



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
Prof. Dr. Cemil Taşcioğlu Şehir Hastanesi
Çocuk Sğlığı ve Hastalıkları Kliniği**

**AKUT GASTROENTERİT TANISI İLE İZLENEN PEDIATRİK
HASTALARDA SERUM ZONULİN DÜZEYİNİN HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİSİ**

Dr. Esmanur FİL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT GASTROENTERİT TANISI İLE İZLENEN PEDIATRİK
HASTALARDA SERUM ZONULİN DÜZEYİNİN HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİSİ

Dr. Esmanur FİL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem KARBUZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, mesleki bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Adem KARBUZ'a,

Hekimlik deneyimlerini aktaran, ihtisas sürecim boyunca hem sosyal hayatta hem de mesleki alanda yol gösterici olan idari şefimiz Doç. Dr. Emine TÜRKKAN'a, hocalarım Prof. Dr. Hasan DURSUN'a, Doç. Dr. Ahmet İRDEM'e, Doç. Dr. Hüseyin DAĞ'a, Doç. Dr. Nimet Pınar YILMAZBAŞ'a, Doç. Dr. Nafiye Emel ÇAKAR'a, Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER'e, Doç. Dr. Yelda TÜRKMENÖĞLU'na ,

Uzmanlık sürecim boyunca beraber çalıştığımız ve doktorluk tecrübelerinden çokça şey edindiğim uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecimin başından itibaren birlikte yol yürüdüğümüz, zorlukları beraber göğüslediğimiz, güzellikleri beraber paylaştığımız, bundan sonraki hayatımda yanımda olmalarını istediğim Dr. Rabia KUŞ, Dr. Büşra BULUT, Dr. Hatice Kübra TÜLÜBAŞ ve bütün eşkıdemlerime, birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma ,

Uzmanlık eğitimim dahil olmak üzere son 16 seneyi beraber geçirdiğim, hem mesleki hem de sosyal hayatta her şeyi danıştığım, paylaştığım canım dostlarım, kız kardeşlerim Dr. Fatma Zülal ÖZEK, Dr. Zeynep Betül DİLBER, Dr. Ebru BEK ve Dr. Ayşe Zeynep BERK AKBAŞ'a,

Hayatımın her alanında akıl danıştığım, ihtisas eğitimimin öncesinde ve eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim, kuzenden öte abi ve abla olarak gördüğüm Yusuf İLİMSEVER, Zozan İLİMSEVER YILDIZ ve Büşra POYRAZLI İLİMSEVER'e,

İş disiplini ve yaptığı işe saygı göstermeyi öğrendiğim, azmiyle her zaman hayattaki en büyük örneğim olan canım babam Talip FİL ve iyi insan olmayı hayattaki en büyük gaye olarak gören, bu fikirle beni büyüten, dua ve destekleri ile her zaman yanımda olan canım annem Ayşe FİL'e,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Esmanur FİL/ 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKUT GASTROENTERİT	3
2.1.1 Giriş	3
2.1.2 Etiyoloji ve Epidemiyoloji	3
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Klinik Gidiş	4
2.1.5 Laboratuvar Değerlendirmesi	7
2.1.6 Tedavi	8
2.1.6.1 Sıvı Yönetimi	8
2.1.6.2 Beslenme Düzenlemesi	9
2.1.6.3 Antidiyaretikler	10
2.1.6.4 Antiemetikler	10
2.1.6.5 Antibiyotikler	11

2.1.7 Önlem	11
2.2 İNTESTİNAL PERMEABİLİTE	12
2.2.1 Zonulin Mekanizması	14
2.2.2 Zonulin İlişkili Hastalıklar	14
2.2.2.1 Çölyak Hastalığı	14
2.2.2.2 Diabetes Mellitus Tip 1	15
2.2.2.3 İnflamatuvar bağırsak hastalığı	15
2.2.2.4 Multipl Skleroz	15
2.2.2.5 Obezite	16
2.2.2.6 İrritabl Bağırsak Sendromu	16
2.2.2.7 Kanser	16
2.2.2.8 Nöroinflamatuvar Hastalıklar	16
3- GEREÇ YÖNTEM	18
4- BULGULAR	21
4.1- HASTA GRUBUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ	21
4.2-HASTA GRUBUNUN HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	25
4.3- HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.4-ZONULİN DEĞERLERİNİN DİĞER ÖLÇÜMSEL PARAMETRELERLE KORELASYONU	35
4.5- ZONULİN DEĞERİNİN TANISAL ÖZELLİKLERİNİN ROC ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKÇA	54
8. ÖZGEÇMİŞ	62

9. EKLER	63
EK 1 Etik kurul onayı	63



KISALTMALAR

MVS: Modifiye Vesikari Skorlaması

İV: İntravenöz

ETEC: Enterotoksik Escherichia Coli

EIEC: Enteroinvaziv Escherichia Coli

RV: Rotavirüs Aşısı

WHO: World Health Organization

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ORS: Oral Rehidratasyon Sıvısı

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

LCG: Lactobacillus GG

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

ZO-1: Zonula Occludens Tip 1

JAMs: Bağlantısal Adezyon Molekülü

MASP: Serin Proteaz İlişkili Mannoza Bağlayıcı Lektin

PAR-2: Proteazla Aktifleşen Reseptör Tip 2

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü

Da: Dalton

ÇH: Çölyak Hastalığı

DM-1: Diyabetes Mellitus Tip 1

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

MS: Multipl Skleroz

KBB: Kan Beyin Bariyeri

DM-2: Diyabetes Mellitus Tip 2

İBS: İrritabl Bağırsak Sendromu

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

ANOVA: Tek yönlü Varyans Analizi

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve

AUC: Area Under the Curve

WBC: White Blood Cell

ANC: Absolute Neutrophil Count

ALC: Absolute Lymphocyte Count

AMC: Absolute Monocyte Count

CBC: Complete Blood Count

HGB: Hemoglobin

PLT: Platelet

AST: Aspartat Transaminaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Na: Sodyum

K: Potasyum

CRP: C Reaktif Protein

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

PLR: Platelet Trombosit Oranı

LMR: Lenfosit Monosit Oranı

NPR: Nötrofil Platelet Oranı

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

BUN: Blood Urea Nitrogen



TABLO LİSTESİ

Tablo 1- WHO, CDS ve Gorelick Dehidratasyon Ölçekleri	6
Tablo 2- Modifiye Vesikari Skorlaması	7
Tablo 3- Hastaların demografik özellikleri	21
Tablo 4- Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımları	22
Tablo 5- Hastaların laboratuvar değerleri	24
Tablo 6- Hastalık şiddetine göre çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	26
Tablo 7- Hastalık şiddetine göre çocukların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 8- Hastalık şiddetine göre çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması....	30
Tablo 9- Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması....	31
Tablo 10- Hasta ve kontrol gruplarının hemogram ve kan biyokimyası açısından iki grubun karşılaştırılması	32
Tablo 11- Hasta ve kontrol grubunda zonulin ile diğer ölçümsel değerlerin korelasyonu	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Modifiye Vesikari Skorlaması'na göre hastalık şiddeti	22
Şekil 2- Hastaların gastroenterit etiyolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı	23
Şekil 3- Hastalık şiddetine göre WBC değerlerinin dağılımı	28
Şekil 4- Hastalık şiddetine göre kandaki Na değerlerinin dağılımı	29
Şekil 5- Hastalık şiddetine göre kandaki zonulin değerlerinin dağılımı	29
Şekil 6- Hasta ve kontrol grubunda WBC değerlerinin dağılımı	33
Şekil 7-Hasta ve kontrol grubunda ANC değerlerinin dağılımı	33
Şekil 8-Hasta ve kontrol grubunda ALC değerlerinin dağılımı	34
Şekil 9-Hasta ve kontrol grubunda kreatinin değerlerinin dağılımı	34
Şekil 10-Hasta ve kontrol grubunda sodyum değerlerinin dağılımı	34
Şekil 11-Hasta ve kontrol grubunda CRP değerlerinin dağılımı	34
Şekil 12-Hasta ve kontrol grubunda NLR değerlerinin dağılımı	34
Şekil 13-Hasta ve kontrol grubunda Zonulin değerlerinin dağılımı	35
Şekil 14- Hasta grubunda zonulin ile ANC değerleri arasındaki korelasyon	37
Şekil 15- Hasta grubunda zonulin ile ALC değerleri arasındaki korelasyon	37
Şekil 16- Hasta grubunda zonulin ile glukoz değerleri arasındaki korelasyon	38
Şekil 17- Hastaların zonulin ile kreatinin değerleri arasındaki korelasyon	38
Şekil 18- Hasta grubunda zonulin ile NLR değerleri arasındaki korelasyon	38
Şekil 19- Hasta grubunda zonulin ile PLR değerleri arasındaki korelasyon	38
Şekil 20- Hasta grubunda zonulin ile LMR değerleri arasındaki korelasyon	39
Şekil 21- Hasta grubunda zonulin ile SII değerleri arasındaki korelasyon	39
Şekil 22-Zonulinin sağlıklı olanlarla hasta olanları ayırt ediciliği için ROC analizi eğrisi	40

Şekil 23-Zonulinin hafif şiddette gastroenteriti olan hastalara karşı orta ve ağır şiddette (orta+ağır) gastroenteriti olanları ayırt ediciliği için ROC analizi eğrisi41



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut gastroenterit, pediatrik hastalarda farklı şiddetlerde seyredabilmekte, hospitalizasyon gerektirebilmekte, bazı hastalarda mortal izlenebilmektedir. Hastalık şiddeti değerlendirmesi için farklı skorlamalar kullanılmaktadır, Modifiye Vesikari Skorlaması bu skorlamaların en sık kullanılanlarından. Zonulin proteini intestinal sıkı bağlantıdan gelişen bir proteindir ve intestinal permeabilitenin arttığı durumda serum zonulin düzeyinin yükselmektedir. Yapılan çalışmalarda akut gastroenteritte intestinal permeabilitenin arttığı görülmüştür. Çalışmamızda akut gastroenterit vakalarında, erken dönemde alınmış serum zonulin düzeyinin hastalığın şiddetiyle korelasyonu araştırılmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza 110 adet akut gastroenterit tanılı hasta, 55 adet sağlıklı kontrol grubu kişi katılmıştır. Deneklerin serum zonulin düzeyleri çalışılmıştır. Grupların sosyodemografik bilgileri, hematolojik, biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmada hastalarda bakılan zonulin değerleri ortancası hafif şiddetli hastalık olan grupta 10,91 (4,96-136,27) ng/ml, orta şiddetli grupta 10,20 (0,43-288,30) ng/ml ve ağır şiddetli grupta 10,43 (0,18-152,23) ng/ml'di İstatistiksel karşılaştırmada üç grup arasında zonulin değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,632$). Hasta grubundaki çocuklarda zonulin ile ANC değerleri arasında negatif yönde zayıf kuvvette, anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki [r (korelasyon katsayısı)= -0,203 ve $p=0,033$], Zonulin ile ALC değerleri arasında ise pozitif yönde zayıf kuvvette, anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki vardı ($r= 0,223$ ve $p=0,019$). İnflamatuvar parametrelerden NLR, PLR ve SII oranları ile zonulin arasında negatif yönde anlamlı düzeyde doğrusal ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r= -0,274$ ve $p=0,004$; $r= -0,243$ ve $p= 0,010$; $r= -0,260$ ve $p=0,006$) . Zonulin ile LMR arasında ise zayıf kuvvete ve anlamlılığa çok yakın düzeyde ilişki olduğu belirlendi ($r=0,186$ ve $p=0,051$) . Diğer parametrelerle zonulin arasında anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmadı

SONUÇ: Serum zonulin düzeyinin, akut gastroenterit şiddetiyle korelasyonu saptanmamakla beraber, sistemik inflamatuvar belirteçlerle ilişkili izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut gastroenterit, Zonulin, Modifiye Vesikari Skorlaması



ABSTRACT

AIM: Acute gastroenteritis may have different severities in pediatric patients, may require hospitalization, may be mortal in some patients. Different scoring systems are used to assess the severity of the disease and the Modified Vesikari Scoring is one of the most commonly used scoring systems. Zonulin is a protein that develops from intestinal tight junction and serum Zonulin levels increase when intestinal permeability increases. Studies have shown that intestinal permeability increases in acute gastroenteritis. In our study, we investigated the correlation of early serum zonulin levels with the severity of the disease in acute gastroenteritis.

MATERIALS- METHODS: A total of 110 patients with acute gastroenteritis and 55 healthy control subjects participated in our study. Serum Zonulin levels of the subjects were studied. Sociodemographic data, hematologic, biochemical parameters of the groups were compared.

RESULTS: The median zonulin levels were 10.91 (4.96-136.27) ng/ml in the group with mild disease, 10.20 (0.43-288.30) ng/ml in the group with moderate disease and 10.43 (0.18-152.23) ng/ml in the group with severe disease. Statistical comparison showed that there was no significant difference between the three groups in terms of zonulin ($p=0.632$). In the patient group, there was a negative, weakly, significant linear relationship between Zonulin and ANC [r (correlation coefficient) = -0.203 and $p=0.033$], and a positive, weakly, significant linear relationship between zonulin and ALC values ($r= 0.223$ and $p=0.019$). Among the inflammatory parameters, NLR, PLR and SII ratios were significantly negatively correlated with zonulin ($r= -0.274$ and $p=0.004$; $r= -0.243$ and $p= 0.010$; $r= -0.260$ and $p=0.006$, respectively). The correlation between zonulin and LMR was weak and very close to significance ($r=0.186$ and $p=0.051$). No significant correlation was found between Zonulin and other parameters.

CONCLUSIONS: Serum zonulin level was not correlated with the severity of acute gastroenteritis, but was associated with systemic inflammatory markers.

Keywords: Acute gastroenteritis, Zonulin, Modified Vesikari Scoring



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenterit, gastrointestinal sistemin enfeksiyonu anlamına gelir. Çocukluk çağı gastroenteritleri; kusma, karın ağrısı ve ateşin eşlik ettiği ya da etmediği günde 3 ve üzerinde sulu dışkılama ile tanımlanır. Genellikle 1 haftadan kısa sürmekle beraber, 2 haftadan uzun sürmesi sıklıkla beklenmemektedir (1). Fekal-oral yolla kontamine gıda ve besinlerin tüketilmesi ile bulaşan hastalığın etyolojisinde %70-90 arası virüsler görülürken, bakteriyel gastroenteritlerin sık sebebi Shigella, Salmonella, Camphylobacter ve Enterotoksijenik E. Coli olarak saptanmıştır. Daha düşük oranda görülen parazitik gastroenteritlerin sık sebebi olarak Cryptosporidium, Giardia ve E. Histolytica olarak değerlendirilmiştir. İnkübasyon süresi, etkene göre 1 saat ile 1 hafta arası değişmektedir (2).

Akut gastroenteritte hastalık süreleri, etken ve hastanın özelliklerine göre değişebilmekle beraber; hastalık, özellikle gelişmemiş ülkelerde ciddi düzeyde mortal seyredebilmektedir (3). Özellikle 5 yaş altı çocuklarda hala en sık ölüm sebeplerinden biri olduğu gösterilmiştir (4). Hastalığın takibi açısından, şiddetini belirlemek önemlidir ve kullanılan farklı şiddet skorlamaları bulunmaktadır. Clark ile CODA ve Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS), bu skorlamalar içinde en sık kullanılanlardandır (5). Tedavide; oral ve intravenöz (iv) rehidrasyon, antiemetik ve gereklilik durumunda etkene göre antibiyotik önerilmektedir (6).

Gastrointestinal sistemin öncelikli görevinin besinlerin sindirimi, emilimi ile birlikte elektrolit ve su homeostazı olduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan son çalışmalar, bu sistemin bir bariyer mekanizması gördüğünü göstermiştir. Bu mukozal bariyer görevi ile birlikte vücuda yabancı çevresel etkenlerin girişinin kontrolünde belirgin etkin rol oynadığı görülmüştür (7). Bağırsak bariyerinin bu işlevi, sıkı bağlantı elemanları yoluyla yaptığı anlaşılmıştır (8). Zonulinin bu bariyerdeki sıkı bağlantıları düzenleyen endojen bir molekül olduğu görülmüştür (9). Bağırsak geçirgenliğinin arttığı durumlarda zonulin değerinin yükseldiği saptanmıştır (7). Yapılan çalışmalarda; çeşitli sindirim yolu disfonksiyonlarının, sistemik enfeksiyonların, besin intoleransının ve otoimmün hastalıkların da bağırsak permeabilitesini artırdığı ve dolayısıyla zonulin düzeyini yükselttiği görülmüştür (10). Aynı zamanda serum zonulin düzeyinin obezite ve metabolik hastalıklarda da

arttığı saptanmıştır (11).Gastroenteritlerin, sistemik enfeksiyon olmasıyla beraber bağırsak mukozasını tutması dolayısıyla mukozal bariyeri etkileyerek permeabiliteyi artırdığı düşünülmüştür (10).

Çalışmamızda akut gastroenterit tanısı ile izlenen hastalarda serum zonulin düzeyine bakılarak hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve zonulin seviyesinin hastaların demografik özellikleriyle, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT GASTROENTERİT

2.1.1 Giriş

Akut gastroenterit; ateş ya da kusmanın eşlik ettiği ya da etmediği, günde 3'ten fazla gayta çıkışının olduğu ve gayta kıvamının gevşek ya da sulu olduğu bağırsak enfeksiyonudur. Genellikle 7 günden az sürmekle beraber 14 günün üzerinde sürmesi beklenmez (1).

Gastroenteritlerin; 5 yaş altı çocuklarda dünya genelinde, bir senede yarım milyon ölüme sebep olduğu saptanmıştır (12). Bu ölümlerin çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşanmakla beraber, yüksek gelirli ülkelerde mortal seyir çok nadir görülmüştür ancak gastroenteritler, yüksek gelirli ülkeler için ise önemli bir acildir ve sık internasyon sebebidir (13).

