %30 düzenlediğini belirtmiştir. Bu konuda literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Yalcin G, Demirbas F, Bacalan F, Toy EB. Evaluation of treatment in acute gastroenteritis: A comparative study. J Pak Med Assoc. 2022;72(10):2019-24.
2. World Health Organization. Diarrhoeal disease. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Erişim tarihi: 09/03/2024
3. DEMİR A, GÜMÜŞ H. Çocuklarda Akut Gastroenterit Etkenlerinin Mevsimsel Farklılığı. Van Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023;16(2):100-4.
4. Tüzüner U, Gülcen BS, Özdemir M, Feyzioğlu B. Gastroenteritli çocukların dışkılarında adenovirus ve rotavirus sıklığı ve mevsimsel dağılımı. Klimik Dergisi. 2016;29(3):121-4.
5. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):132-52.
6. Çokuğraş F, Aydın A (01 Eylül 1992) Çocuklarda Sıvı ve Elektrolit Tedavisinin Temel İlkeleri II İntravenöz Sıvı Elektrolit Tedavisi, Türk Pediatri Arşivi 27 3
7. Levy J, Duryea TK. Diagnostic approach to diarrhea in children in resource-abundant settings.
8. Webb A, Starr M. Acute gastroenteritis in children. Aust Fam Physician. 2005;34(4):227-31.
9. Chow CM, Leung AK, Hon KL. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. Clin Exp Gastroenterol. 2010;3:97-112.
10. LaRocque R, Pietroni M, Chisti MJ. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-limited settings. Erişim tarihi: 09/02/2024
11. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. BMJ. 2007;334(7583):35-40.
12. Graves NS. Acute gastroenteritis. Prim Care. 2013;40(3):727-41.

13. Kliegman RM, Toth H, Bordini BJ, Basel D. Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis E-Book: Elsevier Health Sciences; 2022. Erişim tarihi: 01/02/2024
14. Marcadante K, Kliegman RM, Schu AM. Nelson Essentials of Pediatrics, 9th Edition. 2022.
15. Thiagarajah J, Martin M. Pathogenesis of acute diarrhea in children. Uptodate Waltham, MA: UpToDate Inc[internet]. 2019. Erişim tarihi: 05/02/2024
16. United Nations Children's Fund, Over 300,000 children under five died from diarrhoeal diseases linked to limited access to safe water, sanitation and hygiene in 2015 – UNICEF, Erişim adresi: <https://www.unicef.org/turkiye/en/node/2296>. Erişim tarihi: 08/05/2024
17. sağlık istatistikleri yillığı [database on the Internet]2022 [cited 17.04.2024]. Erişim tarihi: 05/02/2024
18. Piescik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(3):289-303.
19. Shi X, Passe DH. Water and solute absorption from carbohydrate-electrolyte solutions in the human proximal small intestine: a review and statistical analysis. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010;20(5):427-42.
20. Gray GM. Carbohydrate digestion and absorption. Gastroenterology. 1970;58(1):96-107.
21. Fordtran JS. Speculations on the pathogenesis of diarrhea. Fed Proc. 1967;26(5):1405-14.
22. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1861-8.
23. Morris AP, Scott JK, Ball JM, Zeng CQ, O'Neal WK, Estes MK. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca(2+)-mediated I(-) influx into intestinal crypts of CF mice. Am J Physiol. 1999;277(2):G431-44.
24. İnan N, ÜNSUR EK, Demirel A, Mamçu D, Sönmez E, ARISOY A. AKUT VİRAL GASTROENTERİT ÖNTANILI VAKALARDA ROTAVİRUS, ADENOVİRUS VE NOROVİRUS SIKLIĞININ ARAşTIRILMASI. Ankem Derg. 2014;28(1):14-9.