2.1.2 Etyoloji ve Epidemiyoloji

Çocuklarda akut gastroenteritlerin %70-90 arası sebebi virüslerdir (14). Shigella, Salmonella, Camphylobacter, Enterotoksijenik E. Coli (ETEC) ve daha düşük oranda enteroinvaziv E. Coli (EIEC) ise %10-20 arası görülen bakteriyel gastroenteritlerin en sık sebepleridir (15). Clostridium Difficile toksinleri ise antibiyotik kaynaklı gastroenteritler ile çocuk ve yetişkinlerde sık hospitalizasyon sebebidir (16). Bazı çalışmalarda düşük ve orta gelirli ülkelerdeki gastroenteritlerin Bacteriodes Fragilis enterotoksini sebepli olabileceği belirtilse de; sağlıklı çocuklarda da ilgili mikroorganizmanın izole edilmesi sebebiyle bu durum tartışmalıdır(17).

Yüksek gelirli ülkelerde virüs kaynaklı gastroenteritlerin, düşük ve orta gelirli ülkelere göre daha fazla olduğu, düşük ve orta gelirli ülkelere ise bakteriyel gastroenteritlerin, yüksek gelirli ülkelere oranla daha fazla olduğu görülmüştür (18). Parazit kaynaklı akut gastroenterit oranı, %5'in altında olmakla beraber; bu parazitler sıklıkla Cryptosporidium, Giardia ve E. Histolytica'dır (19). Parazit kaynaklı gastroenteritler de tıpkı bakteriyel gastroenteritler gibi düşük ve orta gelirli ülkelere daha sık görülür.

Rotavirüs, şiddetli klinik bulgularla seyreden ve yatış gerektiren gastroenteritlerin ana sebebiyken; rotavirüs aşısı (RV) kullanımından sonra rotavirüs ilişkili servis yatışları ve ölümlerde ciddi bir düşüş yaşandığı görülmüştür (20). Bu aşının sık kullanıldığı ülkelerde artık şiddetli klinikle seyreden gastroenteritlerin önde gelen sebeplerinin; Norovirüs, turist diyaresi ve 2 yaş altı salgınlarda besin zehirlenmesi olduğu saptanmıştır (21).

2.1.3 Patogenez

Enteropatojenlerin en sık bulaş şekli; insandan insana, kontamine besin ya da su tüketilmesi ile fekal-oral yolladır. İnkübasyon süresi genellikle 1 saat (S.aureus) ve 7 gün (Shigella) arası değişir. Ancak Salmonella gibi bazı bakterilerin inkübasyon süresi 14 güne kadar uzayabilir (22). Bazı parazitlerde ise bu süre haftaları ve hatta ayları alabilmektedir. E. Histolytica buna örnektir (23).

Diyare; aşırı bağırsak sekresyonu artışına sekonder olarak intestinal epitelden sıvı ve elektrolit emiliminin bozulmasına neden olur. Sulu ishale genellikle sitolitik mikroorganizmalar veya toksin üreten bakteriler neden olur. Virüsler, bağırsak epitelinde sitolitik bir etki oluşturur; inflamasyon ve sitokin salınımı, su emiliminde ve disakaritlerin sindiriminde azalmaya neden olur (24).

Sekretuar ishallerde (örneğin, V. cholerae ve ETEC), su ve elektrolit salgısının uyarılması ile adenilat siklazın aktivasyonu nedeniyle hücre içi cAMP ve/veya cGMP ve kalsiyum, epitel hücrelerini aktif klorür salgılama durumuna geçirir (25).

İnflamatuvar ishale, sitotoksin üreten (örneğin Shigella ve STEC) veya bağırsak epitelini istila edip bozan (örneğin Salmonella, Campylobacter) mikroorganizmalar neden olur. Bu mikroorganizmalar; intestinal epitelde inflamasyon ve nekroza sebep olur, mikroabseler üretir (23) .

2.1.4 Klinik Gidiş

Akut sulu diyare atağı çok sıvı veya gevşek kıvamlı gayta ile karakterizedir. Buna kusma, hiporeksi, ateş ve karın ağrısı eşlik edebilir. Sıklıkla sebebi virüsler (rotavirüs, norovirüs, adenovirüs) ve non-invaziv bakterilerdir (ETEC, non-tifoidal Salmonella, Camphylobacter) (25). Gastroenteritler daha az sıklıkla dizanteri ile

prezente olabilir, yani kanlı diyare, yüksek ateş ve toksisite ile seyredebilir. Bu atakların ise sık sebepleri Shigella, EIEC ve Salmonella ile Camphylobacter'in bazı tipleridir (26).

Parazitik enfeksiyonlarda ise patlayıcı tarzda, mukuslu ya da kanlı gaytanın görüldüğü ve kramp, tenesmus (özellikle E. Histolytica), malabsorbsiyon sendromunun (özellikle Giardia) da eşlik edebileceği saptanmıştır (26).

Klinik değerlendirme yaparken ishal miktarına, hidrasyon düzeyine, ishalin karakterine (sulu, mukuslu ya da kanlı nitelikte) , semptomların süresine, endemik bölgelere seyahat öyküsüne, tıbbi özgeçmişine, aşılarına, ilaç tüketimine, aile bireylerinin benzer semptomlar taşıyıp taşımadığına ve hastalık öncesi dökümante edilmiş vücut ağırlığının olup olmadığına (kilo kaybı değerlendirmek için) dikkat edilmelidir. Hidrasyon düzeyini değerlendirmek açısından; idrar çıkışını, ishal ve kusma atakları sayısını ve sıvı ile gıda alımını sorgulamak gerekmektedir (1). Fizik muayenede hidrasyon düzeyine odaklanılmalıdır. Dehidratasyon düzeyini belirlemekte altın standart, çocuğun ağırlık kaybını değerlendirmektir. Birçok hastada, gastroenterit öncesi vücut ağırlığı bilinmediğinden dehidratasyon bulguları ile değerlendirme yapılmaktadır. En iyi gösterge kabul edilen üç dehidratasyon bulgusu; kapiller dolum zamanı, anormal cilt rengi ve anormal solunum paternidir (27).

Bir bulgu ile dehidratasyon düzeyi çoğunlukla anlaşılamadığından iki ya da daha fazla bulgunun kullanıldığı ölçekler geliştirilmiştir. Sık kullanılan 3 tane dehidratasyon şiddet ölçeği bulunmaktadır. Bunlar Klinik Dehidratasyon Skalası (CDS) , Gorelick ve WHO (World Health Organization) ölçekleridir (Tablo 1) (28,29) .Yüksek gelirli ülkelerde CDS ya da Gorelick ölçeği sık kullanılırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde WHO ölçeği tercih edilir (30). Ancak üç ölçek de değerlendirmede suboptimaldir.

Tablo 1 WHO, CDS ve Gorelick Dehidratasyon Ölçekleri

	WHO	CDS	Gorelick
Dehidratasyon Yok	-Dehidratasyon belirtisi yok. (Sıvı kaybı %5'in altında) -Genel durum iyi, bilinç iyi. -Göz küreleri normal,turgor doğal. -Kapiller dolum zamanı normal.	- 0 puan (%3'ün altında sıvı kaybı) -Genel durum iyi -Göz küreleri doğal -Mukozalar ıslak. -Gözyaşı var	- Kapiller dolum doğal. - Mukozalar ıslak, gözyaşı var. - Nabız, solunum sayısı doğal. - Normal idrar çıkışı. - Göz küreleri doğal.
Hafif Dehidratasyon	-%5-%10 sıvı kaybı -İrritabl hasta -Göz küreleri çökük,turgor tonus azalmış. -Kapiller dolum süresi uzamaya başlamış	- 1-4 puan(%3-6 sıvı kaybı) -İrritabl hasta -Göz küreleri çökmeye başlamış. -Gözyaşı azalmış.	
Orta - Ağır Dehidratasyon	- >%10 sıvı kaybı - Letarji ya da bilinç bulanıklığı - Göz küreleri çökük,turgor tonus belirgin azalmış. - Kapiller dolum süresi belirgin uzamış.	- 5-8 puan (>%6 sıvı kaybı) -Uykulu, komatöz. -Göz küreleri belirgin çökmüş. -Cilt kuru, soğuk. -Gözyaşı yok.	- İrritabl, bilinç bulanık. -Uzamış kapiller dolum. - Gözyaşı yok, mukozalar kuru, göz küreleri çökmüş. - Derin ve hızlı nefes. - Taşikardik ve zayıf nabız., -Azalmış idrar çıkışı.
En sık kullanılması önerilen yaş grubu	1 ay ile 5 yaş arası	1 ay ile 3 yaş arası	1 ay ile 5 yaş arası

Hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla da birçok ölçek kullanılmaktadır. En çok kullanılan şiddet ölçeği Ruuska ve Vesikari tarafından hazırlanmış Modifiye Vesikari Skorlaması (MVS)'dır. 20 puan üzerinden yapılan bir değerlendirmeyi içeren bu ölçeğin puanlandırmasında; hastanın günlük kusma atağı ve kaç gündür olduğu, günlük ishal atağı sayısı ve kaç gündür olduğu, hastanın ateşi ve ateşinin niteliği, dehidratasyon yüzdesi ve rehidratasyon ihtiyacının hangi yolla olduğu sorgulanır. <7 puan hafif şiddetli, 7-10 puan orta şiddetli ve 11 puanın üstü ağır şiddetli gastroenterit olarak sınıflandırılır (Tablo 2). Hastalık şiddetini genel hatlarıyla değerlendirip, tedaviyi buna göre yönlendirme açısından önemli bir ölçektir (31).

Tablo 2 Modifiye Vesikari Skorlaması

BULGULAR	PUAN KARŞILIKLARI
İshal Süresi (Gün) 1-4 gün 5 gün 6 ve üstünde gün	1 2 3
Bir Günde Maksimum İshal Sayısı 1-3 4-5 6 ve üstünde	1 2 3
Kusma Süresi (Gün) 1 2 3 ve üzeri	1 2 3
Bir Günde Maksimum Kusma Sayısı 1 2-4 5 ve üzeri	1 2 3
Vücut Sıcaklığı (C) 37,1-38,4 38,5-38,9 39 ve üzeri	1 2 3
Dehidratasyon (%) 1-5 6 ve üzeri	2 3
Tedavi Rehidratasyon Hospitalizasyon	1 2

2.1.5 Laboratuvar Değerlendirmesi

Laboratuvar tetkikleri rutin olarak önerilmez. Serum elektrolit düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri ve bikarbonat değerlendirilmesi normal referans düzeyleri dışında olduğunda anlamlı olabilir. Bu nedenle şiddetli dehidratasyon durumlarında ya da elektrolit imbalansı ile ilgili belirgin şüphe olduğunda laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Nöbet ve aritmiler bu durumlara örnektir (32).

İshal atakları kendini sınırladığında, gastroenteritin etkeninin belirlenmesi öncelikli bir gereklilik değildir. Ancak bazı vakalarda bilinçsiz antibiyotik kullanımını önlemek ve bağırsak mikrobiyomunun bozulmasını önlemek için etkeni öğrenmek faydalı olabilir (33).

Viral gastroenteritlerin etyolojisinin belirlenmesinde rotavirüs ve adenovirüs için sıklıkla testler kullanılmaktadır. Spesifik bakteri testleri olarak; bakteri kültürü ya da hızlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi kullanılabilir. Ancak maliyetli olması ve az sayıda mikroorganizmayı kapsamaması sebebiyle rutin olarak önerilmemektedir. Ancak; toksik görünümde hastalarda, sepsiste, yüksek ateşte(>39 C), dizanteride, immünsüprese hastalarda, 7 günün üzerinde süren bir ishalde ve bakteriyel enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bölgelere seyahat öyküsü olanlarda gastroenterit etyolojisinin tetkiki önerilmektedir (34).

2.1.6 Tedavi

2.1.6.1 Sıvı Yönetimi

Gastroenteritin ana tedavisi sıvı replasmanıdır. WHO, dehidratasyon düzeyine göre 3 farklı sıvı yönetimi planı düzenlemiştir; bunlar plan A, B ve C'dir (35).

A planı; dehidratasyon ve malnütrisyonu önleyerek, çocuklara normalden fazla sıvı verilmesini amaçlar. Bu tedaviye uygun sıvılar yeterli düzeyde tuz ve glukoz miktarını içermelidir. Oral rehidratasyon sıvıları (ORS), tuzlu içecekler, sebze veya tavuk çorbaları bu amaçla kullanılabilir. Asitli içecekler, ticari meyve suları veya herhangi bir şekerli içecek önerilmemektedir. Uygun sıvı replasmanının ana kuralı; her sulu gayta çıkışı sonrası, 2 yaş altında 50-100 ml ve 2 yaşın üstünde 100-200 ml sıvı verilmesidir (35).

B planı; hafif veya orta şiddetli dehidratasyonlarda kullanılması önerilen bir plandır. Bu planda oral rehidratasyon tedavisi önerilir (35). Daha önce yapılan çalışmalarda şiddetli olmayan dehidratasyonlar için ORS ve iv rehidratasyonun başarısı karşılaştırıldı. Yapılan bu karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca ORS alan hastaların hastanede kalma sürelerinin, diğer gruba nazaran 1-2 gün daha

az olduğu gösterildi. ORS daha güvenli ve hızlı tedavi sağlamasının yanında maliyet olarak da iv rehidratasyondan daha uygun olması sebebiyle önerilmektedir (36).

C Planı ise ciddi dehidratasyon, şok veya ORS'nin kontrendike olduğu hastalarda önerilmektedir (35). Bu hastalardan bazılarının özelliklerine; dirençli kusma, ileus, şiddetli batın distansiyonu, bilinç bulanıklığı ya da ORS'ye rağmen derinleşen dehidratasyon durumları örnek verilebilir. Bu plan infantlar için 6 saat, ve daha büyük çocuklar için 3 saatte rehidratasyonu hedefler (35). Bu hedef için kullanılacak doğru sıvı hala net olarak bilinmemektedir. WHO ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Ringer Laktat solüsyonunu önerirken; diğere rehberler için ise doğru sıvı serum fizyolojik olarak değerlendirilmiştir (37).

2.1.6.2 Beslenme Düzenlemesi

Beslenme, gastroenterit tedavisinde en az sıvı tedavisi kadar önemlidir. WHO, beslenmede bozulmayı önlemek için; beslenmeye devam edilmesini önermiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde çok şiddetli bir dehidratasyon yoksa anne sütü alımının devamının gerekliliğı ortaya konmuştur. Daha büyük çocuklarda da yaşına uygun şekilde beslenmeye devam önerilmiştir. Sık ve küçük porsiyonlarla beslenme, gastroenterit ile izlenen hastalarda daha uygundur (35).

Rehidratasyon tedavisi sonrası beslenmeye başlanması, uzun süredir tartışma konusudur. Yapılan kapsamlı bir çalışmada; iv rehidratasyon sonrası erken ve ertelenmiş şekilde beslenmeye başlanması arasından belirgin bir fark görülmemiştir. Bu nedenle, rehidratasyondan sonra tüm çocukların mümkün olduğu kadar erken beslenmeye başlaması gerekmektedir (38).

Belki de beslenme konusundaki en yaygın tartışma alanı, laktoz içermeyen süt formülünün kullanılması olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar laktozsuz süt ile beslenmenin; ishalin azalmasında ve tedavinin başarısındaki artışta küçük bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Daha yakın zamanlı yapılan çalışmalarda ise, ishalin süresinde 12-17 saat arası bir kısalma olduğu saptanmıştır (39).

2.1.6.3 Antidiyaretikler

Uzun süredir ishal miktarı ve süresini azaltabilecek formüller araştırılmaktadır. Birçok farklı alternatif sunulmaktadır ve bunların en sık önerileni probiyotiklerdir (35).

Probiyotiklerle alakalı birçok çalışma yapılsa da bu konudaki en büyük handikap; kullanılan suşların farklılığı ve miktarlarının değişkenliğidir. Yani belli suşlar fayda sağlasa da, bazıları hiç etkili olmayabilir. En sık çalışılan suşlar *Sacharomyces Boulardii*, *Lactobacillus GG (LGG)* ve *Lactobacillus Reuteri*'dir. Bunlarla alakalı yapılan çalışmalarda; plaseboya oranla ishal süresinin 15 ile 24 saat arasında azaldığı gösterilmiştir. Ancak diğer suşların büyük kısmı etkisizdir ya da haklarında yeterli çalışma bulunmamaktadır (40-42).

Smektit, dışkılama sayısını azaltmak için reçete edilen bir kil türüdür. Henüz yeterli miktarda kanıt düzeyine ulaşmasa da bu antidiyaretiğin, ishal süresini 24 saate kadar azaltabildiği görülmüştür (43).

Rasekatodril bir antisekretuar ilaçtır ve birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk yapılan çalışmalarda ishal süresini kısalttığı gösterilmiştir (44). Ancak yapılan son çalışmalarda plasebo ile anlamlı fark izlenmemiştir (45).

Çinko, vücudumuzda birçok metabolik görevi olan bir mineraldir. Çinko eksikliği, özellikle gelişmemiş ülkelerde morbidite ve mortaliteyi artıran ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Yüksek kanıt düzeyine sahip birçok çalışma; çinkonun, ishal süresini ve sonraki 3 ay içinde tekrar geçirme olasılığını azalttığını göstermiştir. Ancak yapılan bu çalışmaların çoğu düşük ve orta gelirli ülkelere gelmektedir. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelere etkinliği hakkında henüz çok az çalışma bulunmaktadır (2).

2.1.6.4 Antiemetikler

Kusma, gastroenteritlerde sık görülen bir semptomdur. Bir kez olabileceği gibi tekrarlayabilir veya dirençli olabilir. Kusma şiddetli değilse, düşük miktarlarda ORS ile kontrolü sağlanabilir. Ancak dirençliyse ORS'den de belirgin fayda görülmez. Böyle hastalarda antiemetik endike olur (2).

Yapılan çalışmalarda; kusmanın ve bu sebepli hastane yatışlarının azalmasında tek etkili antiemetiğin ondansetron olduğu gösterilmiştir. Ancak ondansetronun da ishal miktarını artırabileceği bildirilmiştir (46). Deksametazon, dimenhidrinat, domperidon, granisetron, metoklopramid ve ondansetron yapılan bir çalışmada karşılaştırılmış ve plaseboya üstünlüğü olan tek antiemetiğin ondansetron olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak dirençli kusma ile seyreden çocuklarda, ondansetron önerilmektedir (2).

2.1.6.5 Antibiyotikler

Antibiyotikler tedavide rutin olarak önerilmemektedir. Bunların kullanımına bağlı hemolitik üremik sendrom (HÜS), tekrarlayıcı gastroenteritler ve inatçı ishaller de görülebilmektedir (47). Tek endike olduğu yer; ciddi invaziv hastalık gelişme riski ya da bu hastalıkların komplikasyonlarıdır. Shigella, V.cholerae, Camphylobacter (şiddetli vakalarda), non-tifoidal Salmonella (3 ayın altında hastalar ya da immünsüprese bireylerde) ve Cryptosporidium (immünsüprese bireylerde) enfeksiyonlarında antibiyotik endikedir (48-50). Kinolon ve makrolidler, bu mikroorganizmaların ampirik tedavisinde en iyi seçimdir. Bu konuda ilk tercih olmasına rağmen kinolonların artropati riski unutulmamalıdır (51).

Bakteriyemi ya da sepsis düşünülen vakalarda da kültür sonuçlanana kadar ampirik tedavide ilk tercih, üçüncü kuşak sefalosporinlerdir (26).

2.1.7 Önlem

Hastalığı önlemek için yürütülebilecek en doğru strateji; güvenli içme suyunun yanında, yeterli sanitasyon ve hijyeni sağlamaktır. İkinci en önemli strateji ise Rotavirüs aşısıdır (2). Ulusal aşılama programına bu aşıyı alan Afrika ülkelerinde; Rotavirüs enfeksiyonu oranının %54'ten %20'ye düştüğü görülmüştür (20). Kontrendikasyonu olmayan bütün bebeklere, Rotavirüs aşısı önerilmektedir. Kolera ve tifo aşısı, sadece yüksek riskli toplumlara ve bu toplumların yaşadığı bölgeye seyahat edecek kişilere önerilir (2). ETEC + Shigella aşısı çalışmaları ise devam etmektedir ve etkinliği henüz belirlenmemiştir (52).

2.2 İNTESTİNAL PERMEABİLİTE

İnsan bağırsağı 8-9 metre uzunluğunda olup, vücudumuzla dış dünya arasındaki en büyük bariyeri oluşturur. Sıkıca bağlanmış tek katlı epitel hücreleri, bağırsak mukozasının eksternal yüzünü kaplar ve çevre ile bağlantıyı sağlar. Yaklaşık 200 m² olan bu mukozal ara yüz; vücudun dışından gelen mikroorganizmalar, besinler, atıklar ve diğer materyallerle etkileşim konusunda aktif bir rol oynar (53).

Bağırsakta yer alan hücreler arası sıkı bağlantılar, hücrelerarası antijen trafiğini önemli ölçüde düzenler (54). Bu bağlantılar hem patolojik hem de fizyolojik birçok koşulda; bağırsak epitelinin çeşitli temel işlevlerinde, anahtar rol edinen dinamik yapılardır (55).

Bağırsakta bulunan sıkı bağlantıların, statik ve geçirgen olmayan bir bariyer olduğu düşünülürken 1993 yılında zonula occludens 1 (ZO-1)'in keşfiyle bu paradigma ortadan kalktı (56). ZO-1 bu yapının keşfedilen ilk bileşeniyken şu an bu yapıyı oluşturan okludin(57), kladin(58), bağlantısal adezyon molekülü (JAMs)(59), trisellülin(60) ve angulini(61) de içeren 150'den fazla molekül saptandı. Bu kadar gelişmeye ve yeni edinilen bilgiye rağmen hala hücreler arası sıkı bağlantıların mekanizması tamamıyla anlaşılamadı.

Bağırsak geçirgenliğinin insan sağlığında edindiği rolün anlaşılmasından sonra yapılan en önemli keşiflerden biri zonulin molekülü olmuştur. Zonulin molekülünün bu geçirgenliği sağlayan şu ana kadarki tek fizyolojik molekül olduğu saptanmıştır (62).

2.2.1 Zonulin Mekanizması

Zonulin, haptoglobulin 2'nin (HP-2) öncüsü ve ilk üyesi olan prehaptoglobulin 2'nin, yaklaşık 20 yıl önce saptanan protein ailesinden oluşur (63,64). Haptoglobinler, komplemanla ilişkili bir proteinden (serin proteaz ilişkili mannoz bağlayıcı lektin ya da MASP), daha sonra hücreler arası sıkı bağlantıları düzenleme de dahil olmak üzere yeni görevler kazanır (7).

Zonulin salınımını artırabilen birçok potansiyel bağırsak lümenal uyaranları vardır. Bunlardan; yoğun bakteri maruziyeti (aşırı bakteri artışı) ve glutenin (çölyak

hastalığı sebebi olan bir protein) bu artışı sağlayan en güçlü iki tetikleyici olduğu anlaşılmıştır(65,66). Aynı zamanda bağırsak enfeksiyonlarının bağırsak bariyerinin bozulmasına neden olarak; alerjik, otoimmün ve inflamatuvar birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı görülmüştür (67).

Zonulin salgısının MyD88'e bağımlı olduğu gösterilmiştir(68). MyD88 ise myeloid diferansiyasyon birincil yanıtını sağlayan bir proteindir. Bu bağlantıyı takiben ZO-1 proteininin sıkı bağlantı kompleksinden ayrılmasına sekonder olarak, bağırsak geçirgenliğinde bir artış takip etmektedir (69). Gliadin, MyD88'e bağlanmasıyla aktive olan CXCR3 reseptörü yoluyla zonulin salınımını tetikler. Bağırsak geçirgenliğinde artış ile birlikte bu durum da glütenin zonulin yolu tarafından zararlı bir mikroorganizmanın bileşeni olarak yanlış yorumlanabileceğini düşündürmektedir (70).

Bu bilgiler birlikte ele alındığında; zonulin yolunun aktivasyonunun, zararlı mikroorganizmaları temizleyen bir savunma mekanizmasını temsil edebileceğini, mikrobiyom ekosistemindeki değişikliklere karşı doğuştan geliştirilen bağışıklık tepkisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Özellikle bu tepkinin; ince bağırsağın bakteriyel kolonizasyonuna ve kompozisyonundaki değişikliklere(disbiyozis) karşı olduğu anlaşılmıştır (71).

Bu bulgular, bağırsak mikrobiyom bileşimindeki ve işlevindeki değişikliklerin, bağırsak geçirgenliğinde fonksiyonel değişikliklere neden olmadaki rolüne ilişkin giderek artan kanıtlarla aynı çizgidedir; aynı zamanda bunun ardından artan antijen trafiği ve genetik olarak duyarlı bireylerde kronik inflamatuvar hastalığa yol açan toleransın kırılmasına sebebiyet verir (71) .

Zonulin hemoglobin dolayısıyla gelişen oksidatif doku hasarını engelleyen HP-2 prekürsörüdür. Tek zincir şeklindedir. Bu zincir α ve β olarak iki alt üniteden oluşur (63). Doğrudan ya da proteazla aktifleşen reseptör tip 2(PAR-2) transaktivasyonu ile dolaylı biçimde epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) aktifleştirilebilir. Bu yolla da bağırsak geçirgenliği regülasyonu sağlanır. Zonulin, proteolitik enzimlerle alt birimlerine ayrıldığında çift zincirli hale gelir ve EGFR'ye bağlanma yeteneğini kaybederek inflamatuvar bir biyobelirteç haline gelir (7).

Zonulin ve okludin gibi moleküllerin 45000-65000 Dalton(Da) arasında moleküler boyutlara sahip olduğu saptanmıştır (72,73). Boyutu 5000 Da'dan büyük moleküller immünojeniktir ve dolayısıyla bağışıklık hücrelerini aktifleştirir. Bu nedenle, tek bir bireyde zonulin ve benzeri moleküllerin seviyeleri, dakikalar ile saatler içinde ölçülemeyecek düzeyden üst seviyelere kadar dalgalanır (74,75) .

Bu immünojenik moleküller submukozaya girip dolaşıma girdiğinde, bağışıklık sistemi makrofajları molekülleri alır veya karaciğer kupffer hücreleri tarafından işlenir. Bu doğuştan gelen bağışıklık tepkisi nedeniyle kan dolaşımındaki molekül seviyeleri dalgalıdır ve bu moleküllerin kan dolaşımındaki yarı ömrü 4 dakika ile 4 saat arasında değişmektedir (76). Yapılan bir çalışmada, kan zonulin seviyesindeki bu dalgalanma, sepsisli yoğun bakım hastalarında 6 günlük bir süre boyunca incelenmiştir ve değerlerin günden güne 2-10 kat değiştiği görülmüştür (77).

2.2.2 Zonulin İlişkili Hastalıklar

Bağırsak geçirgenliğin çok sayıda inflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu öğrenilmiştir. Aşırı geçirgen bağırsak sebepli bağırsak submukozasına geçen ve gastrointestinal sistemi uyaran antijenler genetik olarak duyarlı doku ve organlarda moleküler taklit ile bağışıklık cevabının oluşmasına yol açar. Serum zonulin düzeyi böyle hastalıklarda önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (7) .

2.2.2.1 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde gluten içeren tahılların tüketilmesiyle tetiklenen bir otoimmün enteropatidir ve glutenin diyetten çıkarılmasıyla tersine çevrilebilir. Glutenin sindirilmeyen parçaları CXCR3'e bağlanıp zonulini serbest bırakabilmektedir. Çölyak hastalığı, hastalığın gelişimi ve patogenezindeki rolü iyi belgelendiğinden; zonulinin etkisini incelemek için bir model hastalık olarak kullanılmıştır (70). Gluten hem sağlıklı bireylerde hem de çölyak hastası hastalarda zonulin salınımını tetiklese dahi, üretilen zonulin miktarı ve süresi ikinci grupta çok daha yüksektir ve bağırsak geçirgenliğinde önemli bir artışa neden olur (78).

2.2.2.2 Diabetes Mellitus Tip 1

Diabetes Mellitus Tip 1 (DM-1) pankreasın insülin üreten β hücrelerinin yıkımından kaynaklanan otoimmün bir durumdur ve bu hastalığın patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Hem hayvan modellerinde hem de DM-1 hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar, DM-1 gelişiminden önce bağırsak geçirgenliğinde artış olduğunu göstermiştir (79). Pre-diyabetik fazda bakılan zonulin düzeylerinin DM-1 hastalarının %50'sinde daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlginç bir şekilde, DM-1 hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarının yaklaşık %25'inde de serum zonulin artışı görülmüştür (80). Tüm bu veriler ışığında; zonulinin, DM-1 patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

2.2.2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Artan bağırsak geçirgenliğinin, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (81). İnsanlarda, aktif Crohn hastalığı olan hastalarda serum ve dışkı zonulinin yükseldiği ancak ülseratif kolit hastalarında bu durumun görülmediği bulunmuştur (82). Daha yeni bir çalışmada, her iki hastalıkta da zonulin konsantrasyonu sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuş ve serum zonulin konsantrasyonu ile hastalık süresi arasında ters korelasyon gözlenmiştir (83).

2.2.2.4 Multipl Skleroz

Multipl sklerozun (MS) deneysel otoimmün ensefalomyelit fare modelinde, nörolojik semptomların klinik öncesi fazı sırasında zonulin bağımlı bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu gösterilmiş ve bu da zonulinin hastalık gelişiminde bir rol oynadığını ortaya koymuştur (84).

MS'ten etkilenen hastaların hem kan-beyin bariyerinin (KBB) hem de bağırsağının geçirgenliğinde artış gösterdiği rapor edilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir rapor, manyetik rezonans görüntülemeye gösterildiği gibi bozulmuş KBB gösteren MS hastalarında zonulin konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlginç bir şekilde, başlangıçtaki zonulin konsantrasyonları ilerleyici MS'te 1 yıllık hastalık ilerlemesi ile ilişkili bulunmuş ve tekrarlayan, düzelen MS'teki KBB bozulmasını yakından yansıttığı düşünülmüştür

(85). Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda bağırsak disbiyozunda hem bağırsak bariyerinin hem de KBB'nin parçalanmasından zonulinin sorumlu olabileceği sonucuna varılmış ve böylece bağırsak-beyin ekseninin MS'teki nöroinflamasyonu nasıl modüle ettiğini açıklanmıştır.

2.2.2.5 Obezite

Yüksek kolesterol, tip 2 diyabet (DM-2), koroner kalp hastalığı, yüksek tansiyon ve felç dahil olmak üzere obezite ve komplikasyonlarının kronik inflamasyonla ilişkili olduğu ve sıklıkla zonulin yolunun değişmesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (86). Yapılan çalışmaların birçoğunda; yüksek serum zonulin düzeylerinin obez olmayanlara göre obezlerde arttığı saptanmıştır (87). Toplam bakteri ile serum zonulin düzeyleri arasında bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar vardır; bu da bağırsak mikrobiyotasının artan zonulin düzeylerine neden olabileceğini düşündürmektedir ve bunu takip eden obezitede, endotoksine karşı anormal bağırsak geçirgenliği ve sonuç olarak mikro inflamasyon bildirilmiştir (86) .

2.2.2.6 İrritabl Bağırsak Sendromu

Bağırsak geçirgenliğinin artması aynı zamanda irritable bağırsak sendromunun (İBS) patogeneziyle de ilişkilendirilmiştir (88). Spesifik olarak ishale ilişkili İBS hastalarında serum zonulin seviyelerinde artış ve proteazla aktifleşen reseptör 2 (PAR-2)'nin tutulumu görülmüştür (89,90).

2.2.2.7 Kanser

Literatürde antijen trafiğinin aynı zamanda çeşitli kanserlerin başlangıcına yol açan bağışıklık bileşenine de dahil olabileceğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Epitelyal ve endotelyal geçirgenliğin bir biyobelirteci olarak zonulinin kanserle ilişkilendirildiği durumlar rapor edilmektedir. Glioma ve hepatosellüler karsinom bu geçirgenliğin artışı gösterilerek, zonulin artışı ile en sık ilişkilendirilen kanserlerdendir (91,92).

2.2.2.8 Nöroinflamatuvar Hastalıklar

Bağırsak bariyer fonksiyonu kaybı (okludin ve zonuline serum IgG/IgA/IgM yanıtları ve aktomiyosine karşı IgA yanıtları ile değerlendirilir) ardından

mikrobiyotadan türetilmiş moleküllerin serum seviyelerinde artış izlenmiştir ve nöroinflamasyona yol açan bağışıklık sisteminin aktivasyonu (artmış sitokin üretimi); kronik yorgunluk sendromu, otizm spektrum bozukluğu, majör depresif bozukluklar ve şizofreni dahil olmak üzere birçok nöroimmün bozuklukta tanımlanmıştır (93).



3- GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyon İlkeleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş olup T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31/07/2023 tarihinde gerçekleştirilen toplantısında 109 numaralı karar (Sayı: E-48670771-514.99-221095528) ile uygun bulundu. Çalışma öncesinde detaylı onam formları hazırlanarak çalışmaya dahil olabilecek çocuklara ve yasal temsilcilerine bilgi verilip, dahil olmak isteyenlerden onam alındı.

Mevcut araştırma, pediatrik yaş grubundaki hastaların akut gastroenterit şiddeti ile serum zonulin düzeyinin korelasyonunu sorgulayarak, hastalığın erken döneminde serum zonulin düzeyinin prognoz açısından prediktifliğini değerlendirmeyi amaçlayan prospektif, kesitsel ve kontrollü bir çalışmadır.

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve bilinen başka bir tanılı hastalığı olmayan akut gastroenterit tanılı 1 ay-18 yaş arası çocuk hastalar ve kontrol grubu için 1 ay-18 yaş aralığındaki sağlıklı yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmayan çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya planlandığı üzere hasta gönüllü sayısı 110, sağlıklı kontrol grubu gönüllü sayısı 55 toplamda 165 çocuk dahil edildi. Çalışma prospektif olup, 7 Ağustos 2023 – 7 Kasım 2023 tarihleri arasında yapıldı.

1 ayın altındaki ve 18 yaşın üstündeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastadan rutin hemogram ve biyokimya tetkiklerine ilaveten 1 biyokimya tüpüne alınan kan 2000-3000 rpm'de 20 dk olacak şekilde santrifüje edildi, 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra hematoloji laboratuvarında yer alan -80 derecedeki derin dondurucuda saklandı. Serum zonulin, Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti'de çalışıldı ve sonuçlar kayıt altına alındı.

Çalışma Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

- Aile onamı olması
- Ek kronik hastalığı olmaması
- 1 aydan büyük olması

- 18 yaşından küçük olması

Çalışma Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Aile onamı olmaması
- Kronik hastalığı olması
- 1 aydan küçük olması
- 18 yaşından büyük olması

Kontrol Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

- Aile onamı olması
- 1 aydan büyük olması
- 18 yaşından küçük olması
- Sağlam çocuk polikliniği veya çocuk polikliniklerine tarama veya spora başlama raporu için başvuru
- Ek hastalığı olmaması

Kontrol Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Aile onamı olmaması
- 1 aydan küçük olması
- 18 yaşından büyük olması
- Kronik hastalığı olması
- Akut gastroenterit semptomlarına sahip olması

İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı. İstatistiksel analizlerde tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov Simirnov Testi” ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma

ile normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (en küçük değer/minimum - en büyük değer/maksimum) ile ifade edilirken, kategorik veriler sayı (%) kullanılarak tanımlandı. Gruplar arasında kategorik veriler beklenen değer kuralına uygun olarak Pearson ki-kare veya Fisher'in Kesin Testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılması “Bağımsız gruplarda T Testi (Student’s T testi)” ile ikiden fazla grupların karşılaştırılması ise “Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup karşılaştırması “Mann-Whitney U Testi” ile ikiden fazla grup karşılaştırması “Kruskal Wallis testi” ile yapıldı. İki grup arasında fark bulunduğunda ise farkı yaratan grubu/grupları belirlemek için “Bonferroni düzeltmesi” uygulanarak Mann-Whitney U Testi yapıldı.

Zonulin değerlerinin diğer sürekli değişkenler ile doğrusal ilişkisinin varlığı non parametrik bir test olan Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Elde edilen korelasyon katsayısı (r)’nın değerine göre ilişkinin gücü $r=0,00-0,24$ ise “zayıf”, $r=0,25-0,49$ ise “orta”, $r=0,50-0,74$ ise güçlü ve $r=0,75-1,00$ ise çok güçlü olarak kabul edildi. İlişkinin yönü r değerinin işaretini “pozitif” ise bir değişken artarken diğeri de artış gösteriyor ve “negatif” ise biri artarken diğeri azalıyor olarak yorumlandı. Bu istatistiksel karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Zonulin değerinin gastroenterit tanısını öngörmede tanısal karar vericilik özellikleri (ayrıt edicilik gücü) ROC (Receiver Operating Characteristic Curve: Alıcı işletim karakteristik eğrisi) analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın (Area Under the Curve: AUC) değerlendirilmesinde $p<0,05$ ise testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bir kesim noktasının (cut off değeri) bulunduğu şeklinde yorumlandı.