25. Orhan Ö, Bulut M. Evaluation of pediatric patients installed due to acute gastroenteritis. *The European Research Journal*. 2023;9(6):1392-7.
26. Desselberger U, Gray J. Viral gastroenteritis. *Medicine (Abingdon)*. 2009;37(11):594-8.
27. Omatola CA, Olaniran AO. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022;14(5).
28. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet*. 1998;351(9119):1844-8.
29. Bhuinya A, Dass D, Banerjee A, Mukherjee A. A tale of antiviral counterattacks in rotavirus infection. *Microbiol Res*. 2022;260:127046.
30. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(4):247-62.
31. ALTAY A, BOZDAYI G. Norovirüsün Genomik Yapısı, Replikasyonu ve Epidemiyolojisi. *Flora*. 2012;17(1):1-10.
32. GÜLEN A, HACIMUSTAFAOĞLU M. ÇOCUKLARDA AKUT İNFEKSİYÖZ GASTROENTERİTLERE GENEL YAKLAŞIM. *Ankem Derg*. 2013;27(3):147-57.
33. Bierhoff M, Arvelo W, Estevez A, Bryan J, McCracken JP, Lopez MR, et al. Incidence and Clinical Profile of Norovirus Disease in Guatemala, 2008-2013. *Clin Infect Dis*. 2018;67(3):430-6.
34. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1121-30.
35. Ginsberg HS. The life and times of adenoviruses. *Adv Virus Res*. 1999;54:1-13.
36. Öztürk O, Demir B, Yalçın B, Ünal M. Birinci basamakta adenovirüs enfeksiyonları. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*. 2014;6(3):21-5.
37. Lew JF, Moe CL, Monroe SS, Allen JR, Harrison BM, Forrester BD, et al. Astrovirus and adenovirus associated with diarrhea in children in day care settings. *J Infect Dis*. 1991;164(4):673-8.

38. Rivera-Gutierrez X, Moran P, Taboada B, Serrano-Vazquez A, Isa P, Rojas-Velazquez L, et al. High Prevalence and Diversity of Caliciviruses in a Community Setting Determined by a Metagenomic Approach. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1):e0185321.
39. Mogotsi MT, Mwangi PN, Bester PA, Mphahlele MJ, Seheri ML, O'Neill HG, et al. Metagenomic Analysis of the Enteric RNA Virome of Infants from the Oukasie Clinic, North West Province, South Africa, Reveals Diverse Eukaryotic Viruses. *Viruses*. 2020;12(11).
40. Bao S, Wang H, Li W, Wu H, Lu C, Yong L, et al. Viral metagenomics of the gut virome of diarrheal children with Rotavirus A infection. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2234653.
41. Barrett J, Fhogartaigh CN. Bacterial gastroenteritis. *Medicine*. 2017;45(11):683-9.
42. Robins-Browne RM, Holt KE, Ingle DJ, Hocking DM, Yang J, Tauschek M. Are *Escherichia coli* Pathotypes Still Relevant in the Era of Whole-Genome Sequencing? *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:141.
43. Black RE, Brown KH, Becker S, Alim AA, Merson MH. Contamination of weaning foods and transmission of enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea in children in rural Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1982;76(2):259-64.
44. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *The lancet*. 2013;382(9888):209-22.
45. Čobeljić M, Miljković-Selimović B, Paunović-Todosijević D, Veličković Z, Lepšanić Z, Zec N, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with an outbreak of diarrhoea in a neonatal nursery ward. *Epidemiology & Infection*. 1996;117(1):11-6.
46. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*. 1983;1(8325):619-20.

47. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *New England journal of medicine*. 1983;308(12):681-5.
48. Rowe PC, Orrbine E, Lior H, Wells GA, Yetisir E, Clulow M, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after sporadic *Escherichia coli* O157: H7 infection: results of a Canadian collaborative study. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(5):777-82.
49. Marder EP. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 US Sites, 2006–2017. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67.
50. Tarr G, Shringi S, Oltean H, Mayer J, Rabinowitz P, Wakefield J, et al. Importance of case age in the purported association between phylogenetics and hemolytic uremic syndrome in *Escherichia coli* O157: H7 infections. *Epidemiology & Infection*. 2018;146(12):1550-5.
51. Herzig CT. Notes from the Field: Enteroinvasive *Escherichia coli* Outbreak Associated with a Potluck Party—North Carolina, June–July 2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68.
52. Livio S, Strockbine NA, Panchalingam S, Tennant SM, Barry EM, Marohn ME, et al. *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):933-41.
53. Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 4:S319-24.
54. Stoll BJ, Glass RI, Huq MI, Khan MU, Banu H, Holt J. Epidemiologic and clinical features of patients infected with *Shigella* who attended a diarrheal disease hospital in Bangladesh. *J Infect Dis*. 1982;146(2):177-83.
55. Staat MA. International adoption: Infectious disease aspects. Erişim tarihi: 05/02/2024
56. Jackson MA, Schutze GE, Committee On Infectious D. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5).
57. Qamar FN, Hussain W, Qureshi S. Salmonellosis Including Enteric Fever. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(1):65-77.