4- BULGULAR

4.1- HASTA GRUBUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ

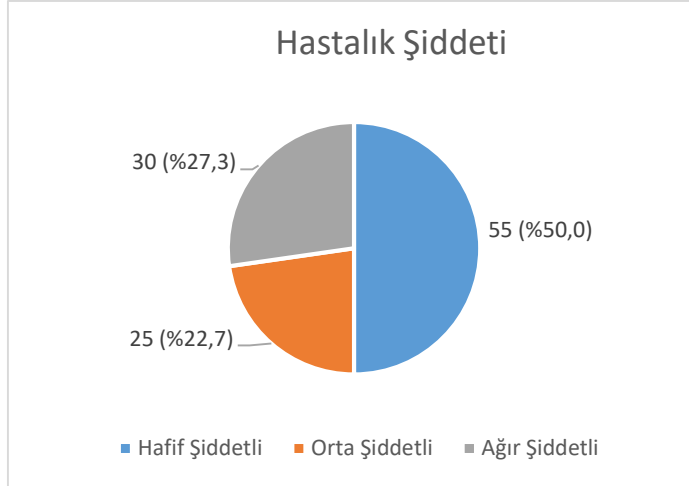
Çalışmaya dâhil edilen akut gastroenterit tanılı 110 hastanın yaş ortalaması $8,0 \pm 5,0$ yıldır. Hastaların 57'si (%51,8) erkek ve 53'ü (%48,2) kızdır. Yaş grupları açısından %26,4'ünün 1-3 yaş, %19'unun 4-6 yaş ve %33,6'sının 7-12 yaş aralığında olduğu belirlendi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 3'te sunuldu.

Tablo 3- Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler		Hasta Grubu (n:110)
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS*		8,0 $\pm$ 5,0
ortan(min-maks)**		8,0 (1,0-17,0)
Kategorik değişkenler		n (%)
Yaş grubu (yıl)	1-3	29 (26,4)
	4-6	19 (17,3)
	7-12	37 (33,6)
	13-17	25 (22,7)
Cinsiyet	Erkek	57 (51,8)
	Kız	53 (48,2)

*ortalama $\pm$ standart sapma ; ** ortanca (minimum-maksimum)

Fizik muayenede 28 (%25,5) hastada ateş olduğu tespit edildi. IV rehidratasyon tedavisi ihtiyacı olan hasta sayısı 50 (%45,5) olarak belirlendi (Tablo 4). Hastalık şiddeti değerlendirmek için yapılan Modifiye Vesikari Skorlaması'nda hastaların skor ortalamasının $7,3 \pm 3,5$ ve skor ortancasının 6,5 (min:3-maks:19) olduğu saptandı. Aldıkları skor puanına göre hastaların %50,0'sinde hafif, %22,7'sinde orta ve %27,3'ünde ağır şiddette gastroenterit vardı (Şekil 1) (Tablo 4).



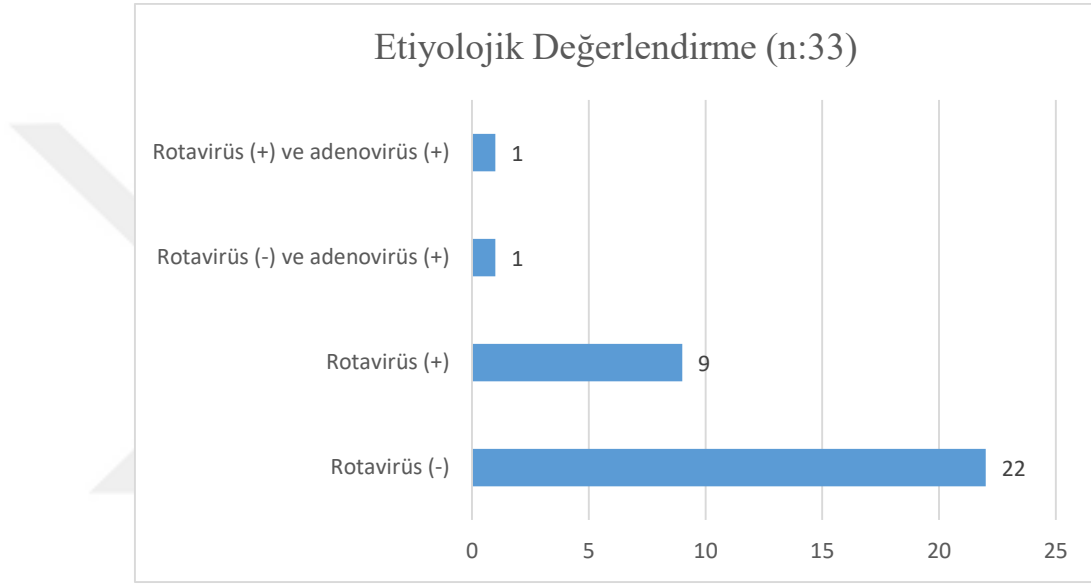
Şekil 1- Modifiye Vesikari skorlamasına göre hastalık şiddeti (n:110)

Yapılan değerlendirmede hastaların 77 (%70,0)’sinde gaita mikroskopisine ait herhangi bir verisinin olmadığı belirlendi. Geri kalan 33 (%30,0) hastanın 22 (%66,7)’sinde gaita mikroskopisinin “doğal” olduğu, 7 (%21,2) hastada “lökosit pozitif (+)” ve 4 (%12,1) hastada ise “lökosit (+) ve Eritrosit (+)” olduğu saptandı. Gastroenterit etiyolojisi hastaların %70’inde belirsizdi. Etiyolojik değerlendirme yapılan 33 (%30,0) hastanın 22’si (%66,7) “rotavirüs negatif (-)”, 9’u (%27,3) “rotavirüs(+)”, 1 (%3,0) hasta “rotavirüs(-) ve adenovirüs (+)” , 1 (%3,0) hasta ise “rotavirüs(+) ve adenovirüs (+)” olarak tanımlandı (Şekil 2) (Tablo 4).

Tablo 4-Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımları

Değişkenler		n (%)
Hastalık şiddeti (n:110)	0	55 (50,0)
	Orta	25 (22,7)
	Ağır	30 (27,3)
Ateş varlığı (n:110)	Var	28 (25,5)
	Yok	82 (74,5)
IV rehidratasyon ihtiyacı (n:110)	Var	50 (45,5)
	Yok	60 (54,5)
Gaita mikroskopisi (n:33)	Doğal	22 (66,7)
	Lökosit (+)	7 (21,2)

	Lökosit (+) ve Eritrosit(+)	4 (12,1)
Etiyoloji (n:33)	Rotavirüs (-)	22 (66,7)
	Rotavirüs (+)	9 (27,3)
	Rotavirüs (-) ve adenovirüs (+)	1 (3,0)
	Rotavirüs (+) ve adenovirüs (+)	1 (3,0)



Şekil 2- Hastaların gastroenterit etiyolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı (n:33)

Hastalardan alınan kanlardan elde edilen laboratuvar sonuçlarının ve serum inflamatuvar belirteçlerinin ortalama ve ortanca verileri Tablo 5’te sunuldu.

Tablo 5- Hastaların laboratuvar değerleri (n:110)

Değişkenler	ortalama $\pm$ SS*	Ortanca (minimum-maksimum)
WBC (White blood cell) (/uL)	11.668,5 $\pm$ 4.786,8	10395 (4550-26330)
ANC (absolute neutrophil count) (/uL)	8540,6 $\pm$ 4717,3	7170 (490-23680)
ALC (absolute lymphocyte count) (/uL)	2308,7 $\pm$ 1766,1	1865 (490-13860)
AMC (absolute monocyte count) (/uL)	725,4 $\pm$ 517,8	645 (110-4800)
HGB (hemoglobin) (g/L)	12,5 $\pm$ 1,5	12,35(8,6-17,2)
PLT (platelet) (/uL)x10 ³	321,4 $\pm$ 85,0	313,5 (160-607)
Glukoz (mg/dl)	98,3 $\pm$ 22,5	96 (47-201)
Üre (mg/dl)	28,4 $\pm$ 9,2	29 (8-53)
Kreatinin (mg/dl)	0,5 $\pm$ 0,2	0,49(0,19-0,98)
AST (Aspartat Transaminaz) (U/L)	29,4 $\pm$ 9,5	29 (12-55)
ALT (Alanin Aminotransferaz) (U/L)	16,5 $\pm$ 7,6	15 (6-64)
Sodyum (mmol/L)	138,3 $\pm$ 3,1	138 (128-144)
Potasyum (mmol/L)	4,5 $\pm$ 0,5	4,46 (2,97-5,88)
Ürik Asit (mg/dl)	4,8 $\pm$ 1,8	4,2 (1,2-11)

CRP (ng/ml)	12,9±21,2	2,55 (0,1-89,6)
Zonulin (ng/ml)	23,3±38,8	10,58 (0,18-288,3)
NLR**	6,2±6,6	3,6 (0,1-38,8)
PLR**	199,3±130,6	165,4 (31,8-648,0)
LMR**	3,7±3,5	2,9 (0,3-32,6)
NPR**	0,027±0,014	0,023 (0,002-0,066)
SII**	2049,8±2401,9	1109,9 (45,9-15062,0)

*ortalama±standart sapma; **NLR: ANC / ALC; PLR: PLT / ALC; LMR: ALC / AMC; NPR: ANC / PLT; SII: PLT X ANC / ALC

4.2- HASTA GRUBUNUN HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalık şiddetine göre çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 6’da sunuldu. Gastroenterit şiddeti hafif olarak değerlendirilen 55 çocuğun yaş ortalaması 8,8±5,1 yıl iken, ağır şiddette gastroenterit olan çocukların (n:30) ise yaş ortalaması 6,5±4,4 yıldır ve daha küçüktü. Ancak üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (P=0,118).

Ağır şiddette olanların %50,0’si 1-6 yaş grubundayken, hafif ve orta şiddette (n:25) olanlarda 1-6 yaş arasında olanların sıklığı (sırasıyla %40 ve %44) kısmen daha düşüktü. Ancak yaş grupları açısından üç grup arasında fark yoktu (p=0,394).

Benzer şekilde cinsiyetlerin dağılımları da hastalık şiddeti gruplarında istatistiksel olarak farklı değildi (p=0,604).

Tablo 6- Hastalık şiddetine göre çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Hafif Şiddet (n:55)	Orta Şiddet (n:25)	Ağır Şiddet (n:30)	P
Yaş (yıl), ort±SS*		8,8±5,1	8,4±5,3	6,5±4,4	0,118**
Kategorik değişkenler		n (%)			
Yaş grubu (yıl)	1-6	22 (40,0)	11 (44,0)	15 (50,0)	0,394***
	7-12	17 (30,9)	8 (32,0)	12 (40,0)	
	13-17	16 (29,1)	6 (24,0)	3 (10,0)	
Cinsiyet	Erkek	28 (50,9)	15 (60,0)	14 (46,7)	0,604***
	Kız	27 (49,1)	10 (40,0)	16 (53,3)	

*Ortalama ±standart sapma; ** Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA); ***Pearson Ki kare testi

Hastalık şiddetine göre çocukların hemogram ve biyokimya laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7’te sunuldu. Hafif şiddetli gastroenterit olan çocuklarda WBC ortanca değeri 11.380 (4550-25640) hücre /uL iken, orta ve ağır şiddette olanlarda WBC ortancası sırasıyla 9.020 (6.020-16.060) ve 8.930 (4.630-26.330)hücre /uL olarak saptandı. Hafif şiddette olanlarda WBC ortancası istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde ($p=0,054$) yüksekti (Şekil 3). Bununla birlikte diğer hemogram (CBC) değerlerinde üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Biyokimyasal parametrelerden sodyum değeri ortancası ağır şiddette olan hastalarda 136,5 (128-142) mmol/L iken, hafif şiddette olanlarda 139 (135-144) mmol/L ve orta şiddette olanlarda 138 (132-144) mmol/L olarak belirlendi. Yapılan karşılaştırmalarda üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını belirlemek için, iki grup arasında yapılan ileri analizlerde ağır şiddette olanların sodyum değerinin hafif şiddette olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Ancak diğer ikili grupların (hafif-orta ve orta-ağır) karşılaştırmasında farklılık anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 4).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan zonulin değerleri ortancası, hafif şiddetli hastalık olan grupta 10,91 (4,96-136,27) ng/ml, orta şiddetli grupta 10,20 (0,43-288,30) ng/ml ve ağır şiddetli grupta 10,43 (0,18-152,23) ng/ml idi. İstatistiksel karşılaştırmada üç grup arasında zonulin değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,632$) (Şekil 5). Diğer biyokimyasal parametrelerde de gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

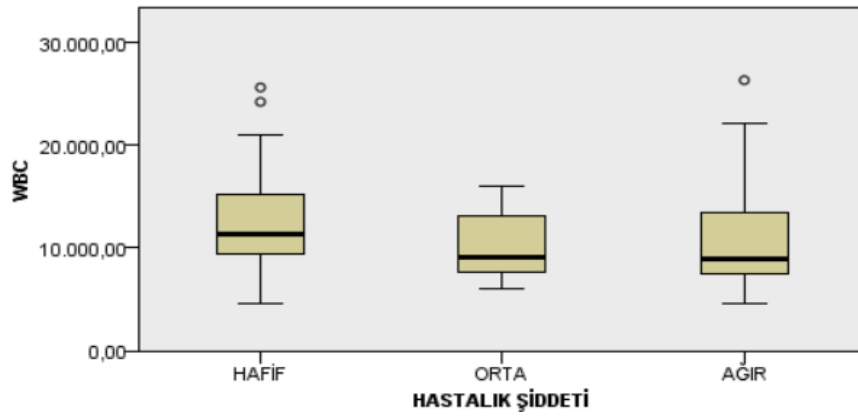
Serum inflamatuvar belirteçleri olarak kabul edilen NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı), PLR (Trombosit-Lenfosit Oran), LMR (Lenfosit- Monosit Oranı); NPR (Nötrofil- Trombosit Oranı), SII (Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi) oranlarının ortanca değerleri açısından hastalık şiddeti gruplarında istatistiksel anlamlı farklılığının olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7- Hastalık şiddetine göre çocukların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

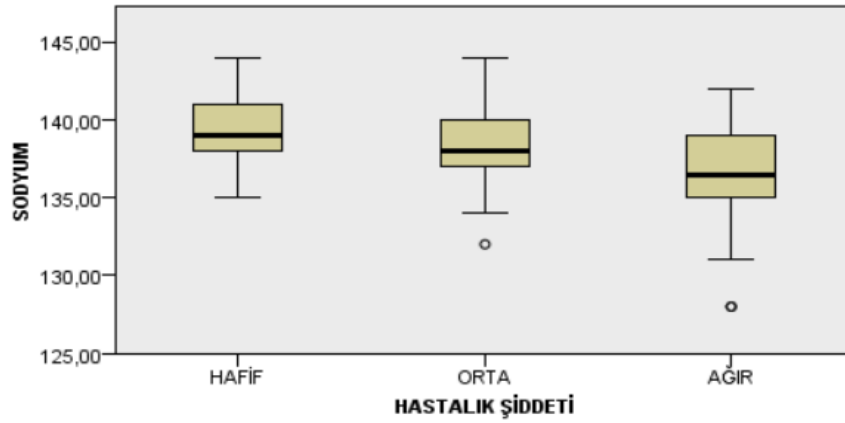
Değişkenler	Hafif Şiddetli (n:55) (a) Ortanca (min-maks)	Orta Şiddetli (n:25) (b) Ortanca (min-maks)	Ağır Şiddetli (n:30) (c) Ortanca (min-maks)	P
WBC (/uL)	11.380 (4550-25640)	9.020 (6.020-16.060)	8930 (4.630-26.330)	0,054*
ANC (/uL)	8.180 (490-23.680)	6210 (2360-12380)	6620 (1950-20.030)	0,133*
ALC (/uL)	1870 (20-6360)	2010 (500-6290)	1760 (490-13860)	0,463*
AMC (/uL)	650 (110-4800)	600 (280-1220)	660(300-2330)	0,689*
HGB (g/L)	12,3 (8,6-17,2)	12,9 (9 -15,5)	12,2 (8,8-15,2)	0,165*
PLT ($10^3/uL$); ort $\pm$ SS ^β	321 $\pm$ 71	314 $\pm$ 79	329 $\pm$ 112	0,818**
Glukoz (mg/dl)	96 (68-180)	97 (48-136)	94 (47-201)	0,638*
Üre (mg/dl); ort $\pm$ SS ^β	27,7 $\pm$ 7,8	27,2 $\pm$ 8,7	30,7 $\pm$ 11,6	0,260**
Kreatinin (mg/dl)	0,50 (0,21-0,98)	0,52(0,19-0,85)	0,43(0,24-0,86)	0,405*
AST (U/L)	27 (12-47)	29 (12-53)	29,5 (16-55)	0,103*
ALT (U/L)	14 (6-64)	16 (7-36)	17(8-28)	0,076*

Sodyum (mmol/L)	139 (135-144)	138 (132-144)	136,5 (128-142)	<0,001* a-b> 0,05*** b-c> 0,05*** a-c <0,001***[A2]
Potasyum (mmol/L)	4,5 (3,7-5,9)	4,4 (2,9-5,8)	4,4 (3,4-5,4)	0,249*
Ürik Asit (mg/dl)	4,2 (1,2-7,6)	4,8 (1,5-7,5)	4,6 (2-11)	0,393*
CRP (ng/ml)	2,1 (0,2-67,9)	2,0 (0,1-41,4)	3,7 (0,1-89,6)	0,549*
Zonulin (ng/ml)	10,91 (4,96-136,27)	10,20 (0,43-288,30)	10,43 (0,18-152,23)	0,632*
NLR	4,42 (0,16-38,82)	3,68 (0,44-23,60)	3,32(0,41-25,57)	0,655*
PLR	163,5(50,3-636,0)	147,4 (46,0-648,0)	182,2 (31,8-569,3)	0,504*
LMR	3,25 (0,36-32,64)	2,92 (0,83-11,32)	2,90 (0,81-7,15)	0,343*
NPR	24,5 (1,6-66,3)	23,8 (5,4-58,7)	21,0 (6,6-64,6)	0,184*
SII	1312,8 (45,9-15062,0)	989,5 (128,8-7646,4)	1038,5 (119,2-10928,9)	0,587*