58. Lal M, Kaur H, Gupta LK. GASTROENTERITIS - A PROSPECTIVE STUDY. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2003;21(3):186-8.
59. Fleckenstein JM, Kuhlmann FM, Sheikh A. Acute bacterial gastroenteritis. *Gastroenterology Clinics*. 2021;50(2):283-304.
60. Burnham PM, Hendrixson DR. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(9):551-65.
61. Marder EP, Cieslak PR, Cronquist AB, Dunn J, Lathrop S, Rabatsky-Ehr T, et al. Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food and the Effect of Increasing Use of Culture-Independent Diagnostic Tests on Surveillance - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2013-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(15):397-403.
62. Tikhomirova A, McNabb ER, Petterlin L, Bellamy GL, Lin KH, Santoso CA, et al. *Campylobacter jejuni* virulence factors: update on emerging issues and trends. *J Biomed Sci*. 2024;31(1):45.
63. Doğanay M, Alp Meşe EB. In Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*. 2008:897-909.
64. Pruzzo C, Vezzulli L, Colwell RR. Global impact of *Vibrio cholerae* interactions with chitin. *Environ Microbiol*. 2008;10(6):1400-10.
65. Harris JB, Ivers LC, Ferraro MJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2011. A 4-year-old Haitian boy with vomiting and diarrhea. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2452-61.
66. LaRocque R, Harris JB. Cholera: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. Erişim tarihi: 01/02/2024
67. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1-6.
68. KILIÇ A. *Clostridium difficile* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, risk faktörleri, patogenezi, klinik özellikler, tanı ve tedavi. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(3):556-66.

69. Ooijselaar R, Van Beurden Y, Terveer E, Goorhuis A, Bauer M, Keller J, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(5):452-62.
70. Göktaş Ş, Gökmen AA, Şamlıoğlu P. Akut Gastroenterit Etkenlerinin Moleküler Yöntemlerle Saptanması. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*. 2018;9(1).
71. EKŞİ F, BAYRAM A, BALCI İ. Akut ishallerle başvuran beş yaşın altındaki çocuklarda dışkıdan izole edilen patojenler. *İnfeksiyon dergisi*. 2003;17(2):159-61.
72. Cheun H-I, Cho S-H, Lee J-H, Lim Y-Y, Jeon J-H, Yu J-R, et al. Infection status of hospitalized diarrheal patients with gastrointestinal protozoa, bacteria, and viruses in the Republic of Korea. *The Korean journal of parasitology*. 2010;48(2):113.
73. Im I-J, Lee MJ, Chung EH, Yu J, Chang YP, Park WS, et al. Etiology and clinical manifestation of acute gastroenteritis in children. *Pediatric Infection and Vaccine*. 2006;13(2):147-55.
74. A. Ö. Bağırsak Protozoonları. *ANKEM*. 2006(20(ek 2)):166-9.
75. Rota S, Fidan I. Noninflamatuvar ishallerin patogenezi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2007;37(4):234-41.
76. Leder K, Weller DPF. Giardiasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate[Accessed on: 15 March 2019]. 2020.
77. Surawicz CM. Antibiotic-associated diarrhea in children: how many dirty diapers? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):2-3.
78. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22-6.
79. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease C, Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1-16.
80. Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infection and drug resistance*. 2013:133-61.

81. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(12):e45-e80.
82. AYDIN A, ARSLAN N, BİM G, KOÇAK N, SAĞILTICI CG, GÜNDOĞDU Ç, et al. Akut gastroenteritli olguların başvuru sırasındaki bulgularının ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;20(1):1-5.
83. Çakmur H. ORAL REHİDRATASYON SOLÜSYONLARININ KULLANIMINDA YENİLİKLER, KOMPOZİSYON VE ETKİNLİK. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2000;4(1-4).
84. Posovszky C, Buderus S, Classen M, Lawrenz B, Keller KM, Koletzko S. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(37):615-24.
85. Zieg J, Narla D, Gonsorcikova L, Raina R. Fluid management in children with volume depletion. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(2):423-34.
86. AKTEKİN EH, ERGÜVEN M. ÇOCUKLARIN AKUT GASTROENTERİTİNDE PROBİYOTİKLER Mİ? SİNBİYOTİKLER Mİ? Probiotics or Synbiotics in Acute Gastroenteritis of Children? *Bozok Tıp Dergisi*. 2022;12(3):78-84.
87. Pazirandeh S, Burns D, Griffin U. Overview of dietary trace elements. UpToDate: Waltham, MA, USA. 2020.
88. Bailey RL, West KP, Jr., Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:22-33.
89. Nielsen FH. Nutritional significance of the ultratrace elements. 1988.
90. Belgemen T, Nejat A. ÇİNKONUN YAŞAMSAL FONKSİYONLARI VE ÇİNKO METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ GENLER. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2004;57(3).
91. Trumbo P, Schlicker S, Yates A, Poos M, editors. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. *The National*; 2001.
92. Hambidge K. Trace elements in human and animal nutrition. *Zinc*. 1986;2:13-9.

93. Wuehler S, Lopez de Romana D, Haile D, McDonald CM, Brown KH. Reconsidering the Tolerable Upper Levels of Zinc Intake among Infants and Young Children: A Systematic Review of the Available Evidence. *Nutrients*. 2022;14(9).
94. Cameron JD, McClain CJ. Ocular histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(9):662-7.
95. Organization WH. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization; 2005. Report No.: 9241593180.
96. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(22):2720.
97. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. VI Hematoloji İlk Basamak Kursu, Ankara, s. 2008;9.
98. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(35):7908.
99. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):850-4.
100. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002;132(11):3249-55.
101. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health*. 2013;1(2):e77-e86.
102. Li Y, Hansen SL, Borst LB, Spears JW, Moeser AJ. Dietary Iron Deficiency and Oversupplementation Increase Intestinal Permeability, Ion Transport, and Inflammation in Pigs. *J Nutr*. 2016;146(8):1499-505.

103. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429-38.
104. Essential Trace and Ultratrace Minerals. İçinde Gropper SS, Smith JL, *Advances Nutrition and Human Metabolism*. 6nd ed. Belmont, CA : Wadsworth/Cengage Learning; 2013.pp.481-559.
105. Strain JJ, Cashman KD, Minerals and Trace Elements. İçinde Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster HH, editors. *Introduction to Human Nutrition* Wiley-Blackwell; 2009. pp. 188-237
106. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(4):923-31.
107. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med*. 2010;170(3):256-61.
108. Ölmez A, Yalcin S, Yurdakök K, Coskun T. Serum selenium levels in acute gastroenteritis of possible viral origin. *Journal of tropical pediatrics*. 2004;50(2):78-81.
109. van der Voet GB, editor *Intestinal absorption of aluminium*. Ciba Foundation Symposium 169-Aluminium in Biology and Medicine: Aluminium in Biology and Medicine: Ciba Foundation Symposium 169; 2007: Wiley Online Library.
110. Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary toxicology*. 2019;12(2):45.
111. SİPAHİ H, PALABIYIK ŞS, BALCI S, ŞAHİN G. Alüminyum toksisitesi ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2015;10(1):6-14.
112. McDermott TR, Stolz JF, Oremland RS. Arsenic and the gastrointestinal tract microbiome. *Environmental microbiology reports*. 2020;12(2):136-59.

113. Bhattacharjee P, Chatterjee D, Singh KK, Giri AK. Systems biology approaches to evaluate arsenic toxicity and carcinogenicity: an overview. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(5):574-86.
114. Demirtaş A. Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2010;41(1):75-80.
115. Xu L-Z, Deng J, Liu T, Ren M, Hu Q-Q, Li S-H, et al. Boron Modulates the Barrier Function, Antioxidant Activity, and Epithelial Cell Proliferation in Rat Jejunum. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2022;20(1).
116. Purohit R, Bhartiya K, Agarwal M, Swami R, Chakrawarti A, Meena D. Protective role of aloe vera against radiation and cadmium induced biochemical changes in the jejunum of Swiss albino mice. 2007.
117. Zheng C, Zhai Y, Qiu J, Wang M, Xu Z, Chen X, et al. ZntA maintains zinc and cadmium homeostasis and promotes oxidative stress resistance and virulence in *Vibrio parahaemolyticus*. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2327377.
118. Chakraborty S, Dutta AR, Sural S, Gupta D, Sen S. Ailing bones and failing kidneys: a case of chronic cadmium toxicity. *Ann Clin Biochem* 2013;50:492-495.
119. AYDIN, Sevinç. KOBALT, TOKSİSİTESİ ve METABOLİK ETKİLERİ. İçinde: SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR. Akkoyun H. Turan, Akkoyun M.B, Karagözoğlu Fatma, Editörler. Ankara: İKSAD yayınevi, 2023, p.41-56.
120. DEMİR Ş. Bakır Zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Emergency-Special Topics*. 2021;2(3):152-4.
121. Meena MC, Bansal MK. Acute copper sulfate poisoning: Case report and review of literature. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*. 2014;3(3):130-3.
122. Kumar N, Gross JB, Jr., Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology*. 2004;63(1):33-9.
123. Baj J, Flieger W, Barbachowska A, Kowalska B, Flieger M, Forma A, et al. Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19).
124. Barceloux DG. Molybdenum. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):231-7.

125. Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Adv Nutr.* 2018;9(3):272-3.
126. Mlinaric MR, Durgo K, Katic V, Spalj S. Cytotoxicity and oxidative stress induced by nickel and titanium ions from dental alloys on cells of gastrointestinal tract. *Toxicology and applied pharmacology.* 2019;383:114784.
127. Joint F. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. 2006. Erişim tarihi: 19.12.2023
128. Kural B. Çocuklarda Kanıta Dayalı Probiyotik Kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2020;41-4.
129. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2000;30(1):54-60.
130. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Salvatore S, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2020;71(2):261-9.
131. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202-22.
132. Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):2907-20.
133. Nelson JD, Pediatrics AAo. 2023 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy: American Academy of Pediatrics; 2023.
134. Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, Kaiser L, Knes O, Daigner H-P. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PloS one.* 2020;15(5):e0233357.
135. KAÇMAZ ERSÜ N, Ersü A, KILIÇ ÖZTÜRK Y, HELVACI M, Öngel K. Gastroenterit tanısı ile hastanede yatan çocukların özellikleri ve ebeveynlerin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital.* 2016;6(3).

136. ŞİMŞEK Y, BOSTANCI İ, BOZDAYI G, ÖNER N, KAMRUDDİN A, ROTA S, et al. -5 Yaş Çocuklarda Akut Gastroenteritte Rotavirüs Sıklığı ve Serotip Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2007;16(3):165-70.
137. Labayo HKM, Pajuelo MJ, Tohma K, Ford-Siltz LA, Gilman RH, Cabrera L, et al. Norovirus-specific immunoglobulin A in breast milk for protection against norovirus-associated diarrhea among infants. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100561.
138. Prentice AM. Breastfeeding in the Modern World. *Ann Nutr Metab*. 2022;78 Suppl 2:29-38.
139. Hasan MN, Chowdhury MAB, Jahan J, Jahan S, Ahmed NU, Uddin MJ. Cesarean delivery and early childhood diseases in Bangladesh: An analysis of Demographic and Health Survey (BDHS) and Multiple Indicator Cluster Survey (MICS). *PLoS One*. 2020;15(12):e0242864.
140. Wolf J, Hubbard S, Brauer M, Ambelu A, Arnold BF, Bain R, et al. Effectiveness of interventions to improve drinking water, sanitation, and handwashing with soap on risk of diarrhoeal disease in children in low-income and middle-income settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10345):48-59.
141. Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, Jaboyedoff M, Mallet MC, Low N, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(22):2917-28.
142. Gonullu E, Soysal A, Yildiz I, Karabocuoglu M. Impact of self-financed rotavirus vaccination on acute gastroenteritis in young children in Turkey. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(2):510-6.
143. Orrico-Sanchez A, Lopez-Lacort M, Perez-Vilar S, Diez-Domingo J. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):267.
144. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, et al. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr*. 2021;175(7):e210347.

145. Kotloff KL. Bacterial diarrhoea. *Curr Opin Pediatr.* 2022;34(2):147-55.
146. Ferreira CEdO, Raboni SM, Pereira LA, Nogueira MB, Vidal LRR, Almeida SM. Viral acute gastroenteritis: clinical and epidemiological features of co-infected patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2012;16:267-72.
147. Ezeonwu B, Ibeneme C, Aneke F, Oguonu T. Clinical features of acute gastroenteritis in children at university of Nigeria teaching hospital, ituku-ozalla, enugu. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):361-4.
148. Takkinsatian P, Silpskulsuk C, Prommalikit O. Clinical features and antibiotic susceptibility of Salmonella gastroenteritis in children: A ten-year review. *Med J Malaysia.* 2020;75(6):672-6.
149. Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC. Validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Pediatrics.* 2008;122(3):545–549
150. Marx T, Vincent-Boulay C, Marquis-Gendron L, Bareil K, Leduc S, Lefebvre G, et al. A systematic review of tools for predicting complications in patients with acute infectious diarrhea. *Am J Emerg Med.* 2023;64:78-85.
151. Poonai N, Powell EC, Schnadower D, Casper TC, Roskind CG, Olsen CS, et al. Variables Associated With Intravenous Rehydration and Hospitalization in Children With Acute Gastroenteritis: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e216433.
152. Schnadower D, O'Connell KJ, VanBuren JM, Vance C, Tarr PI, Schuh S, et al. Association Between Diarrhea Duration and Severity and Probiotic Efficacy in Children With Acute Gastroenteritis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1523-32.
153. El Koofy NM, Mohsen NA, Elmonem MA, Zawam RH, Tarek S. Validity of the Vesikari Score for the Assessment of Pediatric Acute Gastroenteritis in Correlation with Nutritional and Socioeconomic Influences. *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):1049.
154. Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatric Nephrology.* 2021;36:1627-35.