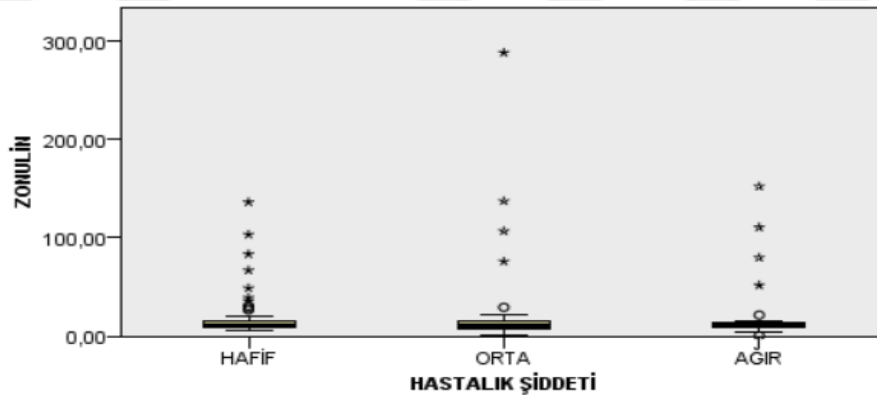
NLR: ANC / ALC; PLR: PLT / ALC; LMR: ALC / AMC; NPR: ANC / PLT; SII: PLT X ANC / ALC; ^β Ortalama ±standart sapma; *Kruskall Wallis Testi; **Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA);***Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi



Şekil 3- Hastalık şiddetine göre WBC değerlerinin dağılımı



Şekil 4- Hastalık şiddetine göre kandaki sodyum (Na) değerlerinin dağılımı



Şekil 5- Hastalık şiddetine göre kandaki Zonulin değerlerinin dağılımı

Hastalık şiddetine göre çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de sunuldu. Hafif şiddette hastalığı olanların sadece %5,5’inde ateş varken, orta şiddette hasta olanların %44’ünde ve ağır şiddette olanların %46,7’sinde ateş olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Hastalardan gaita değerlendirilmesi yapılabilen 33’ünün gaita mikroskop sonuçları karşılaştırıldığında ağır şiddette hastalık olanların 13’ünde (%72,2) “doğal”, 1’inde (%5,6) lökosit (+) ve 4’ünde (%22,2) “lökosit(+) ve eritrosit(+)” olduğu belirlendi. Hafif ve orta şiddette hastalık olanlarda ise “lökosit(+) ve eritrosit(+)” hiç hasta yoktu (%0,0) ve gruplar arasındaki fark istatistiksel düzeyde anlamlıydı ($p=0,022$). Etiyolojik değerlendirmede ağır şiddette olan hastaların 9’unda (%52,9) rotavirüs (-), 7’sinde (%41,2) Rotavirüs (+) ve 1 hastada (%5,9) hem rotavirüs (+) ve hem de adenovirüs (+) bulundu. Bununla birlikte hastalık şiddeti

gruplarında etiyolojik sonuçların dağılımları açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,308) (Tablo 8).

Tablo 8-Hastalık şiddetine göre çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Hafif Şiddetli (n:55) n (%)	Orta Şiddetli (n:25) n (%)	Ağır Şiddetli (n:30) n (%)	P
Ateş varlığı (n:110)	Yok	52 (94,5)	14 (56,0)	16 (53,3)	<0,001
	Var	3 (5,5)	11 (44,0)	14 (46,7)	
IV rehidrasyon ihtiyacı(n:110)	Yok	55 (100,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	<0,001
	Var	0 (0,0)	20 (80,0)	30 (100,0)	
Gaita mikroskopisi (n:33)	Doğal	5 (83,3)	4 (44,4)	13 (72,2)	0,022
	Lökosit (+)	1 (16,7)	5 (55,6)	1 (5,6)	
	Lökosit (+) ve Eritrosit(+)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (22,2)	
Etiyolojik Değerlendirme (n:33)	Rotavirüs (-)	6 (85,7)	7 (77,8)	9 (52,9)	0,308
	Rotavirüs (+)	1 (14,3)	1 (11,1)	7 (41,2)	
	Rotavirüs(-) ve adenovirüs (+)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
	Rotavirüs(+) ve adenovirüs (+)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	

4.3- HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 9'da karşılaştırıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $8,1 \pm 4,9$ yılı, %43,6'sı 1-6 yaş ve %34,5'i 7-12 yaş aralığındaydı ve %47,3'ü erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması, yaş gruplarının dağılımı ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0,930$ $p=0,989$ ve $p=0,582$).

Tablo 9- Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta (n:110) n (%)	Kontrol (n:55) n (%)	p
Yaş (yıl); ort $\pm$ SS ^β		8,0 $\pm$ 5,0	8,1 $\pm$ 4,9	0,930*
Yaş grubu (yıl)	1-6	48 (43,6)	24 (43,6)	0,989**
	7-12	37 (33,6)	19 (34,5)	
	13-17	25 (22,7)	12 (21,8)	
Cinsiyet	Erkek	57 (51,8)	26 (47,3)	0,582**
	Kız	53 (48,2)	29 (52,7)	

^β Ortalama $\pm$ standart sapma; *Bağımsız gruplarda T testi; **Pearson ki kare testi

Hemogram ve kan biyokimyası açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 10'da sunuldu.

WBC ortalanca değeri hasta grubunda 10.395(4550-26330)/uL, kontrol grubunda ise 8910 (4920 -15050) /uL olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı($p=0,003$) (Şekil 6). ANC ortalanca değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı ve hasta grubunun ortalanca değeri [7170 (4550-26330)] kontrol grubu ortancasından [4650 (1180 -10820)] anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 7). Benzer şekilde AMC ortalanca değeri hasta grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,009$). Fakat ALC

ortanca değerinin kontrol grubunda [3200 (1050-6640)] hastaların ortanca değeri [1865 (490-13860)] anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$)(Şekil 8).

Biyokimyasal parametrelerden glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, potasyum, ürik asit ve CRP ortanca değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$) (Şekil 9-11).

Bununla birlikte zonulin ortanca değeri hasta grubunda 10,58 (0,18-288,3) ng/ml ve kontrol grubunda 10,96 (2,74 -51,43) ng/ml olarak belirlendi (Şekil 13). İki grup arasında zonulin değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,477$).

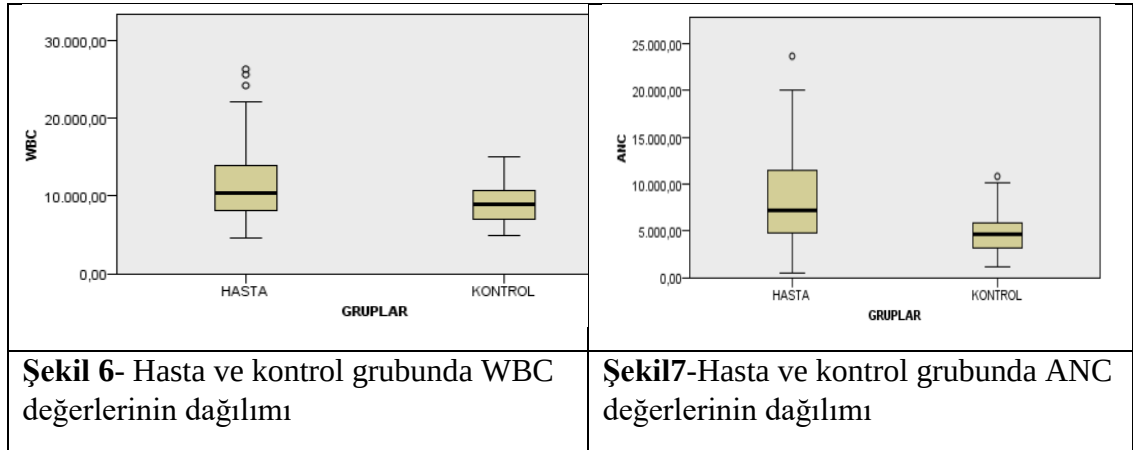
Serum inflamatuvar belirteçlerinden NLR, PLR, NPR ve SII oranları ortanca değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek iken, LMR ortanca değerinin kontrol grubunda yer alan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$) (Şekil 12) (Tablo 10) .

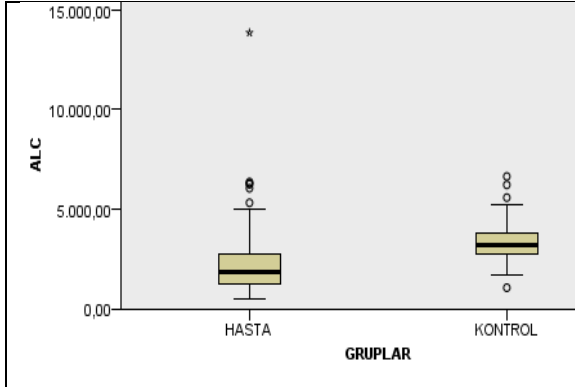
Tablo 10- Hasta ve kontrol gruplarının hemogram ve kan biyokimyası açısından iki grubun karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n:110) Ortanca(min-maks)	Kontrol (n:55) Ortanca(min-maks)	P
WBC (/uL)	10.395(4550-26330)	8910 (4920 -15050)	0,003*
ANC (/uL)	7170(490-23680)	4650 (1180 -10820)	<0,001*
ALC (/µL)	1865 (490-13860)	3200 (1050-6640)	<0,001*
AMC (/µL)	645 (110-4800)	560 (250-1360)	0,009*
HGB (g/L)	12,35 (8,6-17,2)	12,4 (8,4 -14,2)	0,819*
PLT ort $\pm$ SS ^β (10 ³ /uL)	321,4 $\pm$ 85	342,8 $\pm$ 93,8	0,144**
Glukoz (mg/dl)	96 (47-201)	89 (67 -124)	<0,001*
Üre (mg/dl) ^β	28,4 $\pm$ 9,2	22,6 $\pm$ 6,8	<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,49(0,19-0,98)	0,39 (0,19 -0,74)	0,002*

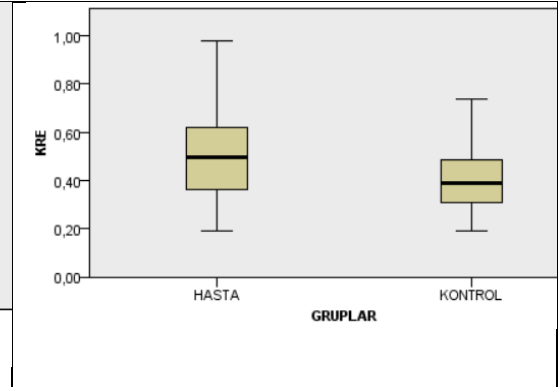
AST (U/L)	29 (12-55)	25 (8 -44)	0,041*
ALT (U/L)	15 (6-64)	19 (5 -44)	0,009*
Sodyum (mmol/L)	138 (128-144)	139 (136 -143)	0,073*
Potasyum (mmol/L)	4,46 (2,97-5,88)	4,3 (2,66 -5,48)	0,028*
Ürik Asit (mg/dl)	4,2 (1,2-11)	2,6 (0,1 -5,8)	<0,001*
CRP (ng/ml)	2,55 (0,1-89,6)	1 (0,1 -18)	<0,001*
Zonulin (ng/ml)	10,58 (0,18-288,3)	10,96 (2,74 -51,43)	0,477*
NLR	3,64 (0,16-38,82)	1,31(0,34-3,78)	<0,001*
PLR	165,5 (31,9-648)	115,0 (35,0-281,7)	<0,001*
LMR	2,9 (0,4-32,6)	6,1 (2,3-20,1)	<0,001*
NPR	23,9 (1,6-66,4)	13,1 (5,6-40,2)	<0,001*
SII	1109,9 (45,9-15062,0)	536,1 (57,1-1777,6)	<0,001*

^βOrtalama ±standart sapma; *Mann Whitney U testi; **Bağımsız gruplarda T testi

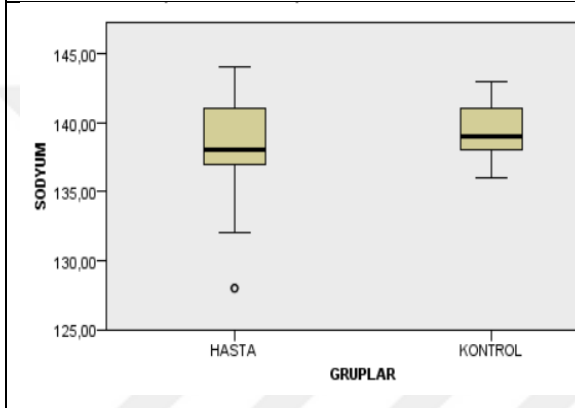




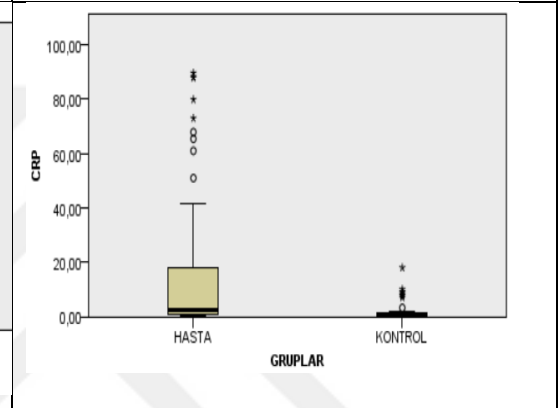
Şekil 8-Hasta ve kontrol grubunda ALC değerlerinin dağılımı



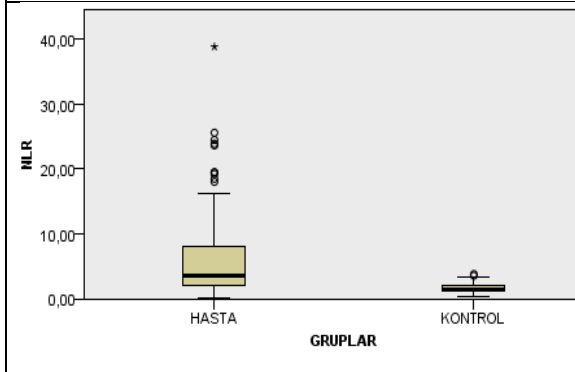
Şekil 9-Hasta ve kontrol grubunda kreatinin değerlerinin dağılımı



Şekil 10-Hasta ve kontrol grubunda sodyum değerlerinin dağılımı



Şekil 11-Hasta ve kontrol grubunda CRP değerlerinin dağılımı



Şekil 12-Hasta ve kontrol grubunda NLR değerlerinin dağılımı



Şekil 13-Hasta ve kontrol grubunda zonulin değerlerinin dağılımı

4.4- ZONULİN DEĞERLERİNİN DİĞER ÖLÇÜMSSEL PARAMETRELERLE KORELASYONU

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki çocukların zonulin değerleri ile yaş, hemogram ve biyokimyasal değerlerinin arasındaki korelasyonel ilişkisi Tablo 11’de gösterildi. Hasta grubundaki çocuklarda zonulin ile ANC değerleri arasında negatif yönde zayıf kuvvette, istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi [r (korelasyon katsayısı)= -0,203 ve $p=0,033$] (Şekil 14). Zonulin ile ALC değerleri arasında ise pozitif yönde zayıf kuvvette, istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki vardı ($r= 0,223$ ve $p=0,019$) (Şekil 15). Zonulin ve glukoz değerleri arasında ise negatif yönde orta kuvvette ve çok anlamlı düzeyde ilişki olduğu belirlendi($r=-0,253$ ve $p=0,008$) (Şekil 16). Yine zonulin ile kreatinin değerleri arasında negatif yönde zayıf kuvvette, istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki vardı ($r=-0,195$ ve $p=0,041$)(Şekil 17). Yani zonulin arttıkça ANC, glukoz ve kreatinin değerleri düşüyor ve ALC değeri artıyordu. Tam tersi ANC, glukoz ve kreatinin arttıkça veya ALC azaldıkça zonulin değeri de düşüyordu.

İnflamatuvar parametrelerden kabul edilen NLR, PLR ve SII oranları ile zonulin arasında da negatif yönde istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r= -0,274$ ve $p=0,004$; $r= -0,243$ ve $p= 0,010$; $r= -0,260$ ve $p=0,006$) (Şekil 18-19-21). Zonulin ile LMR arasında ise zayıf kuvvete ve istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde ilişki olduğu belirlendi ($r=0,186$ ve

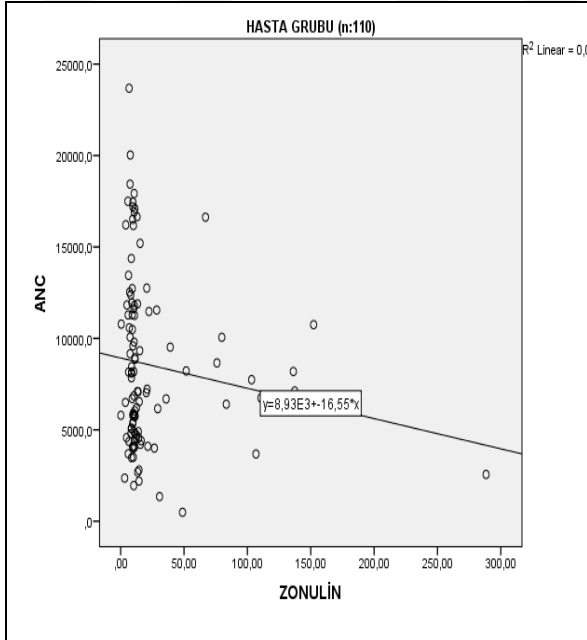
p=0,051) (Şekil 20). Diğer ölçümsel parametrelerle zonulin arasında ise istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11- Hasta ve kontrol grubunda zonulin ile diğer ölçümsel değerlerin korelasyonu

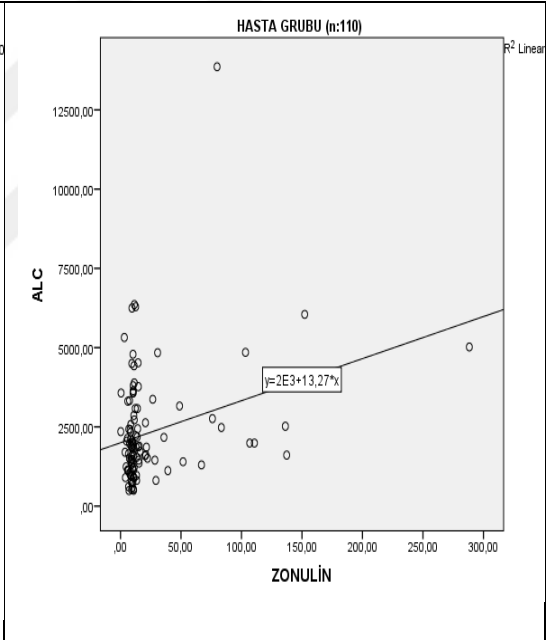
Değişkenler	Hasta Grubu (n:110) ZONULİN (ng/ml)		Kontrol Grubu (n:55) ZONULİN (ng/ml)	
	r*	p**	r	p**
Yaş (yıl)	-0,135	0,159	0,017	0,902
WBC (/uL)	-0,12	0,213	-0,211	0,122
ANC(/uL)	-0,203	0,033	-0,206	0,13
ALC (/µL)	0,223	0,019	-0,046	0,738
AMC (/µL)	0,055	0,566	-0,280	0,058
HGB (g/L)	-0,159	0,097	0,068	0,621
PLT (10 ³ /uL)	-0,019	0,846	-0,150	0,275
Glukoz (mg/dl)	-0,253	0,008	0,146	0,287
Üre (mg/dl)	-0,079	0,413	-0,047	0,735
Kreatinin (mg/dl)	-0,195	0,041	0,041	0,768
AST (U/L)	0,095	0,323	-0,176	0,197
ALT (U/L)	0,092	0,338	-0,129	0,347
Sodyum (mmol/L)	-0,014	0,886	0,252	0,063
Potasyum (mmol/L)	0,084	0,382	0,242	0,075
Ürik Asit (mg/dl)	-0,032	0,742	-0,098	0,476
CRP (ng/ml)	-0,068	0,480	0,164	0,231

NLR	-0,274	0,004	-0,208	0,127
PLR	-0,243	0,010	-0,103	0,456
LMR	0,186	<u>0,051</u>	0,218	0,109
NPR	-0,248	0,009	-0,152	0,268
SII	-0,260	0,006	-0,190	0,164
Modifiye Vesikari Skoru	-0,114	0,236	-	-

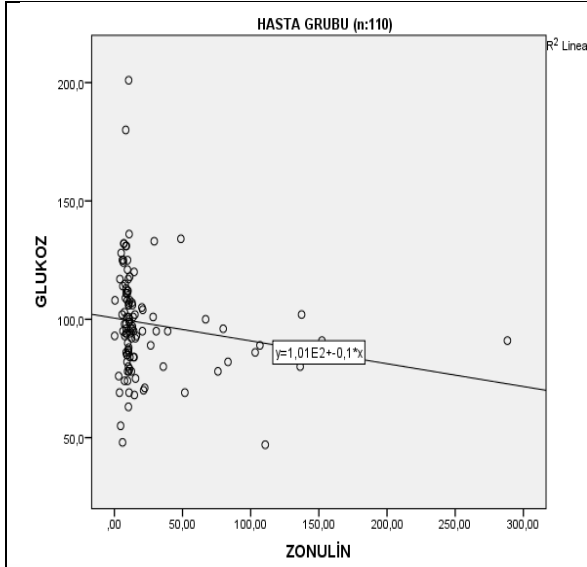
*r: Korelasyon katsayısı; **Spearman korelasyon



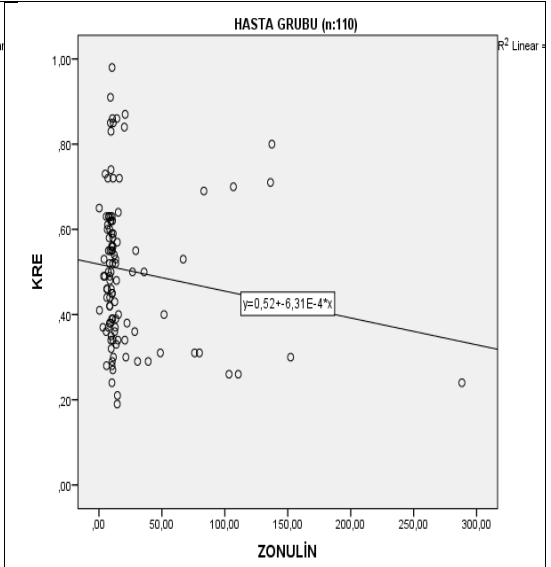
Şekil 14- Hasta grubunda zonulin ile ANC değerleri arasındaki korelasyon



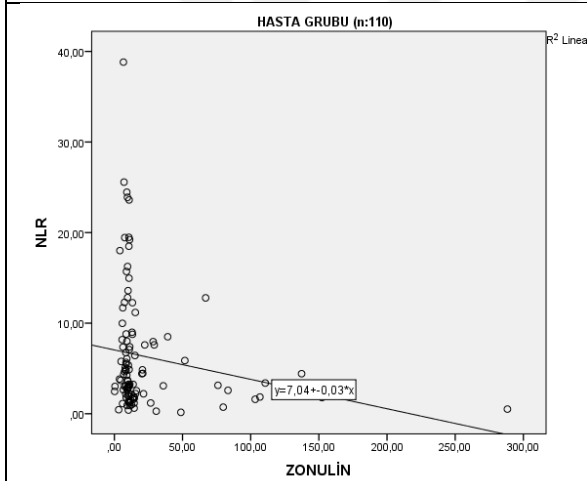
Şekil 15- Hasta grubunda zonulin ile ALC değerleri arasındaki korelasyon



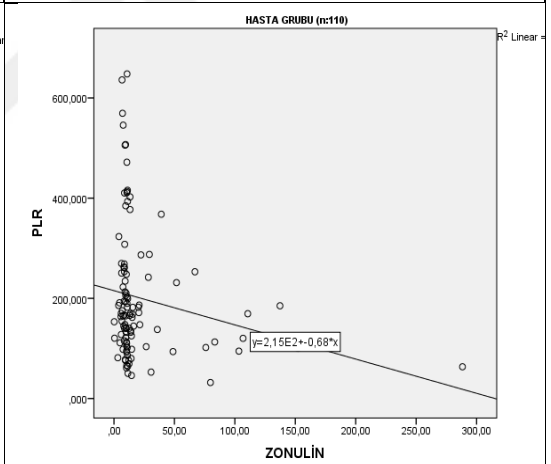
Şekil 16- Hasta grubunda zonulin ile glukoz değerleri arasındaki korelasyon



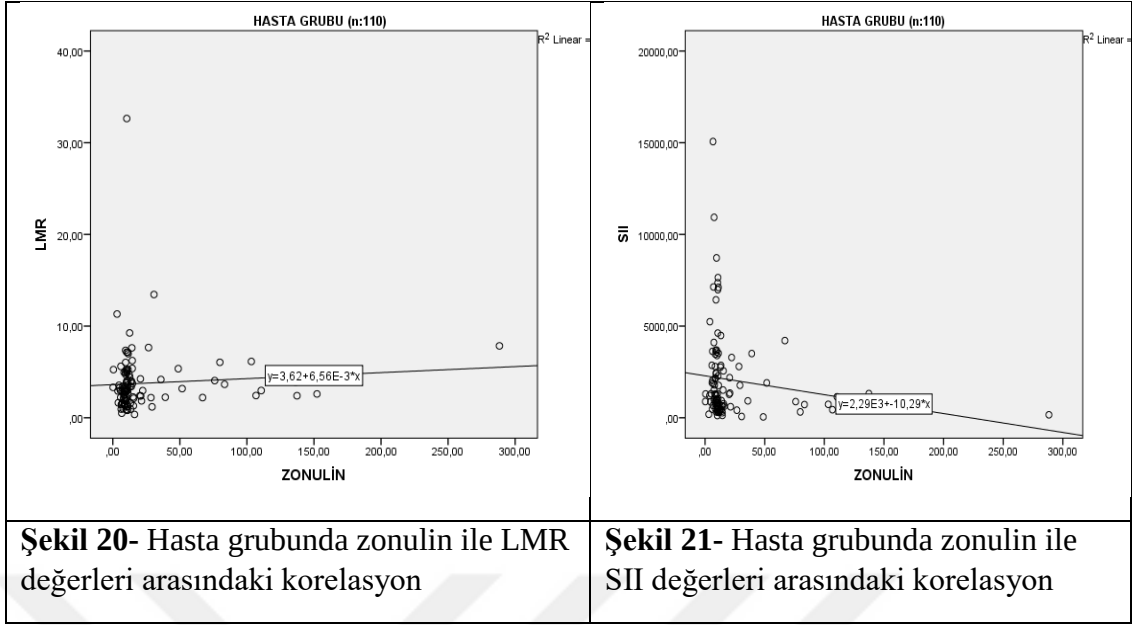
Şekil 17- Hastaların zonulin ile kreatinin değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 18- Hasta grubunda zonulin ile NLR değerleri arasındaki korelasyon

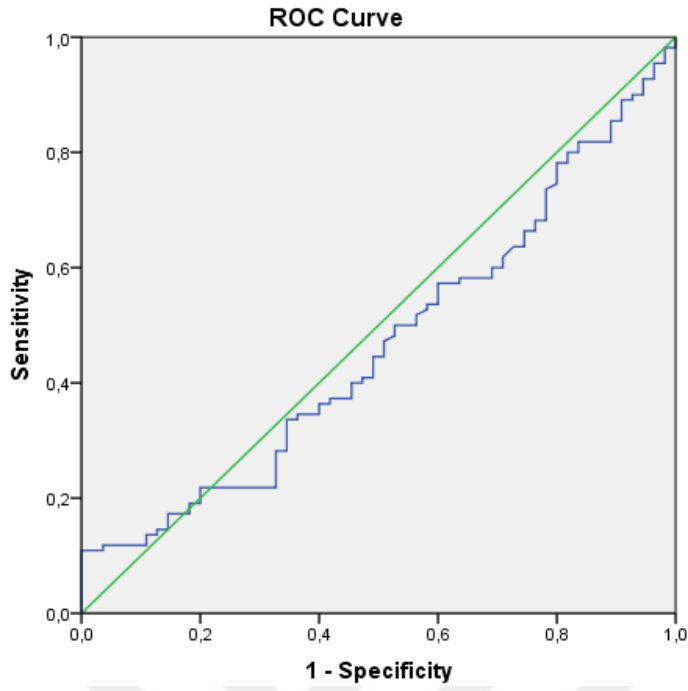


Şekil 19- Hasta grubunda zonulin ile PLR değerleri arasındaki korelasyon



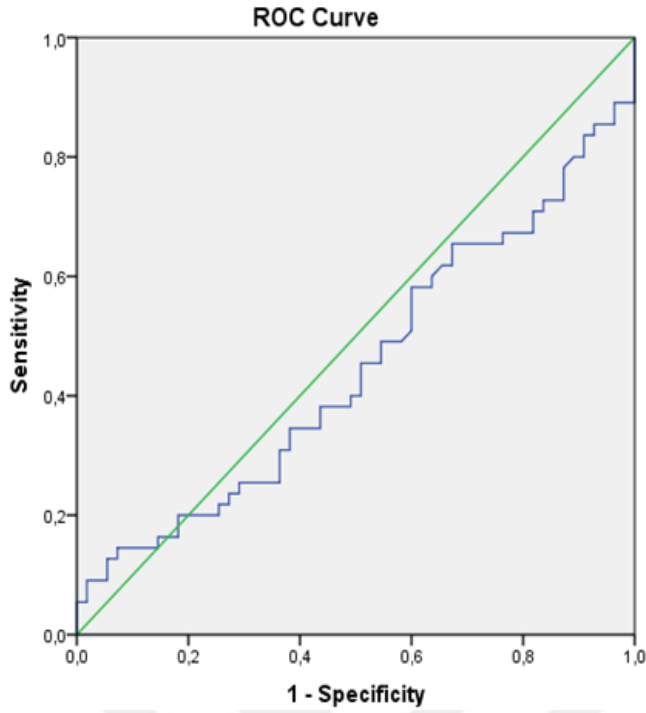
4.5- ZONULİN DEĞERİNİN TANISAL ÖZELLİKLERİNİN ROC ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Zonulin değerinin gastroenterit tanısı ve gastroenterit şiddeti için tanısal karar verici özelliği olup olmadığı ROC analizi ile değerlendirildi. Yapılan analizde sağlıklı olanlarla hasta olanları ayırt etme açısından ROC eğrisinin altında kalan alanın %46,6 (Area Under the Curve: AUC =0,466) ve p değerinin 0,477 olduğu hesaplandı [Standart hata (SE)=0,047; %95 Güven aralığı (GA)=0,375-0,557]. Bu durumda serum zonulin değerinin gastroenterit tanısı açısından bir değerinin olmadığı ve istatistiksel düzeyde anlamlı bir kesim noktasının (cut off değeri) bulunmadığı belirlendi (Şekil 22).



Şekil 22-Zonulinin sağlıklı olanlarla hasta olanları ayırt ediciliği için ROC analizi eğrisi

Sadece hasta grubundaki 110 çocuğun verileri dikkate alınarak zonulinin hafif şiddetteki hastalara karşı orta ve ağır şiddetteki hastaları ayırt etmekteki tanısal değeri incelendi. Yapılan değerlendirmede $AUC=0,447$ ve $p=0,339$ ($SE=0,055$; $\%95GA=0,339-0,555$) olarak hesaplandı ve zonulinin orta ve ağır şiddetteki hastalık tanısı için de tanısal değeri yoktu ve istatistiksel anlamlı bir kesim noktası belirlenemedi (Şekil 23).



Şekil 23- Zonulinin hafif şiddette gastroenteriti olan hastalara karşı orta ve ağır şiddette (orta+ağır) gastroenteriti olanları ayırt ediciliği için ROC analizi eğrisi

Benzer değerlendirme hafif ve orta şiddetteki hastalara karşı ağır şiddette hastaları ayırt etme gücünü değerlendirmek için yapıldığında yine zonulinin tanısal değerinin olmadığı ve anlamlı bir kesim noktasına ulaşamadığı görüldü (AUC=0,467; p=0,591; SE=0,061; %95GA=0,347-0,587).

5. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin akut enfeksiyonu anlamına gelen akut gastroenteritler; özellikle 5 yaş altı çocuklarda hala en sık ölüm sebeplerinden biridir (4). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde mortalite oranı yüksekken, yüksek gelirli ülkelerde de en sık hospitalizasyon sebeplerinden biridir. Kusma, ateş ve karın ağrısının eşlik ettiği ya da etmediği; ≥ 3 kez sulu dışkılama ile karakterize olan bir hastalıktır (1).

Fekal-oral yolla bulaşan akut gastroenteritlerin etyolojisinde %70-90 virüslerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Genelde 1 haftadan kısa sürmekle beraber, hastalık süresinin 2 haftanın üstüne çıktığı çok nadirdir (1). Hastalık şiddetini değerlendirmek için birçok ölçek bulunmaktadır. MVS, bu skorlamaların en sık kullanılanlarından olmakla beraber; çalışmamızda da akut gastroenteritleri, şiddetlerine göre sınıflamak için kullanılmıştır (5). Tedavide öncelik hidrasyonu sağlamaktır. Bakteriyel gastroenteritlerde ise etkene ve hastanın mevcut klinik durumuna uygun şekilde antibiyoterapi düzenlenir (6).

Gastrointestinal sistemin öncelikli görevinin besinlerin sindirimi ve emilimi ile beraber su-elektrolit dengesini sağlamak olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan son çalışmalar intestinal mukozanın bir bariyer görevi üstlenerek, vücudun savunma mekanizmasında önemli bir rol aldığını göstermiştir (7). Zonulin ise bu bağlantıdaki endojen moleküllerden biridir ve barsak permeabilitesinin arttığı durumlarda yükselmiştir (9). Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının da, hem bağırsak mukozanın enfektif süreçten etkilenmesiyle hem de mukozanın tutulması sebebiyle permeabiliteyi artırdığı düşünülmüştür (10).

Yapılan bu çalışmada; hastanın akut gastroenterit şikayetleri ile hastaneye ilk başvurusunda bakılan serum zonulin düzeyi ile hastalığın şiddeti ve hastalık sürecinin takibinin öngörülmesi amaçlandı.

Çalışmamızda; akut gastroenterit tanısı ile izlenen hastalarda gastroenterit şiddeti hafif olarak değerlendirilen 55 çocuğun yaş ortalaması $8,8 \pm 5,1$ yıl iken, ağır şiddette gastroenterit olan çocukların (n:30) ise yaş ortalaması $6,5 \pm 4,4$ yıl olup daha küçük idi. Ancak üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark

yoktu ($P=0,118$). Çubuk ve ark.'ın Diyarbakır'da 5 yıllık süreyi inceleyen çalışmalarında da benzer şekilde, hastalık şiddeti açısından anlamlı yaş farkı olmadığı görülmüştür (94). Sugeçti ve ark.'ın akut gastroenteritli çocuklarda yaptığı mevsimsel prevalans çalışmasında da benzer şekilde hastalık şiddeti açısından bir yaş farkı olmadığı bulunmuştur (95).

Çalışmamızda; cinsiyetlerin dağılımları hastalıkta ve hastalık şiddeti gruplarında istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($p=0,604$). Vergadi ve ark.'ın; Yunanistan'da, 27 yıllık bir periyodu kapsayan retrospektif akut gastroenterit çalışmasında da benzer şekilde cinsiyet farklılığı olmadığı görülmüştür (96). Ankara'da Gürbüz ve ark.'ın yaptığı çalışmada da cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (97).

Çalışmamızda; WBC ortanca değeri hasta grubunda 10.395(4550-26330)/uL, kontrol grubunda ise 8910 (4920 -15050) /uL olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark olduğu belirlendi ($p=0,003$). Ayrıca çalışmamızda; hafif şiddetli gastroenterit olan çocuklarda WBC ortanca değeri 11.380 (4550-25640) hücre /uL iken orta ve ağır şiddette olanlarda WBC ortancası sırasıyla 9.020 (6.020-16.060) ve 8.930 (4.630-26.330)hücre /uL olarak saptandı. Hafif şiddette olanlarda WBC ortancası istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde ($p=0,054$) yüksekti. Singh ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada; lökositozun, akut gastroenterit ile takip edilen hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98). Zhang ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise WBC düzeylerinin hasta grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur (99). Yi-Ting Lu ve ark.'ın akut gastroenterit ve akut apandisit üzerine yaptığı çalışmasında da WBC düzeyinin akut gastroenteritte yükseldiği gösterilmiştir (100). Yaptığımız çalışmada; bahsettiğimiz diğer örneklerinde olduğu gibi akut gastroenteritte, WBC düzeyi kontrol gruba göre anlamlı yüksek tespit edildi. Ancak hastalık şiddeti MVS'ye göre hafif olarak belirlenen hastalarda lökosit sayısının; orta ve ağır şiddetli akut gastroenteritlerden anlamlı düzeye yakın olarak daha yüksek çıkması, literatürde yer alan çalışmalarla aynı doğrultuda değildir. Bunun sebebinin ise çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının kısıtlılığı; MVS'nin hastanın verdiği anamnezin temel alınarak hesaplandığı göz önüne alındığında, bazı hastaların anamnezinin eksik veya hatalı vermiş olmasına bağlanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda; ağır, orta ve hafif şiddetli gastroenteritler arasında diğer hemogram verileri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında; ANC ortanca değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ve hasta grubunun ortanca değeri [7170 (4550-26330)] kontrol grubu ortancasından [4650 (1180 -10820)] anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Benzer şekilde AMC ortanca değeri hasta grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksek izlendi ($p=0,009$). Fakat ALC ortanca değerinin kontrol grubunda [3200 (1050-6640)] hastaların ortanca değerinden [1865 (490-13860)] anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Shim ve ark.'ın yaptığı çalışmada; akut gastroenteritlerde, MVS'ye göre 10 ve üzerinde puan alan hastalarda ANC değeri belirgin daha yüksek saptanmıştır, ayrıca hasta grupta kontrol gruba göre ANC anlamlı yüksek tespit edilmiştir (101). Zhang ve ark.'ın rotavirüs gastroenteritlerini değerlendirdiği retrospektif çalışmasında ise benzer şekilde AMC değeri normal düzeyin üstünde ve ALC değeri ise normal değer altında bulunmuştur. Çalışmamızda; akut gastroenterit ile izlenen hastaların büyük çoğunluğunun etyolojisi gayta tetkikleri verilemediğinden tespit edilemese de, Zhang ve ark.'ın rotavirüs çalışmasıyla, benzer istatistikler çıkması sebebiyle, çalışmaya dahil olan hastaların büyük çoğunluğunda viral gastroenterit olabileceği düşünüldü (99).

Yaptığımız çalışmada hastalık şiddeti açısından yapılan değerlendirmede biyokimyasal parametrelerden sodyum değeri ortancası ağır şiddette olan hastalarda 136,5 (128-142) mmol/L iken, hafif şiddette olanlarda 139 (135-144) mmol/L ve orta şiddette olanlarda 138 (132-144) mmol/L olarak bulundu. Yapılan karşılaştırmalarda üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p<0,001$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını belirlemek için, iki grup arasında yapılan ileri analizlerde ağır şiddette olanların sodyum değerinin hafif şiddette olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Wattad ve ark.'ın Teksas'ta yaptığı bir çalışmada hiponatremi ile izlenen hastaların en sık sebebinin akut gastroenterit olduğu saptanmıştır (102). Çakşen ve ark.'ın yaptığı, Türkiye'de ishal ile izlenen hastalarla ilgili çalışmada; hiponatremi ve ishal arasındaki ilişki irdelenmiş, serum sodyum düzeyinin anlamlı düzeyde düşük saptandığı görülmüş ancak bu durum ishal şiddeti ile ilişkilendirilmemiştir (103).

Çalışmamızda farklı olarak ağır gastroenteritlerde sodyum anlamlı düzeyde düşük izlendi.

Yaptığımız çalışmada, hastalık şiddetine göre ayrılmış vakalarda yapılan biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında; Na değeri dışında anlamlı bir değişken saptanmadı. Ancak hasta ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında biyokimyasal parametrelerden glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, potasyum, ürik asit ve CRP ortanca değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,05$).

Çalışmamızda saptadığımız üzere; hasta grubunda glukoz düzeyi, kontrol grubuna göre belirgin daha yüksek saptandı. Thompson'un sepsis durumunda glukoz kontrolüne ilişkin yaptığı çalışmada, sistemik infeksiyonlarda glukoz düzeyi belirgin daha yüksek saptanmıştır (104). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre anormal glukoz düzeyleri viral sepsisle ilişkili bulunmuştur (105). Hastalarımızın da tıpkı bu çalışmalarda olduğu gibi sistemik enfeksiyona bağlı glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda; hasta grupta üre ve kreatinin düzeylerinin, kontrol gruba göre daha yüksek olduğu gösterildi. Bunu, akut gastroenterite bağlı gelişen dehidratasyon ile ilişkilendirmekteyiz. Nitekim yapılan çalışmalar da benzer doğrultudadır. Biçer ve ark.'ın yaptığı çalışmada BUN (Blood urea nitrogen), özellikle rotavirüs gastroenteritlerinde belirgin yükselmekle beraber; yükselmiş olması dehidrasyon ile ilişkili saptanmıştır (106).

Hasta grubumuzda AST ve ALT düzeyleri, kontrol grubumuza göre daha yüksek saptanmış olup mevcut çalışmalarda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Küçük ve ark.'ın yaptığı çalışmada viral gastroenteritlerde AST ve ALT değerlerinde belirgin artış saptanmıştır (107). Kawashima ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise, bizim istatistiklerimizden farklı olarak viral gastroenteritlerde AST düzeyinin yükseldiği ancak ALT düzeyinin anlamlı fark oluşturacak şekilde yükselmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada AST düzeyi IL-6 (İnterlökin 6) ile ilişkili bulunmuş ve AST'nin proinflatuvar bir belirteç olabileceğinin üzerinde durulmuştur (108).

Çalışmamızda; hasta grubunda potasyum değeri, kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır. Verma ve ark.'ın yaptığı çalışmada; yaptığımız çalışmanın aksine akut gastroenteritte hipokalemi görüldüğü belirtilmiştir (109). Yine aynı

şekilde Boyle ve ark.'ın yaptığı çalışmada da diyareye bağlı hipokalemi görüldüğü bildirilmiştir (110). Yaptığımız çalışmada beklenenin tersi şekilde; hasta grubunda potasyum seviyesinin anlamlı düzeyde artmış olması, kanların alınırken ve saklanırken hemolize olmuş olabileceği ve buna bağlı olarak potasyum düzeyinin artmış olabileceğini düşündürdü. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların yarısının hafif şiddette hastalığa sahip olması da bu sonuca katkı sundu.

Çalışmamızda; hasta grubun ürik asit seviyesi, kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Kuge ve ark.'ın yaptığı çalışmada da benzer şekilde akut gastroenteritte ürik asit düzeyi yüksek saptanmıştır (111). Ito ve ark.'ın yaptığı çalışmada; ürik asitin bir oksidatif stres belirteci olmasının yanında akut gastroenterit ile takip edilen hastalarda dehidratasyonun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (112). Çalışmamızda elde edilen veriler, geçmiş çalışmaları destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmamızda; CRP düzeyi hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Park ve ark.'ın yaptığı çalışmada, CRP düzeyinin, akut pediatrik gastroenteritlerde önemli bir biyobelirteç olduğu görülmüştür (113). Al-Asy ve ark.'ın yaptığı çalışmada da benzer şekilde, akut gastroenteritler için önemli bir tanısal biyomarker olduğu düşünülmüştür (114). Çalışmamızda elde edilen veriler, bu çalışmalarla benzer doğrultuda tespit edildi.

Çalışmamızın esas konusu olan serum zonulin molekülü seviyesi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, istatistiksel bir fark olmadığı anlaşıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grup arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel bir fark saptanmadı. Bağırsak enfeksiyonlarının, mukozal bariyeri bozmasına bağlı olarak bağırsak permeabilitesi artmaktadır ve permeabilitenin arttığı durumda zonulinin yükselmesi beklenmektedir. Bununla beraber, sistemik enfeksiyonlarda da yükseldiği düşünülmektedir (67). Bu bilgiler ışığında, yaptığımız çalışmada akut gastroenteritlerde hastalığın şiddetine ve kontrol gruba göre serum zonulin düzeylerinde belirgin yükseklik beklendi. Ancak zonulin molekülünün serumdaki düzeyi; hastalık şiddetiyle değişmemekle beraber, hastalığın kendisinin varlığında da kontrol gruba göre anlamlı üstünlük kurmadığı tespit edildi. Yapılan bu çalışmada hasta ve kontrol grubundaki kişi sayısının yetersiz olması, hastalık şiddetinin belirlendiği MVS'nin hasta anamnezine bağlı olması dolayısıyla hastalık şiddetinin yanlış değerlendirilme ihtimalinin olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca,

belki de en önemlisi yarı ömrü henüz belirlenememekle beraber 4 dakika ile 4 saat arasında olduğu düşünülen zonulin molekülüne hastalığın başlangıcından ne kadar süre sonra baktığımızın net olarak belirlememiş olmamız, bu duruma en büyük katkıyı sunduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, yaptığımız bu çalışma; akut gastroenteritli hastalarda yapılan ilk zonulin çalışması olup, bu anlamda literatüre katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızda; hastalık şiddetine göre gruplanan hastalar arasında serum inflamatuvar belirteçleri olarak kabul edilen NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı), PLR (Trombosit-Lenfosit Oranı), LMR (Lenfosit- Monosit Oranı); NPR (Nötrofil-Trombosit Oran), SII (Sistemik immün inflamasyon indeksi) oranlarının ortanca değerleri açısından hastalık şiddeti gruplarında istatistiksel anlamlı farklılığının olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Ancak hasta ve kontrol grup arasında yapılan karşılaştırmada; NLR, PLR, NPR, SII oranları ortanca değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek iken, LMR ortanca değerinin kontrol grubunda hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). Moosmann ve ark.'ın yaptığı çalışmada bu oranların sistemik inflamasyon belirteçleri olduğu, birçok hastalıkta mortalite ve morbiditeyi öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir (115). Nost ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise bu oranların sistemik inflamasyon belirteçleri olmasının yanında; maligniteler açısından erken teşhiste kullanılabileceği gösterilmiştir. SII, NLR ve PLR özellikle birçok kanserde yükselirken, LMR oranının belirgin düzeyde düştüğü belirlenmiştir (116). Asperges ve ark. tarafından yapılan çalışmada NLR ve PLR düzeylerinin COVID-19 şiddeti, morbidite ve mortalitesini değerlendirirken anlamlı düzeyde prediktif olduğu saptanmıştır (117). Zhang ve ark. yaptığı çalışmada ise pediatrik viral akut gastroenterit hastaları değerlendirilmiştir. NLR düzeyi yükselirken, LMR düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (99). Çalışmamızda da akut gastroenterit hastaları değerlendirildi ve oranların şu ana kadar yapılmış çalışmalarla uyumlu olduğu saptandı. Çoğunlukla hemogram üzerinden yapılan bu oranlamanın, birçok alanda etkinliği bildirilmiştir ve tarafımızca hasta değerlendirmede daha sık kullanımı önerilmektedir.

Çalışmamızda; zonulin ile çalışmaya dahil olan diğer parametrelerin korelasyonu değerlendirildi. Hasta grubundaki çocuklarda; zonulin ile ANC arasında

negatif yönde zayıf kuvvette, ALC ile pozitif yönde zayıf kuvvette ilişki saptandı. Okuyucu ve ark.'ın yaptığı çalışmada COVID-19 tanılı hastaların hemogram ve akut faz reaktanları değerlendirilmiş ve herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır (118). Çalışmamızda, ilgili çalışmadan farklı sonuçlar elde edildi. Daha doğru sonuçlar elde etmek adına sonraki değerlendirmelerin daha büyük hasta grupları arasında yapılması önerilmektedir. Zonulin ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyonu sorgulandığında glukoz ve kreatinin düzeyi ile negatif yönde zayıf şiddetli korelasyon bulundu. Ohlson ve ark.'ın yaptığı araştırmada açlık glukozu ile zonulin arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir (119). Olivieri ve ark.'ın yaptığı araştırmada da benzer şekilde, bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlı olarak; serum zonulin düzeyi ile glukoz pozitif yönde korelasyon gözlenmiştir (120). Çalışmamızın ilgili çalışmalardan farklı sonuçlandığı görüldü. Ayrıntılı inceleme için ileri araştırma ve daha büyük örneklemli çalışmalar gerekmektedir.

Kreatininin, serum zonulin düzeyi ile negatif yönde korele olduğu görüldü. Bu konuda, literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu korelasyonun saptanması ile literatüre katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; serum zonulin düzeyinin inflamatuvar parametrelerden kabul edilen NLR, PLR ve SII oranları ile negatif yönde istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal ilişki olduğu saptandı. Zonulin ile LMR arasında ise pozitif yönde zayıf kuvvete ve istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Gokulakrishnan ve ark.'ın şizofreni hastalarında; sistemik inflamasyonun rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmada NLR düzeyiyle pozitif yönde, LMR düzeyiyle negatif yönde korelasyon saptanmıştır (121). Çalışmamızla ters yönde korelasyon görülen ilgili çalışmadaki hasta sayısının azlığı, akut enfeksiyon kliniğinde olmaması sebebiyle çalışmamızla doğrudan ilişkili bulunmadı. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada bahsedildiği üzere akut viral gastroenteritlerde LMR düzeyi kontrol gruba göre daha düşükken, NLR ve PLR oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (99). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildiği görüldü. Eğer istatistiklerde yer aldığı üzere NLR, PLR ve SII ile negatif yönlü, LMR ile pozitif yönlü korelasyon olduğu göz önünde bulundurulursa; viral gastroenteritlerde LMR düzeyi ile birlikte zonulin düzeyinin de düşük saptanabileceği öngörülmektedir. İntestinal mukozayı yoğun şekilde tahrip eden bakterilerin permeabiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla

zonulin düzeyinin yükseldiği görölmüştür (2). Bu ilişki ile viral gastroenteritlerde ölçölen sistemik inflamasyon belirteçlerinin zonulinle ilişkisi değerdendirildiğinde; bakteriyel gastroenteritlerde zonulin düzeyi yükselirken viral gastroenteritlerde zonulin düzeyinin düşebileceği düşünöldü. Çalışmamıza dahil olan hasta grubunun büyük çoğunluğunun etyolojisi bilinmediğinden direkt bağlantı kurulamadı. Literatürde bu konuda çalışma olmadığı görölmüştür. Dolayısıyla bu çıkarım için ileri değerdendirme gerekmektedir.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya dâhil edilen akut gastroenterit tanılı 110 hastanın yaş ortalaması $8,0 \pm 5,0$ yıldı. Yaş grupları açısından %26,4'ünün 1-3 yaş, %19'unun 4-6 yaş ve %33,6'sının 7-12 yaş aralığında olduğu belirlendi.
2. Hastaların 57'si (%51,8) erkek ve 53'ü (%48,2) kız olarak saptandı.
3. Hastaların MVS'ye göre; skor ortalamasının $7,3 \pm 3,5$ ve skor ortancasının 6,5 (min:3-maks:19) olduğu belirlendi. Aldıkları skor puanına göre hastaların %50,0'sinde hafif, %22,7'sinde orta ve %27,3'ünde ağır şiddette gastroenterit gösterildi.
4. Gastroenterit şiddeti açısından değerlendirilen üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
5. Cinsiyetlerin dağılımları, hastalık şiddeti gruplarında istatistiksel olarak farklı değerlendirilmedi ($p=0,604$).
6. Akut gastroenteritte, WBC düzeyi kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Ancak hastalık şiddeti MVS'ye göre hafif olarak belirlenen hastalarda lökosit sayısının; orta ve ağır şiddetli akut gastroenteritlerden anlamlı düzeye yakın olarak daha yüksek çıkması, literatürde yer alan çalışmalarla aynı doğrultuda değildir. Bunun sebebinin ise çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının kısıtlılığı; MVS'nin hastanın verdiği anamnezin temel alınarak hesaplandığı göz önüne alındığında, bazı hastaların anamnezinin eksik veya hatalı vermiş olmasına bağlanabileceği düşünüldü.
7. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında; ANC ortanca değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu ve hasta grubunun ortanca değeri, kontrol grubu ortancasından anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Benzer şekilde AMC ortanca değeri hasta grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksek izlendi ($p=0,009$). Fakat ALC ortanca değerinin kontrol hastaların ortanca değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde akut gastroenteritle alakalı yapılan çalışmalarda; viral gastroenteritlerin hemogram tablosu ile uyumlu olduğu görüldü ve yaptığımız çalışmada her ne kadar çalışmaya dahil olan hastalarımızın çoğunluğunun hastalık etyolojisi belirlenememiş olsa da büyük kısmının viral kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.
8. Yaptığımız çalışmada hastalık şiddeti açısından yapılan değerlendirmede biyokimyasal parametrelerden sodyum değerinin ağır şiddette olanlarının sodyum

değerinin, hafif şiddette olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bu çalışma dehidratasyon düzeyindeki artışa bağlı olarak sodyum değerinin düştüğünü düşündürmektedir

9. Çalışmamızda saptadığımız üzere; hasta grubunda glukoz düzeyi, kontrol grubuna göre belirgin daha yüksek saptandı. Hastalarımızın literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi sistemik enfeksiyonuna bağlı, glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

10. Çalışmamızda; hasta grupta üre ve kreatinin düzeylerinin, kontrol gruba göre daha yüksek olduğu gösterildi. Bu durum, akut gastroenterite bağlı gelişen dehidratasyon ile ilişkilendirildi.

11. Hasta grubumuzda AST ve ALT düzeyi, kontrol grubumuza göre daha yüksek saptanmış olup mevcut çalışmalarla benzer sonuçlar tespit edildi. Literatürdeki kaynaklar göz önünde bulundurulduğunda; akut gastroenterite bağlı olarak yükselmiş olabileceği yönünde değerlendirilmekle beraber sistemik inflamasyon belirteci de olabileceği bildirildi.

12. Çalışmamızda; hasta grubunda potasyum değeri, kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Yaptığımız çalışmada beklenenin tersi şekilde; hasta grubunda potasyum seviyesinin anlamlı düzeyde artmış olması, kanların alınırken ve saklanırken hemolize olmuş olabileceği ve buna bağlı olarak potasyum düzeyinin artmış olabileceğini düşündürdü.

13. Çalışmamızda; hasta grubun ürik asit seviyesi, kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Literatürde ürik asitin bir oksidatif stres belirteci olmasının yanında akut gastroenterit ile takip edilen hastalarda dehidratasyonun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir, çalışmamız da benzer doğrultudadır.

14. Çalışmamızın esas konusu olan serum zonulin molekülü seviyesi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, istatistiksel bir fark olmadığı anlaşıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grup arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel bir fark saptanmadı. Daha önce benzer bir çalışma olmadığı görülmüştür, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

15. Çalışmamızda; hastalık şiddetine göre gruplanan hastalar arasında serum inflamatuvar belirteçleri olarak kabul edilen NLR, PLR, LMR, NPR, SII oranlarının ortanca değerleri açısından hasta şiddeti gruplarında istatistiksel anlamlı farklılığının olmadığı tespit edildi($p>0,05$).

16. Hasta ve kontrol grup arasında yapılan karşılaştırmada; NLR, PLR, NPR, SII oranları ortanca değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek iken LMR ortanca değerinin kontrol grubunda hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$).

17. Hasta grubundaki çocuklarda; zonulin ile ANC arasında negatif yönde zayıf kuvvette, ALC ile pozitif yönde zayıf kuvvette ilişki saptandı. Literatürdeki çalışmalardan farklı sonuçlar elde edildi. Daha doğru sonuçlar elde etmek adına sonraki değerlendirmelerin daha büyük hasta grupları arasında yapılması önerilmektedir.

18. Zonulin ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyonu sorgulandığında glukoz düzeyi ile negatif yönde zayıf şiddetli korelasyon saptandı. Literatürde az sayıda çalışmakla olmakla beraber, mevcut çalışmalarla farklı sonuçlar elde edildi. Daha doğru sonuçlar için ileri araştırma ve daha büyük örneklemli çalışmalar gerekmektedir.

19. Kreatininin, serum zonulin düzeyi ile negatif yönde korele olduğu görüldü. Bu konuda, literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu korelasyonun saptanması ile literatüre katkı sağlanacağı düşünüldü.

20. Çalışmamızda; serum zonulin düzeyinin inflamatuvar parametrelerden kabul edilen NLR, PLR ve SII oranları ile negatif yönde istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal ilişki olduğu saptandı. Zonulin ile LMR arasında ise pozitif yönde zayıf kuvvete ve istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Viral gastroenteritlerde, ilgili sistemik inflamasyon belirteçleri çalışmamızdaki ile uyumludur. Bu ilişki ile viral gastroenteritlerde ölçülen sistemik inflamasyon belirteçlerinin zonulinle ilişkisi değerlendirildiğinde; bakteriyel gastroenteritlerde zonulin düzeyi yükselirken viral gastroenteritlerde zonulin düzeyinin düşebileceği düşünüldü. Bakteriyel enfeksiyonlarda zonulin düzeyinin viral enfeksiyonlara göre daha yüksek olduğu saptanması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç

duyulmaktadır, eğer bu varsayım çok sayıda çalışma ile doğrulanırsa enfeksiyon etyolojisinin viral ya da bakteriyel olduğunun tespitinde zonulinden yararlanılarak; tedavinin daha kolay düzenlenmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine imkan vereceği öngörüldü.



7. KAYNAKÇA

1. Canziani BC, Uestuener P, Fossali EF, Lava SAG, Bianchetti MG, Agostoni C, et al. Clinical Practice: Nausea and vomiting in acute gastroenteritis: physiopathology and management. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan ve 177(1):1-5.
2. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2020 Jan 28 ve 22(2):4.
3. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vazquez-Frias R, Holtz L, et al. Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 May ve 70(5):694-701.
4. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013 ve 8(9):e72788.
5. Lee GO, Richard SA, Kang G, Houpt ER, Seidman JC, Pendergast LL, et al. A Comparison of Diarrheal Severity Scores in the MAL-ED Multisite Community-Based Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Nov ve 63(5):466-73.
6. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJ, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 ve 10(6):e0128754.
7. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011 Jan ve 91(1):151-75.
8. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep ve 2(9):416-22.
9. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000 Dec ve 24:4435-40., 113 Pt.
10. Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 21 ve 22(21):11359.
11. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18 ve 14:189.
12. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015 Jan 31 ve 385(9966):430-40.
13. Schnadower D, Finkelstein Y, Freedman SB. Ondansetron and probiotics in the management of pediatric acute gastroenteritis in developed countries. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Jan ve 31(1):1-6.
14. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018 Jul 14 ve 392(10142):175-86.
15. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, Seheri M, Mphahlele J, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis*. 2017 Jul 15 ve 216(2):2.

16. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics*. 2008 Dec ve 122(6):1266-70.
17. Ramamurthy D, Pazhani GP, Sarkar A, Nandy RK, Rajendran K, Sur D, et al. Case-control study on the role of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* as a cause of diarrhea among children in Kolkata, India. *PLoS One*. 2013 ve 8(4):e60622.
18. Riera-Montes M, O'Ryan M, Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jun;37(6):501-5.
19. 1988, Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. ve 66(6):709-17.
20. Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biey JNM, Cheikh D, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008-16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network.
21. Hassan E, Baldridge MT. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2019 Nov ve 12(6):1259-67.
22. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. 2020.
23. Long SS, Brady MT, Jackson MA, Kimberlin DW. *Red book 2018: report of the committee on infectious diseases: American Academy of Pediatrics*; 2018
24. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug ve 12(8):446-57.
25. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Nov 21 ve 52(RR-16):1-16.
26. 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. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29 ve 65(12):e45-e80.
27. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated. *JAMA*. 2004 Jun 9 ve 291(22):2746-54.
28. Friedman JN, Goldman RD, Srivastava R, Parkin PC. Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. *J Pediatr*. 2004 Aug ve 145(2):201-7.
29. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics*. 1997 May ve 99(5):E6.
30. Falszewska A, Szajewska H, Dziechciarz P. Diagnostic accuracy of three clinical dehydration scales: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2018 Apr ve 103(4):383-8.
31. Freedman SB, Eltorky M, Gorelick M, Bhatt M, Johnson D, van Wylick R, et al. Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings. *Pediatrics*. 2010 Jun ve 125(6):e1278-85.
32. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gas.
33. Lynch SV, Ng SC, Shanahan F, Tilg H. Translating the gut microbiome: ready for the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov ve 16(11):656-61.

34. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 1 ve 85(11):1066-70.
35. Wolfheim C, Fontaine O, Merson M. Evolution of the World Health Organization's programmatic actions to control diarrheal diseases. *J Glob Health*. 2019 Dec ve 9(2):020802.
36. Mejía A, Atehortua SC, Sierra JM, Mejía ME, Ramírez C, Florez ID. [Costs of oral and nasogastric rehydration compared to intravenous rehydration in children under 5 years of age with diarrhea in Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2017 ve 19(1):17-23.
37. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics*. 1996 Mar ve 97(3):424-35.
38. Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus Delayed Refeeding for Children with Acute Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6 ve 2011(7):CD007296.
39. Gaffey MF, Wazny K, Bassani DG, Bhutta ZA. Dietary management of childhood diarrhea in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013 ve 13(Suppl 3):S17., 13 Suppl 3(Suppl).
40. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics*. 2014 Jul ve 134(1):e176-91.
41. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Apr ve 12(4):395-410.
42. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May ve 43(10):1025-34.
43. Das RR, Sankar J, Naik SS. Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2015 Jul ve 100(7):704-12.
44. Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A, Wiecek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 15 ve 26(6):807-13.
45. Ghariel J, Laving A, Were F. Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017 ve 4(1):e000124.
46. Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open*. 2012 ve 2(4):e000622.
47. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, Florez ID. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020 Apr ve 145(4):e20193260.
48. Kliegman R, Stanton B, Behrman RE, St. Geme JW, Schor NF, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. 2016.
49. Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Oct ve 27(5):451-8.
50. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Apr ve 63(4):387-93.

51. O'Ryan G M, Ashkenazi-Hoffnung L, O'Ryan-Soriano MA, Ashkenazi S. Management of acute infectious diarrhea for children living in resource-limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 May ve 12(5):621-32.
52. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011 Sep ve 96(9):874-80.
53. Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med*. 2006 Dec 25;203(13):2841-52.
54. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006 Oct ve 55(10):1512-20.
55. Nov, Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 ve 9(11):799-809.
56. Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Kitani-Yasuda T, Tsukita S, Tsukita S. The 220-kD protein colocalizing with cadherins in non-epithelial cells is identical to ZO-1, a tight junction-associated protein in epithelial cells: cDNA cloning and immunoelectron m.
57. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol*. 1993 Dec;123(6 Pt 2):1777-88.58.
59. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell*.
60. Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol*. 2005 Dec 19 ve 171(6):939-45.
61. Higashi T, Tokuda S, Kitajiri S, Masuda S, Nakamura H, Oda Y, et al. Analysis of the 'angulin' proteins LSR, ILDR1 and ILDR2--tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *J Cell Sci*. 2013 Feb 15 ve 4);, 126(Pt.
62. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000 Apr 29 ve 355(9214):1518-9.
63. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 29 ve 106(39):16799-804.
64. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang MS, Grailer JJ, et al. Zonulin as prehaptoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Jun 15 ve 304(12):L863-72.
65. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002 Nov ve 123(5):1607-15.
66. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Apr ve 41(4):408-19.
67. Oct, Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 ve 10(10):1096-100.

68. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J Immunol.* 2006 Feb 15 ve 176(4):2512-21.
69. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut.* 2003 Feb ve 52(2):218-23.
70. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008 Jul ve 135(1):194-204.e3.
71. 2020, Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* ve Rev-69., 9:F1000 Faculty.
72. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers.* 2013 Dec 1 ve 1(5):e27321.
73. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1993 Dec ve 2):1777-88., 123(6 Pt.
74. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006 May ve 55(5):1443-9.
75. Yao Z, Mates JM, Cheplowitz AM, Hammer LP, Maisseyeu A, Phillips GS, et al. Blood-Borne Lipopolysaccharide Is Rapidly Eliminated by Liver Sinusoidal Endothelial Cells via High-Density Lipoprotein. *J Immunol.* 2016 Sep 15 ve 197(6):2390-9.
76. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World J Gastroenterol.* 2017 Aug 21 ve 23(31):5669-79.
77. Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Lebherz-Eichinger D, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb).* 2013 ve 23(1):107-11.
78. Gopalakrishnan S, Durai M, Kitchens K, Tamiz AP, Somerville R, Ginski M, et al. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides.* 2012 May ve 35(1):86-94.
79. Carratù R, Secondulfo M, de Magistris L, Iafusco D, Urrio A, Carbone MG, et al. Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Mar ve 28(3):264-9.
80. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006 May ve 55(5):1443-9.
81. Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation. *Gut.* 2006 Mar ve 55(3):342-7.
82. Malíčková K, Francová I, Lukáš M, Kolář M, Králíková E, Bortlík M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med.* 2017 Dec ve 9:39-44.
83. Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, Rosso C, Abate ML, Pellicano R, et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med.* 2019 Apr ve 110(2):95-100.

84. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One*. 2014 ve 9(9):e106335.
85. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu WQ, Metz LM, Yong VW. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Mult Scler*. 2020 Oct ve 26(11):1340-50.
86. Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Kocelak P, Szromek A, Zahorska-Markiewicz B. Body fat changes and activity of tumor necrosis factor α system--a 5-year follow-up study. *Metabolism*. 2011 Apr ve 60(4):531-6.
87. Kuzma JN, Hagman DK, Cromer G, Breymeyer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, et al. Intraindividual Variation in Markers of Intestinal Permeability and Adipose Tissue Inflammation in Healthy Normal-Weight to Obese Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20.
88. Camilleri M, Gorman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Jul ve 19(7):545-52.
89. Linsalata M, Riezzo G, D'Attoma B, Clemente C, Orlando A, Russo F. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 6 ve 18(1):167.
90. Singh P, Silvester J, Chen X, Xu H, Sawhney V, Rangan V, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun ve 7(5):709-15.
91. Díaz-Coránguez M, Segovia J, López-Ornelas A, Puerta-Guardo H, Ludert J, Chávez B, et al. Transmigration of neural stem cells across the blood brain barrier induced by glioma cells. *PLoS One*. 2013 ve 8(4):e60655.
92. Wang X, Li MM, Niu Y, Zhang X, Yin JB, Zhao CJ, et al. Serum Zonulin in HBV-Associated Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Dis Markers*. 2019 ve 2019:5945721.
93. Ajamian M, Steer D, Rosella G, Gibson PR. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoS One*. 2019 ve 14(1):e0210728.
94. Çubuk E, Aktar F, Yılmaz K, Sabaz MN, Solmaz M, Asena M, et al. Retrospective analysis of patients admitted to our pediatrics outpatient clinic between 2011 and 2015 with a complaint of diarrhea with adenovirus and/or rotavirus positivity. *Van Med J*. 2018.
95. Sugeçti, Serkan, et al. Akut Gastroenteritli Çocuklarda İmmünokromatografik Olarak Enterik Adenovirus ve Rotavirus Antijen Varlığının Mevsimsel Prevelansı. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2015, 9.4.
96. Vergadi E, Maraki S, Dardamani E, Ladomenou F, Galanakis E. Polymicrobial gastroenteritis in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul ve 110(7):2240-5.
97. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı T. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: Epidemiyolojik çalışma. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2010, 4.4: 211-218.
98. Singh M, Sankar J, Kumar A, Kumar UV, Lodha R, Kabra SK. Predictors of Mortality in Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit with Acute Gastroenteritis with Severe Dehydration. *Indian J Pediatr*. 2019 Dec ve 86(12):1142-5.
99. Zhang C, Li G, Zhang H, Zhang H, Fei Y. Decreased Lymphocyte to Monocyte Ratio and Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio Observed in Rotavirus-Positive Acute Gastroenteritis in Children: A Retrospective Study. *Ann Clin Lab Sci*. 2020 Jul ve 50(4):450-6.

100. Lu YT, Chen PC, Huang YH, Huang FC. Making a Decision between Acute Appendicitis and Acute Gastroenteritis. *Children (Basel)*. 2020 Oct 11;7(10):176.
101. Shim DH, Kim DY, Cho KY. Diagnostic value of the Vesikari Scoring System for predicting the viral or bacterial pathogens in pediatric gastroenteritis. *Korean J Pediatr*. 2016 Mar ve 59(3):126-31.
102. Wattad A, Chiang ML, Hill LL. Hyponatremia in hospitalized children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992 Mar ve 31(3):153-7.
103. Çaksen H, Odabaş D, Şar Ş, Çelebi V, Arslan Ş, Kuru M, et al. None. *International Urology and Nephrology*. 2001 ve 33(3):445-8.
104. Dec, Thompson BT. Glucose control in sepsis. *Clin Chest Med*. 2008 ve 29(4):713-20, x.
105. Zhang P, Pan S, Yuan S, Shang Y, Shu H. Abnormal glucose metabolism in virus associated sepsis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 ve 13:1120769.
106. Biçer S, Çöl D, Küçük Ö, Erdağ GÇ, Giray T, Uğraş M, et al. Is there any difference between the symptomatology and clinical findings of viral agents causing dehydration. *Minerva Pediatr*. 2018 Apr ve 70(2):165-74.
107. Kucuk O, Ugras M, Bicer S, Col D, Giray T, Erdag GC, et al. Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis. *Infez Med*. 2016 ve 24(1):32-7.
108. Kawashima H, Ishii C, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Int*. 2012 Feb ve 54(1):86-8.
109. Verma S, Sahoo T, Walia M, Didel S, Sahu JK. Potassium depletion myopathy following acute gastroenteritis. *Indian J Pediatr*. 2014 Nov ve 81(11):1258-9.
110. Boyle K, McNaughten B, Thompson A, Mullen S. Child with acute weakness: don't forget the salts. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022 Feb ve 107(1):21-3.
111. Kuge R, Morikawa Y, Hasegawa Y. Uric acid and dehydration in children with gastroenteritis. *Pediatr Int*. 2017 Nov ve 59(11):1151-6.
112. Apr, Ito H. Serum uric acid levels: A surrogate marker of oxidative stress or dehydration. *Eur J Intern Med*. 2021 ve 86:110.
113. Park Y, Son M, Jekarl DW, Choi HY, Kim SY, Lee S. Clinical Significance of Inflammatory Biomarkers in Acute Pediatric Diarrhea. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Jul ve 22(4):369-76.
114. Al-Asy HM, Gamal RM, Albaset AMA, Elsanosy MG, Mabrouk MM. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017 Jun ve 4(2):75-80.
115. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*. 2022 Apr ve 44(.
116. Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, Byrne KS, Guida F, Sandanger TM, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol*. 2021 Aug ve 36(8):841-8.
117. Asperges E, Albi G, Zuccaro V, Sambo M, Pieri TC, Calia M, et al. Dynamic NLR and PLR in Predicting COVID-19 Severity: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023 Jun ve 12(6):1625-40.

118. Okuyucu M, Yalcin Kehribar D, Çapraz M, Çapraz A, Arslan M, Çelik ZB, et al. The Relationship Between COVID-19 Disease Severity and Zonulin Levels. *Cureus*. 2022 Aug ve 14(8):e28255.
119. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 8 ve 18(3):582.
120. Olivieri F, Maguolo A, Corradi M, Zusi C, Huber V, Fornari E, et al. Serum zonulin as an index of glucose dysregulation in children and adolescents with overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2022 Oct ve 17(10):e12946.
121. Gokulakrishnan K, Nikhil J, Vs S, Holla B, Thirumoorthy C, Sandhya N, et al. Altered Intestinal Permeability Biomarkers in Schizophrenia: A Possible Link with Subclinical Inflammation. *Ann Neurosci*. 2022 Apr ve 29(2-3):151-8.