155. Umakanth A, Purushotham V, Devi Nalluri R, Dara C, Krishna Telluri P. A study of 50 patients with acute kidney injury due to gastroenteritis. *Trends in Clinical and Medical Sciences*. 2022;2(3):11-7.
156. Tavakolizadeh R, Sadeghi M, Namiranian N, Fahimi D, Barkhordari M. Blood Chemical Analysis in Children with Acute Gastroenteritis, When Is It Useful? *Journal of Pediatric Nephrology*. 2013;1(2):65-9.
157. Ahmad S, Yadav GK, Amgain K, Subedi P. Profile of acute gastroenteritis in children under five years of age, and their association with blood urea nitrogen-to-creatinine ratio. *Journal of Chitwan Medical College*. 2022;12(2):113-7.
158. Lai C-C, Ji D-D, Wu F-T, Mu J-J, Yang J-R, Jiang DD-S, et al. Etiology and risk factors of acute gastroenteritis in a Taipei emergency department: clinical features for bacterial gastroenteritis. *Journal of epidemiology*. 2016;26(4):216-23.
159. Mangiarotti P, Moulin F, Palmer P, Ravilly S, Raymond J, Gendrel D. Interferon-alpha in viral and bacterial gastroenteritis: a comparison with C-reactive protein and interleukin-6. *Acta Paediatr*. 1999;88(6):592-4.
160. Lv YJ, Hu QL, Huang R, Zhang L, Wu LF, Fu S. The Diagnostic and Therapeutic Value of the Detection of Serum Amyloid A and C-Reactive Protein in Infants with Rotavirus Diarrhea. *Int J Gen Med*. 2021;14:3611-7.
161. Lee JY, Lee SY, Lee YJ, Lee JW, Kim JS, Lee JY, et al. Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein in discriminating between bacterial and nonbacterial colitis: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40(4):388-93.
162. Parkin PC, Macarthur C, Khambalia A, Goldman RD, Friedman JN. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. *Clinical pediatrics*. 2010;49(3):235-9.
163. Krasniqi D. Change of Electrolytes and Acid-Base Balance in Children with Acute Gastroenteritis. 2018. Erişim tarihi: 15/02/2024
164. AG G. Asid-Baz Bozuklukları, Asidozun Değerlendirilmesi: Mekanizmalar, Klinik Yaklaşım, Tedavi. *Güncel Pediatri Derg*. 2007;28:144-7.

165. Tello L, Perez-Freytes R. Fluid and Electrolyte Therapy During Vomiting and Diarrhea. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(2):505-19.
166. Sakkongviseth W, Sommai K, Sumboonnanda A, Pattaragarn A, Supavekin S, Piyaphanee N, et al. Dysnatremia and subsequent sodium level changes following various intravenous treatments in infants with acute gastroenteritis. *European Journal of Pediatrics.* 2023;182(10):4741-8.
167. Do C, Evans GJ, DeAgüero J, Escobar GP, Lin HC, Wagner B. Dysnatremia in Gastrointestinal Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:892265.
168. Lopez Martinez J, Sanchez Castilla M, Garcia de Lorenzo y Mateos A, Culebras Fernandez JM. [Magnesium: metabolism and requirements]. *Nutr Hosp.* 1997;12(1):4-14.
169. Ahsan SK, al-Swoyan S, Hanif M, Ahmad M. Hypomagnesemia and clinical implications in children and neonates. *Indian J Med Sci.* 1998;52(12):541-7.
170. Habnouny JEL, Jandou I, Latrech H, Bourgon C. Hypocalcemia secondary to hypomagnesemia in a patient on liraglutide. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:327-9.
171. Alsultan M, Hassan Q. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Induced by Hypomagnesemia due to Clostridium Difficile in a Patient with Kidney Transplant. *Case Rep Neurol.* 2021;13(3):693-8.
172. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet.* 1996;347(9010):1218-21.
173. Lin YP, Kuo CJ, Koleci X, McDonough SP, Chang YF. Manganese binds to Clostridium difficile Fbp68 and is essential for fibronectin binding. *J Biol Chem.* 2011;286(5):3957-69.
174. Yang Z, Zhou X, Wang L, Guo H, Han M, Guo H, et al. Mn(3)O(4) Nanozyme Loaded Thermosensitive PDLLA-PEG-PDLLA Hydrogels for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2023;15(28):33273-87.

175. Stochel-Gaudyn A, Fyderek K, Kościelniak P. Serum trace elements profile in the pediatric inflammatory bowel disease progress evaluation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019;55:121-6.
176. Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. A child with chronic manganese exposure from drinking water. *Environ Health Perspect*. 2002;110(6):613-6.
177. Zhang C, Wang H, Yang X, Fu Z, Ji X, Shi Y, et al. Oral zero-valent-molybdenum nanodots for inflammatory bowel disease therapy. *Sci Adv*. 2022;8(37):eabp9882.
178. Federmann M, Morell B, Graetz G, Wyss M, Elsner P, von Thiessen R, et al. Hypersensitivity to molybdenum as a possible trigger of ANA-negative systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 1994;53(6):403-5.
179. Kudva AK, Shay AE, Prabhu KS. Selenium and inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(2):G71-7.
180. Ala M, Kheyri Z. The rationale for selenium supplementation in inflammatory bowel disease: A mechanism-based point of view. *Nutrition*. 2021;85:111153.
181. Zha A, Tu R, Qi M, Wang J, Tan B, Liao P, et al. Mannan oligosaccharides selenium ameliorates intestinal mucosal barrier, and regulate intestinal microbiota to prevent Enterotoxigenic *Escherichia coli* -induced diarrhea in weaned piglets. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;264:115448.
182. Sinaga M, Supriatmo S, Evalina R, Yudiyanto AR, Sinuhaji AB. Selenium for acute watery diarrhea in children. *Paediatrica Indonesiana*. 2016;56(3):139-43.
183. Dwipoerwantoro PG, Lukito W, Aulia D, Arnaud J, Roussel A-M. Selenium status and fungi in the protein-losing enteropathy of persistent diarrhea. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2017;26(Supplement).
184. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2023;15(19).
185. Cai Y, Wang X, Li C, Li F, Yan Z, Ma N, et al. Probiotics combined with zinc and selenium preparation in the treatment of child rotavirus enteritis. *American Journal of Translational Research*. 2022;14(2):1043.

186. Wongteerasut A, Pranweeraipul W. Does Serum Zinc Level Affect Severity of Acute Gastroenteritis Among Pre-School Thai Children? *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:481-9.
187. Çetin N, Özer E, Bakiler AR, Sözen G, Yensel N. Akut ishalli süt çocuklarında serum çinko düzeyi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center.* 2003;10(2).
188. ÖLMEZ A, Yalçın SS, Yurdakök K, Coskun T. Serum zinc levels in children with acute gastroenteritis. *Pediatrics International.* 2007;49(3):314-7.
189. Babu TA. Oral zinc-induced vomiting in children with acute gastroenteritis. Should we switch to low-dose zinc? *Indian J Pharmacol.* 2022;54(3):236-7.
190. Ghanchi A, James PT, Cerami C. Guts, Germs, and Iron: A Systematic Review on Iron Supplementation, Iron Fortification, and Diarrhea in Children Aged 4-59 Months. *Curr Dev Nutr.* 2019;3(3):nzz005.
191. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(11).
192. Pandey P, Kumar M, Kumar V, Kushwaha R, Vaswani S, Kumar A, et al. The Dietary Supplementation of Copper and Zinc Nanoparticles Improves Health Condition of Young Dairy Calves by Reducing the Incidence of Diarrhoea and Boosting Immune Function and Antioxidant Activity. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(8):3791-803.
193. Lin G, Guo Y, Liu B, Wang R, Su X, Yu D, et al. Optimal dietary copper requirements and relative bioavailability for weanling pigs fed either copper proteinate or tribasic copper chloride. *J Anim Sci Biotechnol.* 2020;11:54.
194. Li X, Wen J, Jiao L, Wang C, Hong Q, Feng J, et al. Dietary copper/zinc-loaded montmorillonite improved growth performance and intestinal barrier and changed gut microbiota in weaned piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2021;105(4):678-86.
195. Espinosa CD, Fry RS, Usry JL, Stein HH. Copper hydroxychloride improves growth performance and reduces diarrhea frequency of weanling pigs fed a corn-soybean meal diet but does not change apparent total tract digestibility of energy and acid hydrolyzed ether extract. *J Anim Sci.* 2017;95(12):5447-54.

196. Patel A, Dibley MJ, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. Zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Med.* 2009;7:22.
197. Brown S, Wall CL, Frampton C, Gearry RB, Day AS. Dietary Nutrient Intake and Blood Micronutrient Status of Children with Crohn's Disease Compared with Their Shared-Home Environment, Healthy Siblings. *Nutrients.* 2022;14(16).
198. Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *Cent Afr J Med.* 2002;48(9-10):116-9.
199. MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A, et al. A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2021;40(1):327-31.
200. Piatek-Guziewicz A, Pasko P, Wcislo K, Dabek-Drobny A, Przybylska-Felus M, Kaczmarczyk O, et al. Serum levels of selected micronutrients in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(7-8):701-8.
201. Liu L-J, Yang Y-J, Kuo P-H, Wang S-M, Liu C-C. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2005;24:559-61.
202. Levi Z, Vilkin A, Niv Y. Esophago-gastro-duodenoscopy is not indicated in patients with positive immunochemical test and nonexplanatory colonoscopy. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2010;22(12):1431-4.
203. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):304-6.
204. Kaiser P, Borte M, Zimmer KP, Huppertz HI. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2):337-45.
205. Rossouw E, Brauer M, Meyer P, du Plessis NM, Avenant T, Mans J. Virus Etiology, Diversity and Clinical Characteristics in South African Children Hospitalised with Gastroenteritis. *Viruses.* 2021;13(2).

206. Hossian ME, Islam MM, Miah M, Haque W, Vinje J, Rahman MZ, et al. Viral Etiology of Acute Gastroenteritis Among Forcibly Displaced Myanmar Nationals and Adjacent Host Population in Bangladesh. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S864-S72.



EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

6 AY – 5 YAŞ ARASI AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA DEĞERLENDİRME :

İsim-soy isim:

Telefon:

Hastane dosya numarası:

Cinsiyet:

Yaş:

Geliş vücut ağırlığı:

Boy:

Son bir ayda antibiyotik kullanımı: Var / Yok

Son bir ayda probiyotik kullanımı: Var / Yok

Son bir ayda geçirdiği enfeksiyon: Var / Yok

Kronik hastalığı: Var / Yok

Kronik hastalığı varsa açıklayınız:

Sürekli kullandığı ilaç: Var / Yok

Sürekli kullandığı ilaç varsa açıklayınız:

İshal süresi: saat

Gaita sayısı: / gün

Gaita kıvamı: Cıvık / su gibi

Gaitada kan: Var / Yok

Gaitada mukus: Var / Yok

Kusma sayısı: /gün

Ateş: Var / Yok

İştahsızlık: Var / Yok

Karın ağrısı: Var / Yok

Doğum şekli	NSVY	C/S	
Doğum tartısı (gram)			
Anne sütü kaç ay boyunca aldı?			
Ek gıdaya kaç aylıkken başlanıldı?			
Rotavirüs aşısı uygulandı mı?	Evet	Hayır	
Kreşe/okula giden birey sayısı?			
Ailenin aylık ortalama geliri? (TL)			
Evde yaşayan kişi sayısı?			
Evdeki tuvalet sayısı?	1	2	3 veya daha fazla
Nerede yaşıyorsunuz?	İl merkezi	İlçe	Köy

Tablo 1. Çocuklar için Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS)

Özellik	0	1	2
Genel görünüm	Normal	Susuz, huzursuz ya da letarjik ama dokununca sinirli	Uykulu, gevşek, soğuk ya da terli ± komatöz
Gözler	Normal	Hafif çökük	Aşırı derecede çökük
Müköz membranlar (dil)	Nemli	Yapışkan	Kuru
Göz yaşı	Normal	Azalmış	Yok

CDS: Kliniksel dehidratasyon skalası

0 puan dehidratasyon olmadığını, 1-4 puan hafif dehidratasyonu ve 5-8 puan orta/ağır dehidratasyonu göstermektedir.

TOPLAM PUAN:

Tablo 2. Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS)

Puan	0	1	2	3
İshal süresi (gün)	0	1-4	5	≥6
24 saatlik periyotta ki maksimum gaita sayısı	0	1-3	4-5	≥6
Kusma süresi (gün)	0	1	2	≥3
24 saatlik periyotta ki maksimum kusma epizodu sayısı	0	1	2-4	≥5
Kaydedilen en yüksek ateş (°C)	<37.1	37.1-38.4	38.5-38.9	≥39.0
Dehidratasyon	-	-	Hafif	Orta ya da ağır
Tedavi	Yok	Rehidratasyon	Hastaneye yatışı	-

MVS: Modifiye Vesikari Skorlaması

İshal şiddeti açısından 0-8 puan hafif, 9-10 puan orta, 11 ve üzeri puan şiddetli ishal olarak değerlendirilmiştir

TOPLAM PUAN: