

## Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği/Avrupa Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

### Avrupa'da Yaşayan Çocuklarda Akut Gastroenterit Tedavisi ile İlgili Kanıta Dayalı Kılavuzlar

\*Alfredo Guarino (Coordinator), \*Fabio Albano, †Shai Ashkenazi, ‡Dominique Gendrel, §J. Hans Hoekstra, ¶Raanan Shamir, and ‖Hania Szajewska

\*Pediatri Anabilim dalı, Napoli Üniversitesi Federico II, Napoli, İtalya, † Schneider Çocuk Tıp Merkezi, Petach-Tikva ve Felsenstein Tıbbi Araştırma Merkezi, Sackler Tıp Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv, İsrail, ‡Paris 5 Üniversitesi ve Saint Vincent de Paul Hastanesi, Paris, Fransa, §Pediatri Anabilim Dalı, Hieronymus Bosch Hastanesi, 's-Hertogenbosch, Hollanda, ¶ Schneider Çocuk Tıp Merkezi, Petach-Tikva ve gastroenteroloji Enstitüsü, Beslenme ve Karaciğer Hastalıkları, Sackler Tıp Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv, İsrail ve ‖ Varşova Tıp Üniversitesi, İkinci Pediatri Anabilim Dalı (II Katedra Pediatrii), Varşova, Polonya

JPGN 46:S81–S122, 2008. © 2008 by European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

#### ZEMİN

ESPGHAN-ESPID *Avrupa'da Yaşayan Çocuklarda Akut Gastroenterit Tedavisi ile İlgili Kanıta Dayalı Kılavuzlar* Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) Avrupa Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESPID) ile işbirliği içinde üstlendiği önemli bir görevin sonucudur. Bu işbirliği, akut gastroenteritin (AGE) bugün halen bütün Avrupa ülkelerinde temel bir sağlık problemi olduğu düşüncesi tarafından tetiklenmiştir. Bütün çocuklarda yaşamın ilk 3 yılı içinde gastroenterit görülmesi beklenir. Gastroenterit çoğu Avrupa ülkesinde genellikle hafif bir hastalıktır, ama yüksek sayıda hastane kabulü ve ihmal edilemeyecek sayıda ölümlle ilişkilidir.

#### Kılavuzlar için gereksinim

Avrupa, gelenek, kültür ve sağlık bakım sistemleri açısından farklılık gösteren çok sayıda zengin ve daha az zengin ülkeyi kapsamaktadır. Avrupa'da, diyare tedavisi çok çeşitli müdahaleleri kapsamaktadır. Bazı ülkelerde, semptomların yoğunluğu ve süresini azaltma çabası ile aşırı tıbbi müdahale gerçekleştirilir ve bunlar her zaman belirgin yararlı sonuçlar vermez. Tanı, beslenme müdahaleleri, ilaçlar ve günümüzde aşılardan dolayı yeni seçenekler ortaya çıkmaktadır ve bunlar semptomların ciddiyeti ve süresini ve enfeksiyon oranını etkileyebilir.

Klinik uygulama kılavuzları, sağlık bakım hizmetlerinin kalitesi ve uygunluğunu artırmak için önemli bir araçtır. AGE için birçok kılavuz vardır, ama bunların hiçbirisi en gelişkin kanıta dayalı belgelerin ön koşulu olan kanıt tabloları içermemektedir. Bu koşullar altında, ESPID ve ESPGHAN, birisi spesifik olarak rotavirüs aşılmasını hedefleyen, diğeri ise daha kapsamlı olarak AGE'li çocuğun tedavisini hedefleyen 2 paralel öneri raporu geliştirmek üzere birlikte bir çalışma başlatmışlardır.

#### Kılavuz Geliştirme Gurubu

Bu proje tam olarak mevcut kanıtların kapsamlı bir analizine ve değerlendirilmesine ve özel araçlar kullanılarak rapor ve önerilerin sınıflandırılmasına dayanmıştır. Kılavuzlar, Alfredo Guarino tarafından koordine edilen Fransa, Hollanda, İsrail, İtalya ve Portekiz'den 7 uzmandan oluşan bir ESPGHAN/ESPID Çalışma Gurubu tarafından geliştirilmiştir. Bu uzmanlar özel ilgi alanları gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları olan pediatristlerdir. Bu çalışma işbirlikçi bir araştırma projesi olarak başlatılmıştır: her çalışma grubu üyesi literatürü sistematik olarak araştırmaktan, kanıt tabloları oluşturmaktan ve metin taslağının hazırlanmasından sorumlu olmuştur. Özellikle Napoli grubu (A. Guarino, F. Albano, A. Lo Vecchio) tıbbi muayene ve hastane kabulü açısından tanım, epidemiyoloji, risk faktörleri ve endikasyonların belirlenmesinden sorumlu olmuştur. Hans Hoekstra klinik değerlendirme ve hastalık ciddiyeti bölümünü ele almıştır; Raanan Shamir ve Corina Hartman tanınan testler ve beslenme tedavisi üzerinde odaklanmıştır; Hania Szajewska liderliğindeki Varşova grubu (A. Chmielewska, B. Patro, M. Ruszczytski) metodolojik bölüm, rehidratasyon ve farmakolojik tedavi konusuna odaklanmıştır. Son olarak, ESPID temsilcileri (S. Ashkenazi ve arkadaşları L. Hoffnung ve N. Tirosh ve D. Gendrel) anti-enfektif tedavi ve prevansiyon bölümlerinden sorumlu olmuştur. Öneriler toplu olarak formüle edilmiştir ve son metin Napoli'de birleştirilmiş ve uyumlu hale getirilmiş ve bütün çalışma grubu tarafından onaylanmıştır. Son metin çalışma grubu dışından uzmanlar tarafından incelenmiş ve ESPGHAN ve ESPID konseyleri tarafından onaylanmıştır.

### **Kılavuzların Kapsamı**

Bu kılavuzların amacı, Avrupa'da bulunan bütün sağlık bakım basamaklarındaki doktorlara (birinci basamak hekimleri, pediatristler ve aile hekimleri) yardımcı olmak ve her hastanın özel olduğunu vurgulamaktır. Bu belge, sağlık bakım sistemlerinin organizasyonu ve yerel değerler ve tercihler (maliyet dahil) açısından değişiklikler göz önünde tutularak diğer alanlarda kullanılmak üzere adapte edilebilir. Yerel karar vericilere de yerel maliyet yararlılık analizine dayalı olarak küçük çocuklarda AGE'nin tedavi edilip edilmemesi ve nasıl tedavi edilmesi konularında yardımcı olabilir.

### **Ödenek**

Kanıtların incelenmesi ve kılavuzların geliştirilmesi için ödenek GlaxoSmithKline Biologicals ve Sanofi Pasteur MSD tarafından sınırsız eğitim kaynağı vasıtası ile sağlanmıştır. Sponsorlar toplantılarda hazır bulunmalarına rağmen, hiçbirisi kılavuzların metodoloji, kapsam ve içeriğinin belirlenmesi veya önerilerin formülasyonu sürecine katılmamıştır.

Kılavuzların geliştirilmesi süreci, bilginin dağıtılması, etkinliğin ve uygulanabilirliğin değerlendirilmesi ve kılavuzların geçerliliğinin test edilmesini içeren karmaşık bir sürecin sadece birinci bölümüdür. Bu kılavuzlar birinci safhadadır ve doğal ortamlarında (Avrupa) onaylanmaları gereklidir. Gastroenteritin ileri boyuttaki yükünü ve sonuçlarını azaltmaya yardımcı olabilirler ve sık görülen bir çocukluk hastalığının bir kıta düzeyinde nasıl ele alınması gerektiğine dair ilginç bir model sunabilirler.

### **Temel Noktalar**

Bu projenin ortaya çıkardığı temel öneriler ve çıkarımlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Akut gastroenterit özellikle yaşamın ilk 3 yılı olmak üzere çocukluk çağında çok sık görülen bir problemdir. Avrupa'da, her zaman olmasa da genellikle hafif bir hastalıktır ve ölüm nadir görülen bir sonuçtur. Ancak, gastroenterit önemli sayıda hastane yatışı ve yüksek maliyetle ilişkilidir.
2. Gastroenteritin ciddiyeti yaştan ziyade etyoloji ile ilişkilidir ve en ciddi vakalardan rotavirüs sorumludur.
3. Dehidratasyon, AGE'nin temel klinik özelliğidir ve genellikle hastalığın ciddiyetini yansıtır. Kilo kaybı, uzamış kapiller dolun zamanı, cilt turgoru ve anormal solunum şekli dehidratasyonu en iyi gösteren klinik bulgulardır.
4. Hastaneye yatış, intravenöz rehidratasyon gibi sadece hastanede uygulanabilecek prosedürlere gereksinimi olan çocuklarda düşünülmelidir.
5. Mikrobiyolojik testler genellikle gerekli değildir.
6. Rehidratasyon temel tedavidir ve mümkün olduğu kadar kısa sürede gerçekleştirilmelidir. Düşük veya azaltılmış ozmolaliteye sahip oral rehidratasyon solüsyonu kullanılmalıdır ve kısıtlama olmaksızın verilmelidir.
7. Düzenli beslenme kesilmemelidir ve ilk rehidratasyondan sonra düzenli beslenmeye devam edilmelidir. Vakaların büyük çoğunluğunda olağan formül mamalar (laktöz içeren) uygundur.

8. İlaçlar genellikle gerekli değildir. Ancak, seçilmiş probiyotikler, semptomların süresi ve yoğunluğunu azaltabilir. Diğer ilaçlar etkili olabilir, ama daha ileri araştırma gereklidir.
9. Antibiyotik tedavisi çoğu AGE vakasında gerekli değildir ve *Salmonella* enfeksiyonu varlığında taşıyıcı durumu uyarabilir. Antibiyotik tedavisi esas olarak şigelozis ve *Campylobacter* enfeksiyonunun erken safhasında etkilidir.
10. Antirotavirüs aşılması ile prevansiyon Avrupa'da yaşayan bütün çocuklar için önerilmektedir ve aşılamanın gastroenterit yükünü sürekli bir şekilde azaltması ve en duyarlı yaş gruplarında ciddi vakaların çoğunu önlemesi beklenmektedir.

## **Kılavuzların Geliştirilmesi ile İlgili Metodlar**

### *Klinik Soruların Tanımlanması*

Klinik uygulama kılavuzlarının geliştirilmesi, ilgili popülasyonu, müdahale şeklini, karşılaştırmayı ve prognozları tanımlayan klinik soruların belirlenmesi ile başlamıştır. ESPGHAN/ESPID Çalışma Grubu, tartışmalar sonucunda akut enfeksiyöz diyarenin tedavisi ile ilgili bir dizi klinik problem üzerinde fikir birliğine varmıştır ve her öneri veya öneri grubu için 1 soru belirlemiştir. Klinik sorular aşağıdaki kategorilere ayrılmıştır: tanım ve epidemiyoloji, ciddi ve/veya inatçı hastalık açısından risk faktörleri, klinik değerlendirme ve hastalığın ciddiyeti, tanısal testler, tıbbi muayene ve hastaneye kabul açısından endikasyonlar, rehidratasyon, beslenme tedavisi, ilaçlar ve diğer tedaviler ve prevansiyon.

### *Araştırma Amaçları için Popülasyonun Tanımlanması*

Araştırma amaçları için popülasyon şu şekilde tanımlanmıştır: daha önceden sağlıklı olan ve klinik olarak AGE (muhtemelen enfeksiyöz kaynaklı diyare) tanısı konmuş olan 5 yaş ve altındaki çocuklar, hastanede yatan hastalar veya poliklinik hastaları (esas olarak coğrafi Avrupa'da yaşayan çocuklar). Ancak, sistematik incelemelerde bu yaş grubunu keskin bir şekilde ayırmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle, bazı durumlarda, veriler 18 yaşına kadar olan kişileri içerebilir.

### *Kanıtların Araştırılması*

Kanıt inceleme prosedürleri, bölüme özgü hedeflenmiş aramaları ve seçilmiş konularda formal sistematik incelemeleri içermiştir. Kılavuzların her bölümünün yazarları ilgili İngilizce literatürü belirlemek üzere bilgisayarda literatür taraması yapmak için teşvik edilmiştir. Ancak, bazı durumlarda diğer dillerde yazılmış olan ilgili makaleler de göz önüne alınmıştır. Bölüme özgü aramalarda, bibliyografik veri tabanları, tarama terimleri ve seçim yöntemleri konuya göre değişmiştir ve Ek I'de sıralanmıştır. Veriler kanıt tabloları şeklinde sunulmuştur (bknz. Ek II).

### *Kanıtın Gücü ve Önerilerin Derecesi*

Bu kılavuzlarda kullanılan kanıtın gücü (1) ve öneri dereceleri (2) Tablo 1'de gösterilmiştir. Kanıtın gücü, bir önerinin dayandığı kanıtın kalitesini gösteren objektif bir ölçümdür. Kanıtın gücü I ile Vb arasında derecelendirilir; I en güçlü kanıt tipini gösterir. Öneri derecesi kanıtın gücünü ve diğer faktörleri (kişisel veya popülasyon düzeyinde uygulandığında bir müdahale ile ilgili potansiyel zarar ve maliyetler gibi) ele alan kalitatif bir göstergedir.

Çalışma grubunun panel toplantıları esnasında yapılan tartışmalardan sonra öneriler formüle edilmiş ve derecelendirilmiştir ve bir konsensusa ulaşılmıştır. Herhangi bir anlaşmazlık konsensus elde edilene kadar tartışılarak çözülmüştür.

### *Önerilerin Son Şeklini Alması ve Uyumlu Hale Getirilmesi*

Kılavuzların taslak metni, incelemek ve daha ileri yorum yapılmak üzere bütün uzman grup üyelerine gönderilmiştir. Bütün eleştirel geri bildirimler tartışılmıştır ve gerektiğinde değişiklikler dahil edilmiştir.

### *Harici İnceleme*

Belge son şeklini almadan önce literatür incelemesinin tam olduğunu verifiye etmek ve klinik anlamlılığı garanti etmek üzere AGE uzmanlarına harici inceleme için gönderilmiştir. Potansiyel kullanıcılara da gönderilmiştir. Yorumlar ve öneriler kılavuzların içinde dahil edilmiştir.

### Açık hakem incelemesi

Kılavuz geliştirme sürecinin bir parçası olarak ön çıkarımlar ve taslak öneriler 2 uluslar arası bilimsel toplantıda sunulmuştur (ESPGHAN'ın 40.cı Yıllık Toplantısı, Barselona, İspanya, 2007 ve ESPID'in 25.ci Yıllık Toplantısı, Porto, Portekiz, 2007). Böylece, kılavuz geliştirme grubu değerli geribildirimler, ek kanıtlar için öneriler ve bazı kanıtlarla ilgili olası alternatif yorumlar almışlardır. Ayrıca, toplantılardaki katılımcılar belgenin sol haline katkıda bulunabilmişlerdir. Böylece, kılavuzlarla ilgili olarak coğrafi ve disiplinler sınırlar üzerinde bir sahiplenme hissi yaratılmıştır.

TABLO 1. Kanıtın gücü ve önerilerin derecesi

Kanıtın gücü	Önerilerin derecesi
I İyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmaların $\geq 1$ sistematik incelemesinden gelen güçlü kanıt	A Düzey I kanıtlarla desteklenmiştir, yüksek düzeyde önerilir
II $\geq 1$ uygun sayıda denek içeren uygun tasarlanmış randomize kontrollü çalışmadan gelen güçlü kanıt	B Düzey II kanıtlarla desteklenmiştir, önerilir
III Randomizasyon yapılmaksızın iyi tasarlanmış çalışmalardan, tek grupta pre-post, kohort, zaman dizisi veya eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışmalarından gelen kanıtlar	C Düzey III kanıtlarla desteklenmiştir; bazı potansiyel klinik uygulamalar uygun kabul edilebilir
IV İyi tasarlanmış çalışmalardan, $>1$ merkez veya araştırma grubunun deneysel olmayan çalışmalarından gelen kanıtlar	D Düzey IV ve V kanıtlarla desteklenmiştir; konsensus yolu benimsenmelidir
Va Saygın otoritelerin düşünceleri	
Vb Klinik kanıtlar, tanımlayıcı çalışmalar veya uzman komitelerin raporları	

### Önerilerin Güncellenmesi

ESPGHAN ve ESPID önerilerin 5 yıl içinde revize edilmesini ve güncel bir belgenin oluşturulmasını hedeflemektedir.

### REFERANSLAR

1. Muir Gray JA. Evidence-based Health Care: How to Make Health Policy and Management Decisions. London: Churchill Livingstone; 1997.
2. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992;102 (Suppl 4):305S-11S.

### TANIM

Akut gastroenterit genel olarak ateş veya kusma ile birlikte veya bunlar olmaksızın dışkıının kıvamında gevşeme (civık veya sulu dışkı) ve/veya dışkılama sıklığında artış (tipik olarak 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda) olarak tanımlanır. Diyare tipik olarak 7 günden kısa sürer ve 14 günden uzun sürmez. Ancak, özellikle yaşamın ilk aylarında dışkılama sayısından ziyade dışkı kıvamının daha önceki dışkı kıvamına göre değişmesi diyarenin daha iyi bir göstergesidir.

Prospektif toplum bazlı bir gözetim çalışmasında (1) onaylanmış olan “24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda civık veya sulu dışkılama veya herhangi bir sayıda kan içeren civık dışkılama” şeklindeki kantitatif AGE tanımı, AGE'nin en yaygın olarak kabul edilmiş tanımı olmuştur ve insidans oranları ile ilgili çalışmalarda en sık kullanılan tanımdır. Ancak, bu tanımlama yaş gruplarını veya kültürel veya diyet özelliklerini hesaba katmamaktadır. Bu nedenle, AGE kantitatif olduğu kadar kalitatif açıdan da (dışkı kıvamında değişiklik) tanımlanmalıdır. Ayrıca, tanım yaşı da göz önüne alınmalıdır, çünkü 3 aydan küçük bebeklerde dışkı sıklığı daha fazladır ve beslenme şekline göre değişebilir. Sağlıklı çocukların dışkılama

sıklığının normal sınırları ile ilgili bilgi (2), diyare tanımının yaş grubuna göre oluşturulmasına yardımcı olur. Dışkı hacmi sadece az sayıda klinik ortamda elde edilebilir ve bu nedenle genel olarak kullanılamaz.

## REFERANSLAR

1. Baqui AH, Black RE, Yunus M, et al. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. Int J Epidemiol 1991;20:1057-63.
2. Fontana M, Bianchi C, Cataldo F, et al. Bowel frequency in healthy children. Acta Paediatr Scand 1989;78:682-4.

## EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa'da 3 yaşından küçük çocuklarda diyare insidansı çocuk başına yıl başına 0.5 ile 1.9 atak arasında değişir.

Rotavirüs akut gastroenteritin en sık ajanıdır.

En sık görülen bakteriyel ajan ülkeye göre *Campylobacter* veya *Salmonella*'dır.

Avrupa'da yaşayan çocuklarda diyare ajanlarının sıklığı az sayıda çalışmada incelenmiştir. Biz, 5 yaşın altındaki yaklaşık olarak toplam 2000 çocukta çeşitli Avrupa ülkelerinde en az 1 yıl süre ile yürütülmüş olan ve AGE ile ilişkili ajanları inceleyen 6 vaka-kontrol çalışması belirledik (1-6). Tablo 2'de bu çalışmalarda bildirilmiş olan temel diyare ajanlarının sıklıklarının sınırları gösterilmektedir. Avrupa ülkelerinde temel enteropatojenlerin coğrafi dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

İncelenen 6 çalışmanın hepsinde, AGE en sık olarak Ekim ile Mayıs ayları arasında ortaya çıkmıştır (pik insidans Ocak ile Mart ayları arasında). Vakaların çoğu viral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişmiştir (en sık görülen ajanlar Rotavirüs ve norovirüstür). Rotavirüsün pik insidansı İsveç dışında Ocak ile Mart ayları arasında görülmüştür. İsveç'te ise AGE ve rotavirüs pik insidansları biraz daha geç görülmüştür (Nisan). Bakteriyel patojenler *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella spp* yıl boyunca saptanmıştır (pikler Mayıs ile Haziran ayları arasında ve Eylül ile Ekim ayları arasında gerçekleşmiştir). Ancak, enteropatojenlerin insidansı iklim ve mevsimden etkilenir.

**TABLO 2.** Avrupalı çocuklarda (0-5 yaş) enteropatojenlerin sıklığı

Patojen	Sıklık, %
Rotavirüs	10-35
Norovirüs	2-20
<i>Campylobacter</i>	4-13
Adenovirüs	2-10
<i>Salmonella</i>	5-8
EPEC	1-4.5
<i>Yersinia</i>	0.4-3
<i>Giardia</i>	0.9-3
<i>Cryptosporidium</i>	0-3
EAggEC	0-2
<i>Shigella</i>	0.3-1.4
STEC	0-3

ETEC	9-0.5
<i>Entamoeba</i>	0-4
Ajan saptanmayan	45-60

EPEC=enteropatojenik Escherichia coli; EAggEC=enteroag-anteroagregatif E coli; STEC=Shiga toksini üreten E coli; ETEC=enterotoksijenik E coli türleri.

Rotavirüs

Campylobacter

Norovirüs

Adenovirüs

Astrovirüs

Salmonella

Rotavirüs

Adenovirüs

Norovirüs

Salmonella

Rotavirüs

Campylobacterü

Salmonella

Norovirüs

Rotavirüs

Salmonella

Campylobacter

Adenovirüs

Rotavirüs

Salmonella

Campylobacter

Adenovirüs

**ŞEKİL 1.** Bu verilerin erişilebilir olduğu Avrupa ülkelerinde temel enteropatojenlerin coğrafi dağılımı. Avrupa ülkelerinde temel akut gastroenterit (AGE) ajanları sıklık sırasına göre sıralanmıştır. Rotavirüs bütün Avrupa’da en sık enteropatojendir. *Campylobacter* kuzey ülkelerinde ikinci en sık enteropatojendir ve *Salmonella* güney ülkelerinde ikinci en sık enteropatojendir.

Parazitler sağlıklı çocuklarda akut diyarenin nadir bir nedenidir. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda veya düşük gelirli ülkelerde yaşayan çocuklarda diyareye en sık neden olan parazitler *Cryptosporidium* ve *Giardia*’dır ve her iki durumda da diyare kronik olma eğilimindedir (7-11). Gelişmiş ülkelerde, parazitler en sık olarak çocuk bakım merkezleri ve kreşlerde görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bunlar endemiktir ve malnütrisyona katkıda bulunabilir. *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura* ve *Entamoeba histolytica* da diyareye neden olabilir. Bunların önemi coğrafi yerleşime ve çocuğun bağışıklık durumuna göre değişir.

AGE, belli bir popülasyonda belli bir dönemde beklenenden önemli derecede daha yüksek bir oranda görülürse, “epidemik diyare” olarak isimlendirilir.

Çocuklarda diyarenin temel nedeni olan rotavirüs gastroenteritinin hesaplanan yaşa özgü yıllık insidans oranları incelenen bütün bölgelerde 6 ile 11 ay arasındaki ve 12 ile 23 ay arasındaki çocuklarda diğer tüm yaş gruplarına göre daha yüksektir. *Campylobacter*, özellikle kuzey Avrupa ülkelerinde 5 yaşından sonra en sık görülen enteropatojendir. Tablo 3 en sık görülen enteropatojenlerin yaşla ilgili örüntüsünü göstermektedir.

**TABLO 3.** En sık görülen enteropatojenlerin yaşla ilgili örüntüsü

<1 yaş	1-4 yaş	>5 yaş
Rotavirüs	Rotavirüs	Campylobacter
Norovirüs	Norovirüs	Salmonella
Adenovirüs	Adenovirüs	Rotavirüs
Salmonella	Salmonella	
	Campylobacter	
	Yersinia	

## REFERANSLAR

1. Caprioli A, Pezzella C, Morelli R, et al. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:876–83.
2. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280–8.
3. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54–60.

4. Maltezou HC, Zafiropoulou A, Mavrikou M, et al. Acute diarrhoea in children treated in an outpatient setting in Athens, Greece. *J Infect* 2001;43:122–7.
5. Olesen B, Neimann J, Bottiger B, et al. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J Clin Microbiol* 2005;43:3636–41.
6. Tompkins DS, Hudson MJ, Smith HR, et al. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls. *Commun Dis Public Health* 1999;2:108–13.
7. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, et al. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12 (Suppl 1):S41–50.
8. Lacroix C, Berthier M, Agius G, et al. Cryptosporidium oocysts in immunocompetent children: epidemiologic investigations in the day-care centers of Poitiers, France. *Eur J Epidemiol* 1987;3:381–5.
9. Pickering LK, Woodward WE, DuPont HL, et al. Occurrence of *Giardia lamblia* in children in day care centers. *J Pediatr* 1984;104:522–6.
10. Ish-Horowicz M, Korman SH, Shapiro M, et al. Asymptomatic giardiasis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:773–9.
11. Ali SA, Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:453–60.

## **CİDDİ VE/VEYA İNATÇI HASTALIK AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİ**

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tabloları Ek II, Tablo 1.1 ve Tablo 1.8’de verilmiştir.

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Klinik Özellikler Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Diyarenin ciddiyeti dehidratasyonun derecesi ile yakından ilişkilidir; kusma ciddi akut gastroenteritin indirekt bir bulgusu olarak kabul edilmelidir ve tedavide dikkatli bir şekilde göz önüne alınmalıdır.

İştah kaybı, ateş, kusma ve dışkıda müküs sıklıkla inatçı diyare ile ilişkilidir (kanıt gücü düzeyi III).

Ayrıca, günde 2 kereden fazla kusma sıklığı ve ateş, dehidratasyona neden olan ciddi diyarenin temel nedeni olarak kabul edilen rotavirüs enfeksiyonunun sık görülen semptomlarıdır. Bu bulgular diyare nedeni ile hastaneye yatırılmış olan çocuklarda sık görülür (1). Bu gözlem gelişmekte olan ülkelerde yürütülmüş olan çalışmalarda elde edilen sonuçları onaylamaktadır (2,3).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Yaş Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Avrupa’da ciddi diyare açısından bir risk faktörü olarak yaşı değerlendiren tek çalışma, 6 yadan küçük bebeklerde görülen yüksek dehidratasyon insidansının rotavirüse daha fazla maruz kalma ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (III).

Gelişmekte olan ülkelerde, küçük yaş (<6 ay) diyarenin ciddiyeti ve sürekliliği ile ilişkili bulunmuştur (II).

Avrupa’da yaşayan çocuklarda diyarenin ciddiyeti ile yaş arasında bir korelasyon olup olmadığını inceleyen prospektif bir kohort çalışması, diyarenin klinik özelliklerinde yaşla ilişkili farklılıklar saptamamıştır, ancak bebekler ve küçük çocuklarda diyarenin ciddiyetinin fazla olması, rotavirüse daha fazla maruz kalma ile ilişkili görünmüştür (4). Endüstrileşmiş ülkelerde yaşla inatçı diyare arasındaki korelasyonlarla ilgili veri yoktur. Gelişmekte olan ülkelerde 6 aydan küçük çocuklar daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında ciddi veya inatçı diyare atakları veya diyareye bağlı ölüm açısından anlamlı derecede daha yüksek riske sahiptir (5,6).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Etyoloji Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Rotavirüs, norovirüs, astrovirüs, enteroagregatif *Escherichia coli* ve atipik *E.coli* inatçı diyaresi olan çocuklarda saptanan

temel patojenlerdir (III).

Rotavirüs çocukluk çağı diyaresinin en ciddi enterik patojenidir (III).

Gelişmekte olan dünyanın verilerinin tersine, endüstrileşmiş ülkelerde viral patojenler inatçı diyarenin etyolojisinde önemli bir rol oynarlar (7). Bazı çalışmalar, rotavirüsün, diğer ajanların neden olduğu diyareler ile karşılaştırıldığında, daha yüksek ciddiyet puanları, saha fazla sayıda kusma atakları ve daha uzun süre ile ilişkili olan diyare ataklarından sorumlu olduğunu göstermektedir (8,9). Rotavirüs gastroenteriti olan Avrupalı çocuklar ciddi dehidratasyon geliştirmek ve hastaneye yatırılmak açısından yüksek riske sahiptir (4). Norovirüs, gastroenteriti olan çocuklarda ikinci en sık enteropatojenik virüstür; Avrupa'da temel bir gastroenterit nedeni olarak kabul edilir (10). Bakteriyel patojenler arasında enteroaggregatif E. Coli ve atipik E. Coli inatçı diyare atakları ile ilişkilidir (7).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Hastaneye Yatış Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Daha önceki hastaneye yatışların diyarenin ciddiyeti ve süresini etkileyebileceğini gösteren kanıt yoktur.

Nazokomiyal AGE'nin nazokomiyal olmayan AGE'den daha ciddi olduğunu gösteren direkt kanıt yoktur. Ancak, nazokomiyal gastrointestinal enfeksiyonların hastanede yatışta median 3 gün uzamaya yol açtıkları hesaplanmıştır. Rotavirüs nazokomiyal diyarenin temel ajanıdır. Hastade yatış süresi, yaşın genç olması, tıp dışı kişilerin varlığı ve immün yetmezlik veya malnütrisyon çocuklarda nazokomiyal rotavirüs enfeksiyonları riskini artırır (9,11).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Sosyoekonomik Faktörler Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Avrupa ülkelerinde, zayıf da olsa, düşük sosyoekonomik durum ile diyarenin ciddiyeti veya inatçı diyare arasında bir bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (III).

İki çalışma (7,12) inatçı diyare riskinin, diyareden etkilenmiş olan başka bir kişi ile veya oda başına 3 veya daha fazla kişi ile birlikte yaşayan çocuklarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular gelişmekte olan ülkelerde elde edilen sonuçları desteklemektedir (13-15). Ayrıca, endüstrileşmiş ülkelerde, aşağıdaki faktörlerin artmış diyare riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır: yakın zamanda ülke dışına yapılan seyahat, semptomatik bir kişi ile temas, hastaneye yatış, işsizlik ve anne babanın düşük eğitim düzeyi (16,17). Viral diyare için temel risk faktörü son 2 hafta içinde semptomatik bir kişi ile temastır. Bakteriyel diyare için temel risk faktörü, enfektif diyare riskinin yüksek ve sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelere seyahattir.

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Besleme Uygulaması Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Anne sütü ile beslenmenin Avrupalı çocuklarda gastrointestinal enfeksiyon oranlarını düşürdüğünü gösteren kanıtlar vardır (III).

Anne sütü ile beslenmenin Avrupalı çocuklarda diyarenin ciddiyeti ve süresini azalttığını gösteren kanıtlar azdır.

Gelişmekte olan ülkelerde, besleme uygulamaları diyarenin ciddiyeti ve inatçı diyare ile ilişkilidir: kısmen anne sütü ile beslenmiş, mama ile beslenmiş ve anne sütünden erken kesilmiş çocuklarda ciddi ve inatçı diyare gelişme riski daha uzun süre sadece anne sütü ile beselenmiş çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (5,18,19). Anne sütünün ciddi ve inatçı diyareye karşı koruyucu etkisi, Avrupalı çocuklar için de geçerli olabilir (12,20). Orta sınıf bir popülasyonla ilgili prospektif bir çalışma, anne sütü ile beslenmemiş veya kısmen anne sütü ile beslenmiş çocuklarla karşılaştırıldığında, anne sütü ile beslenmiş çocuklarda anlamlı derecede daha az sayıda diyare atağı olduğunu ve daha az

hastaneye yatışa gereksinim görüldüğünü ortaya koymuştur (21). Yaşamın ilk bir yılı içinde gastroenterit insidansı anne sütü ile beslenen çocuklarda mama ile beslenen çocuklara göre yaklaşık olarak %50 daha yüksek bulunmuştur (22). Anne sütü ile beslenen bebeklerde, gastrointestinal hastalık nedeni ile hastaneye kabul gereksinimi olasılığı daha düşük bulunmuştur (23). 1984’de yürütülen bir çalışmada, anne sütünün küçük bebeklerde rotavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu görülmüştür (24). Emzirmenin süresi anne sütünün koruyucu etkisi ile direkt olarak ilişkili olabilir. Gerçekten de, en az 3 ay süre ile anne sütü ile beslenmiş olan bebeklerde önemli derecede daha az gastrointestinal hastalık saptanmıştır (12,23) ve 6 gün veya daha uzun süren diyare atağı olasılığı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (25,26).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Kreşe Devam Etmek Arasında bir İlişki Var mıdır?**

Kreşe devam eden çocuklarda hafif ve ciddi diyareal hastalık riski evde bakılan çocuklara göre daha yüksektir (III). İnatçı diyare ile ilgili veri yoktur.

Sık görülen enfeksiyonlar açısından bir risk faktörü olarak kreşe devam yaşla birlikte anlamlı derecede farklılık göstermektedir (27). En yüksek diyare insidansı 2 yaşından küçük çocuklarda saptanmıştır (18,19). Bütün çalışmalarda mikrobiyolojik analizler yapılmamıştır, ama viral etyoloji en sık saptanan etyoloji olarak görünmektedir ve muhtemelen yaşla ilişkili örüntüyü doğrulamaktadır. Rotavirüs, özellikle kışın kreşlerde görülen en sık AGE ajanıdır (8,28). Bazı coğrafi bölgelerde, sapovirüs viral vakaların yaklaşık olarak %20’sinden sorumlu olabilir (30).

2 yaşından küçük çocukları kabul eden merkezlerde hastalık yayılma riski yüksektir (>%50). Bu durum büyük salgınlara neden olur. Buna karşılık, sadece 2 yaş ve üzerindeki çocukları kabul eden merkezlerde yayılma riski düşüktür (<%10) ve salgınlara kısıtlı olma eğilimindedir (31).

### **Ciddi veya İnatçı Diyare ile Altta Yatan Kronik Hastalık veya İmmün Yetmezlikler Arasında bir İlişki Var mıdır?**

İmmün yetmezliği olan çocuklarda kronik diyare ataklarının gelişme riski daha yüksektir.

Konjenital veya edinsel immün supresyonu olan çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon insidansı daha yüksektir. MHC-II eksikliği ve hipogammaglobulinemi ve ciddi kombine immün yetmezlik sendromları gibi bu tür konjenital immün yetmezlikler yüksek kronik diyare riski ile ilişkilidir ve kronik diyare immün yetmezliğin ilk belirtisi olabilir (32,33). Ortalama diyare süresi, immün yetmezliği olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre sıklıkla daha uzundur. Edinsel immün supresyonun temel nedeni olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda inatçı diyarenin önde gelen alta yatan nedenidir. Bu ilişki, etkin antiretroviral tedavilere sınırlı erişimle açıklanmaktadır. Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi HIV’le ilişkili diyareyi önler. Avrupa ülkelerinde, HIV enfeksiyonunu diyare ataklarının ciddiyeti veya inatçı diyare atakları ile ilişkilendiren kanıt yoktur. Bu bulgu, muhtemelen etkili antiretroviral tedaviye atfedilebilir.

Bazı Afrika ülkelerinde, kronik diyare ile HIV arasında yakın bir ilişki vardır; kronik diyare HIV’i öngörür (34). Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve AGE riski veya uzun AGE seyri arasındaki ilişkiye dair kesin kanıtlar yoktur. Ancak, oportunistik patojenler olarak isimlendirilen bazı enterik ajanlar, HIV ile enfekte çocuklarda daha sık görülebilir ve daha agresif olabilir. Temel oportunistik enteropatojen *Cryptosporidium parvum*’dur.

Son birkaç on yılda, yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte ciddi veya inatçı diyare AIDS’li çocuklarda nadir görülmeye başlanmıştır. Malignansiler veya enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi diğer hastalıklar, çocukları ciddi diyareye maruz bırakabilir ve spesifik bir yaklaşımı gerektirir.

## **REFERANSLAR**

1. Yalcin SS, Hizli S, Yurdakok K, et al. Risk factors for hospitalization in children with acute diarrhea: a case control study. Turk J Pediatr 2005;47:339–42.
2. Faruque AS, Mahalanabis D, Islam A, et al. Breast feeding and oral rehydration at home during diarrhoea to prevent dehydration. Arch Dis Child 1992;67:1027–9.
3. Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Manna B, et al. Risk factors for development of dehydration in young children with acute watery diarrhoea: a case-control study. Acta Paediatr 1995;84:160–4.
4. Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based

- study. *Eur J Pediatr* 2007;166:241–7.
5. Molbak K, Jensen H, Ingholt L, et al. Risk factors for diarrheal disease incidence in early childhood: a community cohort study from Guinea-Bissau. *Am J Epidemiol* 1997;146:273–82.
  6. Fagundes-Neto U, de Andrade JA. Acute diarrhea and malnutrition: lethality risk in hospitalized infants. *J Am Coll Nutr* 1999;18:303–8.
  7. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:52–8.
  8. Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:500–7.
  9. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlken B, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:784–91.
  10. Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM, et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:570–5.
  11. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity, and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S12–21.
  12. Etiler N, Velipasaoglu S, Aktekin M. Risk factors for overall and persistent diarrhoea in infancy in Antalya, Turkey: a cohort study. *Public Health* 2004;118:62–9.
  13. Lima AA, Moore SR, Barboza MS Jr, et al. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 2000;181:1643–51.
  14. Victora CG, Fuchs SC, Kirkwood BR, et al. Breast-feeding, nutritional status, and other prognostic factors for dehydration among young children with diarrhoea in Brazil. *Bull World Health Organ* 1992;70:467–75.
  15. Bartlett AV, Hurtado E, Schroeder DG, et al. Association of indicators of hygiene behavior with persistent diarrhea of young children. *Acta Paediatr* 1992;381 (Suppl):66–71.
  16. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666–74.
  17. Ethelberg S, Olesen B, Neimann J, et al. Risk factors for diarrhea among children in an industrialized country. *Epidemiology* 2006;17:24–30.
  18. Clemens J, Rao M, Ahmed F, et al. Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: prevention or postponement? *Pediatrics* 1993;92:680–5.
  19. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987;2:319–22.
  20. Guarino A, Spagnuolo MI, Russo S, et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:173–8.
  21. Palti H, Mansbach I, Pridan H, et al. Episodes of illness in breastfed and bottle-fed infants in Jerusalem. *Isr J Med Sci* 1984;20:395–9.
  22. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 1995;126:696–702.
  23. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, et al. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* 1990;300:11–6.
  24. Weinberg RJ, Tipton G, Klish WJ, et al. Effect of breast-feeding on morbidity in rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 1984;74:250–3.
  25. Baker D, Taylor H, Henderson J. Inequality in infant morbidity: causes and consequences in England in the 1990s. ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Epidemiol Community Health* 1998;52:451–8.
  26. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:e837–42.
  27. Lu N, Samuels ME, Shi L, et al. Child day care risks of common infectious diseases revisited. *Child Care Health Dev* 2004;30:361–8.
  28. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, et al. Viral etiology and

- incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:962–5.
29. Louhiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, et al. Day-care centers and diarrhea: a public health perspective. *J Pediatr* 1997;131:476–9.
30. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, et al. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:962–5.
31. Public health considerations of infectious diseases in child day care centers. The Child Day Care Infectious Disease Study Group. *J Pediatr* 1984; 105:683–701.
32. Perlmutter DH, Leichtner AM, Goldman H, et al. Chronic diarrhea associated with hypogammaglobulinemia and enteropathy in infants and children. *Dig Dis Sci* 1985;30:1149–55.
33. Klein C, Lisowska-Grospierre B, LeDeist F, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr* 1993;123:921–8.
34. Guarino A, Bruzzese E, De Marco G, et al. Management of gastrointestinal disorders in children with HIV infection. *Paediatr Drugs* 2004;6:347–62.

## KLİNİK DEĞERLENDİRME VE HASTALIK CİDDİYETİ

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tabloları Ek II, Tablo 2.1-2.2’de verilmiştir.

AGE’ye neden olan çeşitli patojenlerin insidansı endüstrileşmiş ülkelerde büyük ölçüde farklılık gösterir. Bu patojenlerin insidansını belirleyen önemli faktörler coğrafi yerleşim, sosyoekonomik durum ve mevsimdir. Aynı ülke içinde de farklılıklar olabilir. Başvuru semptomlarını ele alırken klinisyen bu farklılıkları göz önünde bulundurmalıdır. Bu sistematik incelemede, veriler bakteriyel patojenlerin prevalansının düşük olduğu Avrupa ülkelerinde yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir.

### Bakteriyel veya Viral Diyare Etyolojisini Gösteren Tek Bir Klinik Özellik Var mıdır?

Yüksek ateş (>40 °C), bariz fekal kan, karın ağrısı ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumunun her birisi bakteriyel bir patojene işaret eder. Kusma ve solunum semptomları viral bir etyoloji ile ilişkilidir (III,C).

Klinik araştırmalar şunlara odaklanmıştır:

- Ateş (farklı tanımlamalar: yok, hafif, orta derece ve yüksek)
- Kusma (yok, var ve sıklıkla ilgili farklı tanımlamalar)
- Başlangıç (ani veya daha yavaş)
- Dışkılama sıklığı (farklı tanımlamalar: düşük, orta derece ve yüksek sıklık)
- Fekal müküs (barz veya bariz değil)
- Fekal kan (bariz veya gizli)
- Karın ağrısı (var veya yok)
- Solunum yolları semptomları (burun akıntısı, öksürük)
- MSS tutulumu (irritabilite, apati, nöbetler veya koma)

Genel olarak bu semptomların çoğu iyi tanımlanmamıştır veya karşılaştırılabilir prognoz ölçümleri yapılmamıştır (1-10). Aynı ele alındığında her semptom düşük bir duyarlılık ve düşük-iyi özgüllüğe sahiptir. Etiyolojinin en iyi prediktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Bariz fekal kan bakteriyel patojenleri öngörür (1,3,5). Finkelstein ve ark. (3) pozitif prediktif değerin (PPV) 0.30 ve negatif prediktif değerin (NPV) 0.91 olduğunu bildirmişlerdir. Bariz kanın prediktif değerleri, gelişmekte olan ülkelerde daha iyidir.
- Yüksek ateş (>40°C) bakteriyel etyoloji açısından düşük bir pozitif prediktif değere ve iyi bir negatif prediktif değere sahiptir. Yüksek ateş *Shigella* enfeksiyonunda sık görülür (6). Aynı bir semptom olarak orta derecede ateş klinisyene etyolojiyi belirlemek açısından yardımcı olmayacaktır.
- Karın ağrısı bakteriyel patojenler açısından orta derecede prediktiftir (1,5).
- MSS tutulumu, özellikle *Salmonella* ve *Shigella* olmak üzere bakteriyel patojenlerle birlikte daha fazla görülür (6).
- Solunum yolları semptomları viral patojenlerle ilişkilidir. Ancak, ilişki virüsün patojenik mekanizmasından ziyade mevsimsellikle ilişkilidir (4,6).

Parazitik patojenler ve diğer patojen grupları arasındaki farklılıklarla ilgili veri yoktur. Bakteriyel ve viral patojenlerle oluşan karışık enfeksiyonlar, tek bir ajanla oluşan enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında daha ciddi diyareye neden olur (5).

#### **Bakteriyel veya Viral Diyare Etiyolojisini Gösterebilecek Klinik Özellik Kombinasyonları Var mıdır?**

Klinik özellik kombinasyonlarının bakteriyel veya viral bir ajanı güvenilir bir şekilde öngörebileceğini gösteren kanıt yoktur.

Bazı araştırmacılar daha prediktif olan semptom ve bulgularının (3,11) veya klinik puanlarının (2) kombinasyonlarının bakteriyel patogenez açısından prediktif değerleri artırıp artırmayacağını değerlendirmişlerdir. Dewitt ve ark. (11) retrospektif bir çalışmada diyarenin ani başlamasının (günde 4'den fazla dışkılama) ve diyare öncesinde kusma olmamasının bakteriyel etyoloji olasılığının daha yüksek olduğu bir alt popülasyonu tarif ettiğini saptamışlardır. Fontana ve ark. (2) ve Finkelstein ve ark. (3) ateş artı bariz fekal kanın ve bariz fekal kan artı dışkılama sıklığının yüksek olmasının ( $\geq 10$  dışkılama/gün) bakteriyel gastroenterit açısından her bir maddenin tek başına olduğundan daha prediktif olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, veriler retrospektif verilerdir ve bu bulguyu doğrulamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

#### **Farklı Viral Patojenleri Gösteren Klinik Özellik Kombinasyonları Var mıdır?**

Klinik ciddiyet, kusma ve dehidratasyon, rotavirüs enfeksiyonlarında daha kötüdür. Adenovirüs 40/41 enfeksiyonları olan çocuklarda daha az genel semptom vardır. Kusma astrovirüs enfeksiyonunda, rotavirüs enfeksiyonlarına göre daha az belirgindir (III, C).

Az sayıda çalışma primer sonuç olarak klinik parametreleri ele almıştır. Vaka serilerinden elde edilen veriler ateş (tanımlanmamış veya derecelendirilmemiş) ve genel durum için mevcuttur. Adenovirüs enfeksiyonları olan hastalarda, rotavirüs enfeksiyonu olan hastalara göre daha az ateş vardır (5) ve genel durum daha iyidir (9). Kusma, astroviral enfeksiyonda rotaviral enfeksiyona göre daha az şiddetlidir ve daha kısa sürer (8,10). Benzer şekilde, klinik semptomlar ve dehidratasyon rotaviral enfeksiyonlarda astroviral enfeksiyonlara göre daha ciddidir (8). Norovirüs küçük çocuklarda önemli bir AGE patojeni olarak yakın zamanlarda tanınmıştır, ama bunun klinik özelliklerini diğer viral patojenlerin klinik özellikleri ile karşılaştıran veriler sınırlıdır. Hollanda'da genel uygulamalar dahilinde gastroenterit ile ilgili yürütülen bir vaka-kontrol çalışması, norovirüs enfeksiyonu olan küçük çocuklarda, rotavirüs AGE'si olan çocuklarla karşılaştırıldığında önemli derecede kusma, ama daha az ateş ve diyare olduğunu göstermiştir (12).

#### **Bu Çocuk Dehidrate mi?**

En iyi dehidratasyon ölçümü vücut ağırlığında ortaya çıkan kayıp yüzdesidir (Vb, D).

Dehidratasyon yok veya minimal dehidratasyon, hafif veya orta derece dehidratasyon ve ciddi dehidratasyon şeklinde alt

gruplara sınıflandırma uygun tedavi için temel koşuldur (I, A).

Vakaların çoğunda hastalık öncesi vücut ağırlığı bilinmez, ama diğer kriterler dehidratasyonun derecesi ile ilgili bir tahmin sağlayabilir (aşağıda belirtilmiştir).

Dehidratasyonun yanlış değerlendirilmesi, acil tedavinin başlatılmasının gecikmesi veya gereksiz müdahalelerle aşırı tedavi gibi önemli sonuçlar doğurabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) kılavuzlarına göre hastalar şu alt gruplara ayrılırlar: minimal dehidratasyon veya dehidratasyon yok (vücut ağırlığında <%3 kayıp), hafif – orta derece dehidratasyon (vücut ağırlığında %3-9 kayıp) ve ciddi dehidratasyon (vücut ağırlığında >%9 kayıp) (13,14). Dehidratasyonun ilk bulguları nispeten geniş bir sıvı kaybı yelpazesinde ortaya çıkacaktır (vücut ağırlığının %3 ile %9'u arasında). Uygun tedavi, dehidratasyonun değerlendirilmesi ve bu alt gruplara sınıflandırma yapılmasına dayanır. Günlük uygulamada, sağlık bakım sağlayıcıları dehidratasyonu olduğundan fazla değerlendirme eğilimindedir (15).

### **Bir Doktor Dehidratasyonu Klinik Öyküye Göre Nasıl Değerlendirebilir?**

Dehidratasyon semptomları ile ilgili olarak anne babanın bildirimleri özgüllük açısından o kadar zayıftır ki, klinik olarak yararlı olmayabilir. Anne babanın idrar çıkışının normal olduğunu bildirmesi dehidratasyon olasılığını azaltır (Vb, C).

Endüstrileşmiş ülkelerdeki popülasyonlarda diyarenin ve/veya kusmanın ciddiyeti ve dehidratasyon miktarı ile ilgili az sayıda veri vardır. Gelişmekte olan ülkelerde, sık ve bol hacimli diyare ve kusması olan küçük çocuklar en yüksek riske sahiptir (III, C).

Pediatrist klinik anamnez alırken yakın zamanda ölçülen vücut ağırlıklarını, değiştirilen bez sayısını (uygunsa), idrar çıkışını, kumayı (miktar ve sıklık), dışkılamayı (miktar ve sıklık), genel durumu, aktivite durumunu, gözlerde çöküklük olup olmadığını, evdeki oral alım miktarını (berrak sıvılar dahil), olağan oral alıma göre farklılık olup olmadığını (daha az veya daha çok) ve vücut ısısını sorgulayacaktır (16). Üç çalışmada, düşük idrar çıkışı dehidratasyon için bir öngörüdürücü faktör olarak değerlendirilmiştir (5,17,18). Toplu verilerin analizinde, bildirilen düşük idrar çıkışı %5 dehidratasyon olasılığını artırmamıştır (olasılık oranı (OO) 1.3; %95 güvenlik aralığı (GA) 0.0-1.9) (16). Anne babanın normal idrar çıkışı bildirmesi, dehidratasyon olasılık oranını 0.27'e düşürür (OO 0.27; %95 GA 0.14-0.51) (18). Gelişmekte olan ülkelerde, yüksek diyare hacmi dehidratasyonun ciddiyeti ile yansır (13). Avrupa ülkeleri için veri saptanmamıştır.

### **Bir Doktor Dehidratasyonu Belirti ve Bulgulara Dayalı Olarak Değerlendirebilir mi?**

Dehidratasyon için klinik testler kesin sonuç vermez (genellikle testi yapan kişiler arasında sadece iyi-orta derece fikir birliği görülür) (III, C).

Öyküdeki özellikler dehidratasyon için bir tarama testi olarak orta derecede duyarlıdır (III, C).

Dehidratasyonun değerlendirilmesi için en iyi 3 muayene bulgusu uzamış kapiller dolun zamanı, anormal cilt turgoru ve anormal solunum şeklidir (III, C).

Muayene genel görünüm ve uyanıklık durumunun, solunum hızının, hiperpne (derin hızlı solunma), vücut ısısının, nabızın ve kan basıncının da değerlendirilmesini içerecektir. Cilt turgoru lateral karın duvarında göbek düzeyinde değerlendirilir. Klinisyenin başparmağı ve işaret parmağı arasında oluşan kıvrım normalde hemen geri dönecektir (19,20). Aşırı subkutan yağ ve hipernatremi, dehidrate bir çocukta yanlış olarak normal turgora neden olabilir ve malnütrisyon orta derecede dehidrate kişilerde geri çekilme süresini yanlış şekilde uzatabilir.

Genel olarak muayene bulguları ve semptomların dehidratasyonu değerlendirmek açısından doğruluk derecesi düşüktür (16). Anne babalar ve hemşireler arasındaki orta derecede fikir birliği düzeyi ve daha az önemli olmamak üzere klinisyenler arasındaki düşük fikir birliği düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kapiller dolun zamanı, kol kalp düzeyinde tutularak sıcak bir ortamda bir parmak üzerinde ölçülür. Basınç dital parmak ucunun palmar yüzeyinde yavaş yavaş artırılmalıdır ve solukluk oluşuktan hemen sonra bırakılmalıdır. Normal rengin geri gelmesine kadar geçen zaman bir kronometre ile ölçülür. Dehidratasyonu olmayan çocuklar için normal değerler

1.5-2 sn'den azdır (21). Kapiller dolun basıncına etki ettiği bildirilen faktörler ortam ısısı, uygulama bölgesi, ışılandırma, ilaçlar ve primer ve sekonder otonom değışikliklerdir (16).

Streiner ve ark. (16) küçük çocuklarda (1 ay-5 yaş) dehidratasyonun değeriendirilmesi için semptom ve bulguların hassasiyeti ve doğruluğunu sistematik olarak incelemişlerdir. Çocukların çoğu endüstrilemiş ülkelerin çocuklarıdır. %5 ve üzerinde dehidratasyonu öngörmek açısından en yararlı bulgular anormal kapiller dolun zamanı, anormal cilt turgoru ve anormal solunum şekli olarak saptanmıştır. Soğuk ektremiteler, zayıf bir nabız veya gözyaşı olmaması da dehidratasyonun yararlı göstergeleridir. Küçük bebeklerde çökük gözler, kuru müköz membranlar, artmış kalp hızı, çökük fontanel ve genel durumun kötü görünmesi dehidratasyonun değeriendirilmesinde daha az yararlı olarak saptanmıştır (Tablo 4).

**TABLO 4. %5 dehidratasyonu saptamak üzere klinik bulgular için test özelliklerinin özeti (16)**

Bulgu	Referans	Katılımcıların toplam sayısı	OO özet değeri (%95 GA) veya değeri aralığı		Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)
			Var	Yok		
Uzamış kapiller dolun	(15,18,21,26)	478	4.1 (1.7-9.8)	0.57 (0.39-0.82)	0.60 (0.29-0.91)	0.85 (0.72-0.98)
Anormal cilt turgoru	(15,18-20,26)	602	2.5 (1.5-4.2)	0.66 (0.57-0.75)	0.58 (0.40-0.75)	0.76 (0.59-0.93)
Anormal solunum şekli	(15,18,20,26)	581	2.0 (1.5-2.7)	0.76 (0.62-0.88)	0.43 (0.31-0.55)	0.79 (0.72-0.86)
Çökük gözler	(15,17,18,20)	533	1.7 (1.1-2.5)	0.49 (0.38-0.61)	0.75 (0.62-0.88)	0.52 (0.22-0.81)
Kuru müköz membranlar	(15,17,18,20)	533	1.7 (1.1-2.6)	(0.21-0.79).63)	0.86 (0.80-0.92)	0.44 (0.13-0.74)
Soğuk ektremite	(17,20)	206	1.5, 18.8	0.89, 0.97	0.10, 0.11	0.93, 1.00
Zayıf nabız	(18,20)	360	3.1, 7.2	0.66, 0.96	0.04, 0.25	0.86, 1.00
Gözyaşının yokluğu	(15,17,18)	398	2.3 (0.9-5.8)	0.54 (0.26-1.13)	0.63 (0.42-0.84)	0.68 (0.43-0.94)
Artmış kalp hızı	(15,18,20)	462	1.3 (0.8-2.0)	0.82 (0.64-1.05)	0.52 (0.44-0.60)	0.58 (0.33-0.82)
Çökük fontanel	(15,17,20)	308	0.9 (0.6-1.3)	1.12 (0.82-1.54)	0.49 (0.37-0.60)	0.54 (0.22-0.87)
Genel durumun kötü görünmesi	(15,17,18)	398	1.9 (0.97-3.8)	0.46 (0.34-0.61)	0.80 (0.57-1.04)	0.45 (_0.1 to 1.02)

OO= olasılık oranı; GA= güvenlik aralığı

## Dehidratasyon ve Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi için Puanların Geçerliliği Nedir?

Çeşitli puanlar öne sürülmüştür, ama bunlar hastalarda dehidratasyonun değerlendirilmesi için onaylanmamıştır.

Çocuğun tedavisi için bir puanlama sisteminin kullanılmasını destekleyecek kanıt yoktur (Vb D).

Genel olarak, AGE'nin ciddiyeti dehidratasyonun derecesi ile yansır. Klinik pratisyen dehidratasyon riski olan bir çocuğu değerlendirirken ilgili semptom ve bulguları (Tablo 4) birleştirmenin tanısıl gücü artırabileceği düşünülebilir, ama bunun ortaya konması gereklidir. Dehidratasyonu değerlendirmek için çeşitli ciddiyet puanları icat edilmiştir. Friedman ve ark. (22) dehidratasyon tanısı konmuş olan çocuklarda tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere 4 maddeyi bir ölçek içinde gruplandırmışlardır. Ancak, bu çalışmanın amacı dehidratasyon tanısı koymak değildi. Fortin ve ark. (23) geliştirmekte olan ülkelerde bebekler için bir dehidratasyon puanlama sistemi oluşturmayı hedeflemişlerdir. Sadece birkaç çalışma bu puanlama sisteminin kullanılmasını desteklemiştir ve bunların hiçbirisi gelişmiş ülkelerde yürütülmemiştir. Başlangıçta rotavirüs aşılmasının etkinliğini incelemek üzere geliştirilmiş olan Ruuska-Vasikari 20 puanlı ölçek (24) bir Avrupa ülkesinde yakın zamanlarda yürütülmüş olan bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonunun ciddiyetini araştırmak üzere kullanılmıştır (25). Ancak, çocuğun tedavisi için herhangi bir puanlama sistemi ile ilgili veriler mevcut değildir.

Dehidratasyonun değerlendirilmesi için puanlama sistemlerinin kullanılmasını destekliyoruz, ancak bunların tek bir hastada uygulanması zor ve zahmetli olabilir.

### Genel Çıkarımlar

Dehidratasyonun bulguları kesin ve doğru olmayabilir. Bu nedenle, dehidratasyonun derecesini tam olarak saptamak zordur. Klinik uygulamada, fizik muayene klinisyenin hastaları 3 grupta sınıflandırmasını sağlar (dehidratasyon yok, hafif/orta dehidratasyon ve ciddi dehidratasyon). Daha sonra bu genel değerlendirme klinik tedavide kılavuz olarak kullanılabilir.

### REFERANSLAR

1. Conway SP, Phillips RR, Panday S. Admission to hospital with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990;65:579–84.
2. Fontana M, Zuin G, Paccagnini S, et al. Simple clinical score and laboratory-based method to predict bacterial etiology of acute diarrhea in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1088–91.
3. Finkelstein JA, Schwartz JS, Torrey S, et al. Common clinical features as predictors of bacterial diarrhea in infants. *Am J Emerg Med* 1989;7:469–73.
4. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS, et al. Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. *Am J Epidemiol* 1984;119:114–23.
5. Uhnoo I, Olding-Stenkvis E, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses, and bacteria. *Arch Dis Child* 1986;61:732–8.
6. Jonas A, Yahav J, Soudry A. Clinical features of viral and bacterial gastroenteritis in hospitalized children. *Isr J Med Sci* 1982;18:753–9.
7. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999;37:3055–8.
8. Dalton RM, Roman ER, Negro AA, et al. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1038–41.
9. Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, et al. A prospective case-control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis* 2001;184:10–5.
10. Jakab F, Peterfai J, Meleg E, et al. Comparison of clinical characteristics between astrovirus and rotavirus infections diagnosed in 1997 to 2002 in Hungary. *Acta Paediatr* 2005;94:667–71.

11. DeWitt TG, Humphrey KF, McCarthy P. Clinical predictors of acute bacterial diarrhea in young children. *Pediatrics* 1985;76:551–6.
12. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280–8.
13. The treatment of diarrhoea—a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Fourth revision. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_FCH\\_CAH\\_03.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf).
14. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1–16.
15. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989;2:605–7.
16. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004;291:2746–54.
17. Porter SC, Fleisher GR, Kohane IS, et al. The value of parental report for diagnosis and management of dehydration in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003;41:196–205.
18. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 1997;99:E6.
19. Laron Z. Skin turgor as a quantitative index of dehydration in children. *Pediatrics* 1957;19:816–22.
20. Duggan C, Refat M, Hashem M, et al. How valid are clinical signs of dehydration in infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:56–61.
21. Saavedra JM, Harris GD, Li S, et al. Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child* 1991;145:296–8.
22. Friedman JN, Goldman RD, Srivastava R, et al. Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. *J Pediatr* 2004;145:201–7.
23. Fortin J, Parent MA. Dehydration scoring system for infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health* 1978;24:110–4.
24. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259–67.
25. Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr* 2007;166:241–7.
26. English M, Waruiru C, Mwakesi R, et al. Signs of dehydration in severe childhood malaria. *Trop Doct* 1997;27:235–6.

## TANISAL TESTLER

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tabloları Ek II, Tablo 3.1-3.3’de verilmiştir

### AGE Olan Çocuklarda Mikrobiyolojik Testler Yararlı mıdır?

AGE olan çocuklarda dışkı kültürü rutin olarak yapılmamalıdır (Vb, D).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi başka etyolojilerin dışlanması gerektiğinde ve salgın durumlarında, dışkı kültürü ve dışkı muayenesi, antimikrobiyal tedavinin planlandığı inatçı diyare vakalarında düşünülmelidir (immün sistemi baskılanmış konak veya dizanteri vakalarında) (Vb, D).

Rutin dışkı kültürü %2 kadar düşük bir verim ve pozitif sonuç başına yüksek maliyetle birlikte en pahalı ve en az yararlı mikrobiyolojik testlerden birisi olarak kabul edilir. AGE olan çocuklarda çeşitli nedenlerden dolayı rutin mikrobiyolojik inceleme yapılmamalıdır:

- Enterik bir ajan nadiren saptanır. Diyare ile ilişki patojenlerin çoğu virüsler olmasına rağmen, poliklinik hastalarında ve yatan hastalarda atakların çoğunda olası patojen tanımlanmamıştır (1-4).
- Sonuçlar 2-3 gün sonra elde edilir. Bu esnada, semptomlar genellikle düzelmiş olur ve tedavi kararlarının çoğu verilmiş olur (5,6).

- Testin maliyeti 1 pozitif kültür için 900 ile 1500 dolar arasında değişir (680-1100 pound) (5).
- Sağlıklı eneterik ajan taşıyıcılarının varlığı sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır.

Ayrıca, prospektif çalışmalar, klinik özelliklere dayalı bakteriyel diyare tanısının pozitif prediktif değerinin ve negatif prediktif değerinin sırası ile %75-86 ve %60-71 olduğunu göstermiştir (3,7,8). Bunun anlamı, kültür veya antibiyotik tedavi gereksinimi hakkında karar verirken risk faktörlerine dayalı klinik karara güvenilebileceğidir, ancak kültür bakteriyel diyare için bile nadiren gereklidir. Klinik özellikler ve dışkıda lökositin pozitif bulunması birleştiğinde, duyarlılık %74'e ve özgüllük %94'e yükselmiştir ve pozitif prediktif değer %69'a ve negatif prediktif değer %95'e yükselmiştir (8).

Hastanede yatan çocuklarda yürütülen bir dizi retrospektif çalışma, hastaneye yatışın 3.cü gününden sonra diyare başlayan çocukların dışkısında bakteriyel bir patojenin izole edilmesinin nadir bir durum olduğunu ve bakteriyel dışkı kültürünün nazokomiyal diyaresi olan çocuklarda başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olmaması gerektiğini göstermiştir (6,9,10). Rotavirüs ve *Clostridium difficile* toksini testlerinin bu nazokomiyal popülasyonda daha verimli olduğu gösterilmiştir (6).

Çok sayıda veri dışkı kültürü kullanılmasını rasyonalize etmeye yardımcı olmuştur. Hastanede yatan hastalar ve poliklinik hastalarında yapılan 4 prospektif kohort çalışmasında uygulanan multivaryant analizler, pozitif bakteriyel kültür ve son 24 saat içinde 10'dan fazla dışkılama (nispi risk (NR) 4.5) (2,3), bakteriyel veya parazitik enfeksiyon riski yüksek olan ülkelere seyahat (NR 3.7) (3), ateş (NR 2.3) (3), ilerlemiş yaş (NR 1.2) (3), dışkıda kan ve müküs arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (sırası ile p<0,001 ve p<0,01) (1). Sonuç olarak, bu durumlarda dışkı kültürü endikedir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi başka bir etyolojiyi desteklemek üzere bağırsak enfeksiyonunun dışlanması gereken durumlarda veya spesifik bir antimikrobiyal tedavinin planlandığı inatçı diyare vakalarında da dışkı kültürü ve dışkı muayenesi (dizanteri vakalarında) düşünülmelidir.

**TABLO 5.** Epidemiyolojik ortama göre hızlı dışkı testlerinin toplu analizleri

	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	PO+	PO-	AUC/SROC
Gelişmiş ülkeler					
Dışkıda lökositler	0.73 (0.33–0.94)	0.84 (0.50–0.96)	4.56	0.32	0.89
Dışkıda gizli kan	0.71 (0.36–0.91)	0.79 (0.40–0.96)	3.38	0.37	0.81
Dışkıda laktoferrin	0.92 (0.67–0.99)	0.79 (0.74–0.82)	4.33	0.10	
Gelişmekte olan ülkeler					
Dışkıda lökositler	0.50 (0.33–0.67)	0.83 (0.74–0.89)	2.94	0.60	0.79
Dışkıda gizli kan	0.44 (0.32–0.57)	0.72 (0.60–0.82)	1.57	0.78	0.63
Dışkıda laktoferrin	0.95 (0.48–1.00)	0.29 (0.17–0.46)	1.34	0.17	0.60

--	--	--	--	--	--

GA= güvenlik aralığı; OO+=pozitif olasılık oranı; OO-=negatif olasılık oranı; AUC/SROC= eğrinin altındaki alan/özet işlem karakteristiği (19).

### **Bakteriyel Diyarenin Güvenilir bir Hematolojik Markörü Var mıdır?**

Bakteriyel ve bakteriyel olmayan AGE'yi ayırt edebilecek güvenilir bir hematolojik markör yoktur (Vb, D).

Hematolojik veriler, bakteriyel ve bakteriyel olmayan AGE'yi güvenilir bir şekilde ayırt edememesine rağmen, klinik uygulamada bazı markörler gösterge olabilir. Retrospektif çalışmalar beyaz küre sayısının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteriti ayırmak açısından çok değerli olmadığını göstermesine rağmen, mutlak nötrofil sayısı ve çomak/nötrofil oranının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteriti ayırmak açısından daha güçlü oldukları saptanmıştır (12-14). Beyaz küre sayısının verimini değerlendiren tek retrospektif çalışma, AGE'li çocuklarda çomak nötrofil sayısının  $>100/\text{mm}^3$  olmasının pozitif dışkı kültürü olan hastaları belirlemek açısından %100 duyarlılık, %79 özgüllük, %9'luk pozitif prediktif değer ve %100'lük negatif prediktif değere sahip olduğunu saptamıştır (5).

C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızının pozitif bakteriyel kültürü öngörmek açısından değerli olduğu bazı prospektif vaka-kontrol kohort çalışmalarında belirlenmiştir (15-17).  $>12$  mg/dL'lik bir cut-off değerinde, C-reaktif proteinin duyarlılığı %77, özgüllüğü %89, pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %72, olasılık oranı (OO) 25.8 (%95 GA 7.58-87.93) ve işlem karakteristiği eğrisi 0.83 olarak saptanmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızının daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır ve serum prokalsitonin, bakteriyel ve bakteriyel olmayan bir etyolojiyi ayırt etmek açısından daha özgül ama daha az duyarlı bulunmuştur (15-17).

### **Herhangi Bir Dışkı Markörü Bakteriyel ve Bakteriyel Olmayan Ajanı Ayırt Edebilir mi?**

Günümüzde, herhangi bir dışkı testinin rutin olarak kullanılmasını öneremeyiz.

1996'da, Huicho ve ark. (18) akut diyareye yaklaşımda (bakteriyel etyolojinin belirlenmesi ve hedeflenmiş antimikrobiyal tedavinin başlatılması) hastaların araştırılmasında tarama testleri olarak dışkıda lökosit, dışkıda gizli kan ve dışkıda laktoferrinin değerini belirlemek üzere 25 çalışma (erişkinler ve çocuklar) incelemiştir. Dışkıda laktoferrin en doğru başlangıç testi olarak saptanmıştır ve dışkıda lökosit en düşük performansı göstermiştir (alan altında kalan eğriye göre). Dışkıda gizli kan orta eğriler vermiştir. Daha yakın zamanlarda, bir meta-analiz AGE'de hızlı dışkı testlerinin tanısallık doğruluğunu incelemiştir (19). Gelişmiş ve kaynaklar açısından fakir ülkelerden 7161 erişkin ve çocuğu içeren 15 çalışmadan toplanan verilerin analizi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, gelişmiş ülkelerde dışkıda lökosit, gizli kan ve laktoferrin orta derecede yararlı bulunmuştur ve antibiyotik tedavisinden yarar görme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirleyebilmiştir. Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelerde, hızlı dışkı testleri düşük performans göstermiştir. Ancak, dışkıda laktoferrin ile ilgili sadece 1 çalışma gelmiştir ve bu çalışma sadece erişkin hastaları içermiştir. 2003'den sonra bu konu ile ilgili çalışma gözlenmemiştir. Çocuklarda veya erişkinlerde AGE'de dışkıda kalprotektin ile ilgili veri yoktur.

### **AGE'si olan Çocukların Tedavisi için Endoskopi ve/veya Histoloji Yararlı mıdır?**

Seçilmiş durumlar veya vakalar dışında endoskopi için endikasyon yoktur (Vb, D).

Çocuklarda AGE'nin tanısında endoskopi ve mukoza histolojisinin tanısallık değeri/verimini değerlendirmiş olan çalışma yoktur. Erişkinlerde kendi kendini sınırlayan enfeksiyöz kolitin doğal seyrini belirlemek ve endoskopik veya histolojik parametrelerin kendi kendini sınırlayan kolit ile enflamatuvar bağırsak hastalığını güvenli ve hızlı bir şekilde ayırt edip edemediğini değerlendirmek üzere bazı tanımlayıcı retrospektif ve prospektif çalışmalar yürütülmüştür. Bağırsak enfeksiyonu, enflamatuvar bağırsak hastalığı veya cerrahi durumlarla ilgili birkaç klinik vaka bildiriminde histopatolojinin

akut kendi kendini sınırlayan kolitle ülseratif koliti ayırt etmek açısından güvenilir bir araç olduğu saptanmıştır. Bu vakalarda, endoskopi düşünülmelidir. Ancak, biyopsi örnekleri, sadece hastalığın akut safhasında alındığında tanısız olmuştur (genellikle semptomlar başladıktan sonra 4 gün içinde) (20-25).

### Herhangi Bir Biyokimyasal Test Gastroenteriti Olan Çocuğa Yaklaşımı Değiştirir mi?

#### Biyokimya

Dehidratasyon testleri kesin sonuç vermez ve incelemeyi yapan kişiler arasında genellikle sadece iyi-orta derece fikir birliği vardır. Anamnez özellikleri, dehidratasyon için tarama testi olarak orta derecede duyarlıdır (III, C).

>%5 dehidratasyon olasılığını azaltmak açısından yararlı görünen tek laboratuvar ölçümü serum bikarbonat düzeyidir (normal serum bikarbonat) (III, C).

Elektrolitler şu hastalarda ölçülmelidir:

- Anamnez ve fizik muayene bulguları olağan bir diyare hastalığı ile uyumlu olmayan orta derecede dehidratasyonu olan çocuklarda ve ciddi dehidratasyonu olan bütün çocuklarda (Va, D).
- İntravenöz (IV) tedavi başlatılan bütün çocuklarda ve tedavi esnasında, çünkü hiper- veya hiponatremi, IV rehidratasyon sıvılarının uygulanma hızını değiştirecektir (Va, D).

Bir Amerikan Pediatri Akademisi uygulama parametresi, akut diyarenin neden olduğu çoğu dehidratasyon atağının izonatremik olduğunu ve serum elektrolitlerini ölçmenin gereksiz olduğunu ifade etmektedir (26). Ancak, anamnez ve fizik muayene bulguları olağan bir diyare hastalığı ile uyumlu olmayan orta derecede dehidratasyonu olan çocuklarda (ileus, sistemik, metabolik ve endokrin hastalık gibi başka bir tanıdan şüphe edilmediği zaman) ve ciddi dehidratasyonu olan bütün çocuklarda elektrolitlerin ölçülmesi gerektiği de ifade edilmektedir. IV tedavi almaya başlayan bütün çocuklarda ve tedavi devam ederken elektrolitler ölçülmelidir, çünkü hiper- veya hiponatremi IV rehidratasyon sıvılarının uygulanma hızını değiştirecektir.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada, Rothrock ve ark. (27), acil birime klinik olarak önemli elektrolit bozukluğu ile başvuran çocukları tanımlamak üzere kriterler aramışlardır ve 6 kriterin (6 aydan küçük yaş, müköz membranlarda kuruluk, kusma, kapiller dolum zamanında gecikme, diabetes mellitus olmaması ve taşikardi; her birisinin olasılık oranı 115 (95 GA 7.1-1860) ) klinik olarak önemli elektrolit bozukluğu olan bütün çocukları belirlediğini saptamışlardır. Elektrolit ölçümü isteği için bu kriterler kullanılmış olsa, hiçbir klinik olarak önemli elektrolit bozukluğu vakası atlanmamış ve elektrolit testlerinin %18'i önlenmiş olurdu.

Dehidratasyonun derecesinin prediktörleri olarak geleneksel olarak uygulanan laboratuvar kriterlerinin değeri ile ilgili bir konsensus yoktur (serum kan üre nitrojen (BUN), baz açığı veya pH, serum elektrolit paneli) (28-34). Bazı çalışmalar 100 mg/dL'nin üzerinde serum üre değerinin (35) ve 13 mEq/L veya daha düşük serum bikarbonat değerinin (34-36) serum sodyum konsantrasyonundan bağımsız olarak sıvı açığının hesaplanmasında yararlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, laboratuvar sonuçlarına dayalı olarak yapılan tedavi değişikliğinden sadece az sayıda çocuk yarar görür. Steiner ve ark. (37) 13 çalışmayı incelemişlerdir. Rehidratasyon ağırlığı ile akut ağırlığın arasındaki farkın rehidratasyon ağırlığına bölünmesi ile elde edilen değer, hacim kaybının yüzdesinin hesaplanması için mevcut en iyi altın standart olarak seçilmiştir. 13 çalışmanın sadece 6'sı dehidratasyonun değerlendirilmesinde laboratuvar testlerin etkililiğini değerlendirmiştir (28,29,31,32,35,38).

Çalışmaların beşi BUN konsantrasyonu veya BUN/kreatinin oranını dehidratasyon testi olarak değerlendirmiştir. BUN'un 8, 18 ve 27 mg/dL'lik cut-off değerleri, 1.4 ile 2.9 arasında olasılık oranları oluşturmuştur. Tek, küçük bir çalışma 45 mg/dL'nin üzerinde BUN değerinin %5'in üzerinde dehidratasyon tanısı için %100 özgüllüğü olduğunu saptamıştır (35). Dört çalışma bir dehidratasyon testi olarak asidozu değerlendirmiştir. Bazı çalışmalar baz açığını kullanmışlardır; diğerleri farklı cut-off değerlerinde serum bikarbonat konsantrasyonunu kullanmışlardır. Baz açığı 2'den düşük olasılık oranları göstermiştir. Buna karşılık, 17 mEq/L'den düşük mutlak serum bikarbonat değerinin yararlı olmuştur (OO 3.5; GA 2.1-5.8). serum ürik asid konsantrasyonu, artmış anyon açığı (29) ve idrar özgül ağırlık değeri (39) yararlı olmamıştır. %5'in üzerinde dehidratasyon olasılığını azaltmak açısından yararlı olduğu gösterilmiş olan tek laboratuvar ölçümü serum bikarbonat olarak saptanmıştır. Çocukta AGE varsa, 15-17 mEq/Lnin üzerinde serum bikarbonat düzeyi, dehidratasyon olasılığını azaltmak açısından 0.18 ile 0.22 arasında bir olasılık oranına sahiptir.

Klinik veya laboratuvar değişkenlerden hiçbirisinin ciddi bir AGE sonucu ile anlamlı istatistiksel veya klinik ilişki göstermemiştir. Bazı çalışmalar 100 mg/dL'nin üzerinde serum üre değerinin (35) ve 13 mEq/L'lik serum bikarbonat değerinin (34,36) serum sodyum konsantrasyonundan bağımsız olarak sıvı aralığının hesaplanmasında yararlı olabileceğini göstermektedir.

Kanıtlar, dehidratasyon testlerinin doğru sonuç vermediğini göstermektedir ve incelemeyi yapan kişiler arasında genellikle iyi-orta derecede fikir birliği vardır. Anamnez özellikleri dehidratasyon için bir tarama testi olarak orta derecede duyarlılığa sahiptir.

AGE olan çocuklarda, hipoglisemi prevalansının %1.9 ile %9.2 arasında (40-43) olduğu ve 3 aydan küçük bebeklerde %13.6'ya kadar yükseldiği hesaplanmıştır (44). AGE olan çocuklarda hipoglisemi ile ilişkili prevalans ve risk faktörlerini değerlendiren tek çalışma, kadın cinsiyet (OO 2.6; %95 GA 1.3-5.0), nöroglükopeni bulguları (merkezi sinir sistemine ulaşan glüköz desteğini eksikliği) (P=0.007; OO 3.5; %95 GA 1.4-8.6) ve diyare atağından daha fazla veya diyare atağı sayısına eşit sayıda kusma atağının varlığının (P=0.046; OO 2.1; %95 GA 1.0-4.4) hipogliseminin prediktörleri olduğunu göstermiştir. 3 değişikenden 1'sinin varlığının hipoglisemiyi saptamak açısından %67 duyarlılığa ve %71 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. Kız çocuğunda veya kusma varlığında nöroglükopeninin, hipoglisemiyi saptamak açısından %68 duyarlılık ve %69 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmada incelenen klinik değişkenlerin, AGE ve dehidratasyonu olan çocuklar arasında hangilerinin hipoglisemisi olduğunu öngörmek açısından yeterince duyarlı ve özgül olduğu gösterilememiştir. Tedavi edilmeyen hipogliseminin potansiyel sonuçları ileri boyutta olduğu için klinisyenler, AGE ve dehidratasyonu olan 5 yaşından küçük çocuklarda serum glüköz düzeyini ölçmek için düşük bir eşik değeri korumalıdır.

## REFERANSLAR

1. Uhnou I, Olding-Stenkviist E, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses, and bacteria. *Arch Dis Child* 1986;61:732-8.
2. Conway SP, Phillips RR, Panday S. Admission to hospital with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990;65:579-84.
3. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, et al. Diarrhea etiology in a children's hospital emergency department: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:807-13.
4. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al. Diarrhea in American infants and young children in the community setting: incidence, clinical presentation, and microbiology. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:2-7.
5. Meropol SB, Luberti AA, De Jong AR. Yield from stool testing of pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:142-5.
6. Craven D, Brick D, Morrisey A, et al. Low yield of bacterial stool culture in children with nosocomial diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1040-4.
7. Nelson JD, Haltalin KC. Accuracy of diagnosis of bacterial diarrheal disease by clinical features. *J Pediatr* 1971;78:519-22.
8. DeWitt TG, Humphrey KF, McCarthy P. Clinical predictors of acute bacterial diarrhea in young children. *Pediatrics* 1985;76:551-6.
9. Zaidi AK, Macone A, Goldmann AD. Impact of simple screening criteria on utilization of low-yield bacterial stool cultures in a children's hospital. *Pediatrics* 1999;103:1189-92.
10. Church DL, Cadrain G, Kabani A, et al. Practice guidelines for ordering stool cultures in a pediatric population. Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta, Canada. *Am J Clin Pathol* 1995;103:149-53.
11. Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, et al. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:559-61.
12. Poh S. Shigellosis: a clue to early diagnosis. *Pediatrics* 1967;39:119-20.
13. Fried D, Maytal J, Hanukoglu A. The differential leukocyte count in shigellosis. *Infection* 1982;10:13-4.
14. Ashkenazi S, AmirY, Dinari G, et al. Differential leukocyte count in acute gastroenteritis. An aid to early diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:356-8.
15. Borgnolo G, Barbone F, Guidobaldi G, et al. C-reactive protein in viral and bacterial gastroenteritis in childhood. *Acta Paediatr* 1996;85:670-4.
16. Cadwgan AM, Watson WA, Laing RB, et al. Presenting clinical features and C-reactive protein in the prediction of a positive stool culture in patients with diarrhoea. *J Infect* 2000;41:159-61.

17. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169–73.
18. Huicho L, Campos M, Rivera J, et al. Fecal screening tests in the approach to acute infectious diarrhea: a scientific overview. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:486–94.
19. Gill CJ, Lau J, Gorbach SL, et al. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis* 2003;37:365–75.
20. Dickinson RJ, Gilmour HM, McClelland DB. Rectal biopsy in patients presenting to an infectious disease unit with diarrhoeal disease. *Gut* 1979;20:141–8.
21. Kumar NB, Nostrant TT, Appelman HD. The histopathologic spectrum of acute self-limited colitis (acute infectious-type colitis). *Am J Surg Pathol* 1982;6:523–9.
22. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute selflimited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104–13.
23. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318–28.
24. Jenkins D, Goodall A, Scott BB. Simple objective criteria for diagnosis of causes of acute diarrhoea on rectal biopsy. *J Clin Pathol* 1997;50:580–5.
25. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60–6.
26. 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; 97:424–35.
27. Rothrock SG, Green SM, McArthur CL, et al. Detection of electrolyte abnormalities in children presenting to the emergency department: a multicenter, prospective analysis. Detection of Electrolyte Abnormalities in Children Observational National Study (DEACONS) investigators. *Acad Emerg Med* 1997;4:1025–31.
28. Vega RM, Avner JR. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:179–82.
29. Teach SJ, Yates EW, Feld LG. Laboratory predictors of fluid deficit in acutely dehydrated children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:395–400.
30. Narchi H. Serum bicarbonate and dehydration severity in gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1998;78:70–1.
31. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989;2:605–7.
32. Bonadio WA, Hennes HH, Machi J, et al. Efficacy of measuring BUN in assessing children with dehydration due to gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 1989;18:755–7.
33. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics* 2002;109:566–72.
34. Wathen JE, MacKenzie T, Bothner JP. Usefulness of the serum electrolyte panel in the management of pediatric dehydration treated with intravenously administered fluids. *Pediatrics* 2004; 114:1227–34.
35. Yilmaz K, Karabocuoglu M, Citak A, et al. Evaluation of laboratory tests in dehydrated children with acute gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:226–8.
36. Reid SR, BonadioWA. Outpatient rapid intravenous rehydration to correct dehydration and resolve vomiting in children with acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 1996;28:318–23.
37. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004;291:2746–54.
38. Amin SS, Jusniar B, Suharjo. Blood urea nitrogen (B.U.N.) in gastroenteritis with dehydration. *Paediatr Indones* 1980;20:77–2.
39. English M, Waruiru C, Mwakesi R, et al. Signs of dehydration in severe childhood malaria. *Trop Doct* 1997;27:235–6.
40. Hirschhorn N, Lindenbaum J, Greenough WB 3rd, et al. Hypoglycemia in children with acute diarrhoea. *Lancet* 1966;2:128–32.
41. Daral TS, Singh HP, Sachdev HP, et al. Acute dehydrating diarrhea. Clinical profile in neonates & young infants. *Indian Pediatr* 1985;22:333–8.
42. Bennish ML, Azad AK, Rahman O, et al. Hypoglycemia during

diarrhea in childhood. Prevalence, pathophysiology, and outcome. N Engl J Med 1990;322:1357–63.

43. Reid SR, Losek JD. Hypoglycemia complicating dehydration in children with acute gastroenteritis. J Emerg Med 2005;29:141–5.

44. Glyn-Jones R. Blood sugar in infantile gastro-enteritis. S Afr Med J 1975;49:1474–6.

## TIBBİ MUAYENE VE HASTANE KABULÜ İÇİN ENDİKASYONLAR

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tabloları Ek II, Tablo 4.1’de verilmiştir.

### Tıbbi muayene endikasyonları nelerdir?

Komplike olmamış vakalarda gastroenterit olan bir çocuğun tedavisinde telefon konsültasyonu uygun olabilir (Vb, D).

Ancak, aşağıdakilerden herhangi birisi varsa, AGE’si olan bebekler ve küçük çocuklar tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmelidir:

- Önemli miktarda dışkı hacmi ile birlikte sık diyare (>8 atak/gün) (III, C)
- İnatçı kusma (III, C)
- Altta yatan ciddi hastalık (ör. Diyabet ve böbrek yetmezliği) (Vb, D)
- 2 aydan küçük olmak (III, C).

Avrupa ülkelerinde akut gastroenterit genellikle evde tedavi edilebilecek hafif ve kendi kendini sınırlayan bir durumdur, ama bazen ciddi hastalığa dönüşebilir. Diyare tedavisi evde başlamalıdır. Aileler evde her zaman oral rehidratasyon solüsyonu (ORS) buldurmaya ve diyare başlar başlamaz etyolojik ajan ne olursa olsun rehidratasyona başlamaya teşvik edilmelidir. ORS’nin erken başlanması, komplikasyonları azaltabilir ve muayenehane, klinik ve acil birim ziyaretlerinin ve hastaneye yatışların sayısını azaltır (1-3).

Komplikasyonsuz vakalarda çocuğun tedavisi için telefon konsültasyonu uygun olabilir. Doktor, bakıcıya (bakıcının güvenilir olduğu biliniyorsa) açık, spesifik ve anlaşılması kolay sorular sorarak çocuğun klinik durumu hakkında nispeten sağlam bilgiler ortaya çıkarabilir.

Bakıcılara sorulacak sorular dehidratasyon riski ile ilgili faktörler üzerinde odaklanmalıdır:

- Çocuğun yaşı
- Ne zamandan beri hasta olduğu (saat veya gün)
- Diyare ve kusma ataklarının sayısı ve kaybedilen ortalama sıvı hacmi
- İdrar çıkışı
- Çocuğun nörolojik durumu (letarji, v.b)

Doktor çocuğun eski ve yeni tıbbi öyküsü ile ilgili sorular da sormalıdır ve çocuğun olası enfeksiyon kaynaklarına maruz kalıp kalmadığını sormalıdır. Bakıcılar tıbbi müdahale gerektiren hastalık bulguları ve tedavi başarısızlığını tanımak açısından bilgi verilmelidir.

Hiçbir kılavuz değerlendirmenin zounlu olduğu bir yaş sınırı belirlememiştir, ama küçük yaş (<2-3 ay) tıbbi değerlendirme için bir endikasyondur. Aslında, bazı vaka-kontrol çalışmaları (4-7) yaşamın ilk 2-3 ayında çocukların diyare gelişmesine karşı nispeten korunduğu sonucuna varmıştır, ama diyare geliştikten sonra 9-11 aylık bebeklerle karşılaştırıldığında dehidratasyon ve komplikasyon oranları daha yüksektir.

### Hastaneye yatış endikasyonları nelerdir?

Gastroenterit için belirlenmiş hastaneye kabul kriteri yoktur. Etik nedenlerden dolayı vaka-kontrol çalışması yapmak mümkün değildir. Gelişmiş toplumlarda, genel olarak ciddi dehidratasyonu olmayan birçok çocuk hastaneye kabul edilir ve gereksiz intravenöz sıvı tedavisi alır (8-10).

Hastaneye kabul için öneriler konsensusa dayalıdır ve aşağıdaki durumlardan herhangi birisini içerir (Vb, D):

- Şok
- Ciddi dehidratasyon (vücut ağırlığının %9'undan fazlası)
- Nörolojik bozukluklar (letarji, nöbetler, v.b)
- İnatçı ve safralı kusma
- ORS tedavisinin başarısız olması
- Bakıcıların evde uygun bakım veremeyeceği durumlar ve/veya sosyal veya lojistik endişe söz konusu olduğunda
- Şüpheli cerrahi durum

### **Gastroenteriti Olan Bir Çocukta Hangi Hijyen ve İzolasyon Önlemleri Endikedir?**

Olası enfeksiyöz bir nedeni olan akut diyarede standart önlemlere ek olarak temas önlemleri tavsiye edilir (11).

#### *Standart Önlemler*

- El hijyeni: kan, vücut sıvıları veya kontamine eşyalarla temastan sonra; eldivenleri çıkardıktan hemen sonra, hasta temasları arasında
- Personeli koruyucu ekipman
  - Eldivenler: kan, vücut sıvıları, sağlam olmayan cilt veya müköz membranlara v.b. dokunmak için.
  - Önlük: elbise/cildin kankanlı sıvı, sekresyonlar ve salgularla temas olasılığının bulunduğu prosedürler ve hasta bakımı aktiviteleri esnasında.
  - Maske, gözlük ve yüz kalkanı: kan kanlı sıvı veya sekresyonların sıçrama veya püskürme olasılığının bulunduğu prosedürler ve hasta bakım aktiviteleri esnasında.
- Bulaşık hasta-bakımı ekipmanı: mikroorganizmaların diğer insanlara veya çevreye transferini önleyecek bir şekilde kullanınız
- Çevresel kontrol: ortamdaki yüzeylerin rutin temizliği, bakımı ve dezenfeksiyonu için yöntemler geliştiriniz
- Kumaş ve çamaşırlar: mikroorganizmaların diğer insanlara veya çevreye transferini önleyecek bir şekilde kullanınız
- Doğru enjeksiyon uygulamaları: kullanılmış iğnelerin kapağını tekrar takmayınız ve elinize almayınız; mümkünse iğnesiz güvenlik aleti kullanınız; kullanılan iğneleri delinmeye karşı dirençli bir kaba yerleştiriniz.
- Hastanın uygun şekilde yerleştirilmesi: Enfeksiyon bulaşma riski yüksekse, hastayı tek kişilik odaya yerleştirmek öncelikli olmalıdır.

#### *Temas Önlemleri*

- Mümkünse tek kişilik oda (vücut salgularını kontrol edemeyen hastalar için)
- Eldiven (steril olmayan)

- Eldiven çıkarıldıktan sonra el hijyeni
- Hasta odasında hasta, yüzey veya eşya ile direk temastan önce önlük
- Önlük hasta odasından çıkmadan önce çıkarılmalıdır

Hastalığı kötüleştirebilecek çok sayıda ajan barındırma riski nedeni ile etyolojiye dayalı olsa bile cohorting (aynı mikroorganizma ile enfekte veya enfeksiyon şüphesi olanların aynı odaya yerleştirilmesi) önerilmez.

#### **Gastroenterit Nedeni ile Yatırılan Bir Çocuk Ne Zaman Taburcu Edilir?**

Cincinnati Çocuk Hastanesi'nin önerdiği şekilde (12) şu durumlarda taburcu edilme düşünülmelidir (Vb, D):

- Kilo artışı ve/veya klinik durumun gösterdiği şekilde yeterli rehidratasyon elde edilmişse
- İntravenöz veya enteral sıvı gerekli değilse
- Oral sıvı alımı kayıplara eşitse veya kayıplardan fazla ise
- Anne babalar tarafından uygun tedavi uygulanacağı garanti edilmişse
- Telefon veya muayenehane viziti vasıtası ile tıbbi takip yapılabilecekse

#### **REFERANSLAR**

1. Crane JD, Benjamin JT. Pediatric residents' telephone triage experience: do parents really follow telephone advice? Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:71-4.
2. Belman S, Chandramouli V, Schmitt BD, et al. An assessment of pediatric after-hours telephone care: a 1-year experience. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:145-9.
3. Kempe A, Bunik M, Ellis J, et al. How safe is triage by an afterhours telephone call center? Pediatrics 2006;118:457-63.
4. Fuchs SC, Victora CG. Risk and prognostic factors for diarrheal disease in Brazilian infants: a special case-control design application. Cad Saude Publica 2002;18:773-82.
5. Fagundes-Neto U, de Andrade JA. Acute diarrhea and malnutrition: lethality risk in hospitalized infants. JAm Coll Nutr 1999;18:303-8.
6. Fuchs SC, Victora CG, Martines J. Case-control study of risk of dehydrating diarrhoea in infants in vulnerable period after full weaning. BMJ 1996;313:391-4.
7. Victora CG, Fuchs SC, Kirkwood BR, et al. Breast-feeding, nutritional status, and other prognostic factors for dehydration among young children with diarrhoea in Brazil. Bull World Health Organ 1992;70:467-75.
8. Elliott EJ, Backhouse JA, Leach JW. Pre-admission management of acute gastroenteritis. J Paediatr Child Health 1996;32:18-21.
9. O'Loughlin EV, Notaras E, McCullough C, et al. Home-based management of children hospitalized with acute gastroenteritis. J Paediatr Child Health 1995;31:189-91.
10. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. Lancet 1989;2:605-7.
11. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Section 2. Recommendations for care of children in special circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th Edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006, 154-62.
12. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based clinical care guideline for acute gastroenteritis (AGE) in children ages 2 months through 5 years. Cincinnati, OH: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006.

#### **TEDAVİ**

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tabloları Ek II, Tablolar 5.1-5.18'de verilmiştir.

## Rehidratasyon

### Oral veya Enteral Rehidratasyonla İntravenöz Rehidratasyonun Karşılaştırılması

Oral rehidratasyon AGE'si olan çocukların tedavisi için birinci seçenek tedavi olarak kullanılmalıdır:

- Oral rehidratasyon uygulanamıyorsa, nazogastrik yoldan enteral rehidratasyon oral rehidratasyon kadar etkilidir (İV rehidratasyondan daha iyi olmasa da) (I, A).
- İV tedavi ile karşılaştırıldığında, enteral rehidratasyon anlamlı derecede daha az majör advers olayla ve daha kısa hastane yatış süresi ile ilişkilidir ve çocukların çoğunda başarılıdır (I, A).
- Oral rehidratasyon tedavisi (ORT) alabilen çocuklara İV sıvı verilmemelidir (I, A).

Klinik tanısı gastroenterit olan 15 yaş altındaki 1545 katılımcıyı içeren ve tarama tarihi Haziran 2003 olan 16 randomize kontrol çalışmasının (RCT) ve yarı-RCT'nin (katılımcıları doğum tarihi, hastane kaydı v.b'e göre ayıran) sistematik bir incelemesi (1), oral rehidratasyonla tedavi edilen çocuklarda İV rehidratasyonla tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında ölüm veya havale (RR 0.36; %95 GA 0.14-0.89) gibi majör advers olayların anlamlı derecede daha az olduğunu ve hastanede kalışta anlamlı bir kısalma (ortalama 21 saat; %95 GA 8-35) olduğunu saptamıştır. 2 grup arasında kilo artışında fark saptanmamıştır (ortalama-26 g; %95 GA - 61-10). Enteral tedavinin genel başarısızlık oranı %4 olarak bulunmuştur (%95 GA %3.0-%5.0). Çocukluk dönemi gastroenteriti için enteral rehidratasyonun İV rehidratasyondan daha iyi olmasa bile onun kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. İV tedavi (İVT) ile karşılaştırıldığında, oral veya nasogastrik yoldan enteral rehidratasyon anlamlı derecede daha az sayıda majör advers olay ve daha kısa hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur ve çocukların çoğunda başarılıdır.

Daha yeni yapılan sistematik bir inceleme (2) (tarama tarihi Mart 2006) 1811 katılımcıyı içeren zayıf-orta derece metodolojik kaliteye sahip olan ve AGE olan 18 yaş altı çocuklarda İVT'yi ORT ile karşılaştıran 17 RCT ve yarı-RCT belirlemiştir. ORT uygulama yolu açısından farklılıklar vardı. 11 çalışmada, ORT sadece oral yoldan verilmişti; 4 çalışmada, ORS sadece gerekli olduğunda nazogastrik tüp kullanılarak ağızdan verilmişti ve 1 çalışmada, ORS sadece nazogastrik tüple verilmişti, ama çalışmaya kaydedilmeden önce her 2 gruptaki çocuklarda ağızdan uygulanan ORS ile ilgili kontrolsüz bir çalışma başarısız olmuştu. Bir çalışma, ORS'i sadece nazogastrik tüple uygularken, diğer bir çalışma ORS'i çalışmanın rehidratasyon fazında nazogastrik tüple ve idame fazında ağız yolundan uygulamıştır. ORT ile daha fazla tedavi başarısızlığı olmuştur (risk farkı (RF)= %4; %95 Ga = 1-7, rastgele etkiler modeli; 18 çalışma, 1811 katılımcı, tedavi için gerekli sayı (NNT)=25). İVT grubunda 6 ölüm ve ORT grubunda 2 ölüm olmuştur (4 çalışma). Kilo artışında (6 çalışma, 369 katılımcı), hiponatremide (10 çalışma, 1062 katılımcı), diyare süresinde (8 çalışma, 960 katılımcı) veya 6 saatlik (985 katılımcı, 8 çalışma) ve 24 saatlik (835 katılımcı, 7 çalışma) total sıvı alımında anlamlı fark saptanmamıştır. ORT grubu için daha kısa hastane yatışı bildirilmiştir (6 çalışma, 526 katılımcı, ağırlıklı ortalama fark (WD)- 1.20 gün; %95 GA -2.38 — -0.02). Flebit İVT grubunda daha sık ortaya çıkmıştır (zarar için gerekli sayı (NNH) 50; %95 GA 25-100) ve paralitik ileus ORT grubunda daha sık ortaya çıkmıştır (NNH 33; %95 GA 20-100, sabit etki modeli), ama Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği düşük ozmolariteli solüsyonlar kullanılarak uygulanan ORT ile İVT arasında anlamlı fark saptanmamıştır (729 katılımcı, 6 çalışma). ORT ve İVT arasında klinik olarak önemli farklılık olmasa da, ORT grubunda paralitik ileus riskinin daha yüksek olduğu ve İVT grubunun İVT'nin risklerine maruz kaldığı sonucuna varılmıştır. ORT ile tedavi edilen her 25 çocuk için (%95 GA 14-100) 1 çocukta başarısızlık olacağı ve İVT gereksinimi olacağı belirlenmiştir. Üçüncü bir meta-analiz (3) (tarama tarihi Temmuz 2003) Hartling ve ark.'nın (2) Cochrane Review'e dahil edilmiş olan verilerini kapsamaktadır ve bu nedenle burada tartışılmamıştır.

#### Düşük Ozmolariteli ORS

Klasik tam güçlü Dünya Sağlık Örgütü ORS'si 90 mmol/L Na+ içerir. Güncel Dünya Sağlık Örgütü ORS'si olan "düşük ozmolariteli solüsyon" 75 mmol/L Na+ içerir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmeyen ama ESPGHAN tarafından önerilen "hipotonik ozmolariteli solüsyon" (4) 60 mmol/L Na+ içerir.

AGE olan çocukların tedavisinde birinci seçenek tedavi olarak düşük veya hipotonik ozmolariteli ORS kullanılmalıdır.

*Kolera dışı diyare:* Daha az dışkı çıkışı, daha az kusma ve destekleyici intravenöz tedaviye daha az gereksinim gibi klinik olarak önemli sonuçlarla ölçüldüğü üzere düşük ozmolariteli ORS tam güçlü

ORS'e göre daha etkilidir (I, A).

ESPGHAN solüsyonu çeşitli RCT'lerde ve biz dizi randomize olmayan klinik çalışmada Avrupalı çocuklarda başarılı şekilde kullanılmıştır. AGE olan çocuklarda kullanılabilir (II, A).

*Kolera diyaresi:* Veriler daha sınırlı olmasına rağmen, düşük ozmolariteli ORS kolera olan çocuklar için güvenli ve etkili görünmektedir (I, A).

*Kolera dışı Diyare* Aynı yazarlar tarafından ama farklı tarama tarihlerinde yapılan iki sistematik inceleme bulunmuştur (5,6). En yeni olanı burada tartışılmıştır. Bu Cochrane incelemesi (6) akut diyare olan çocuklarda düşük ozmolariteli ORS'i standart Dünya Sağlık Örgütü ORS'si ile karşılaştırmayı hedeflemiştir. 16 RCT (2297 katılımcı) bulunmuştur. Çalışmalar Mısır (n=2), Bangladeş (n=3), Meksika (n=1), Kolombiya (n=1), Hindistan (n=3), Panama (n=1) ve ABD'de (n=1) yapılmıştır. Diğer iki çalışma çok merkezli çalışmalardır; birisi Brezilya, Hindistan, Meksika ve Peru'da ve diğeri Bangladeş, Brezilya, Hindistan, Peru ve Viyetnam'da yürütülmüştür. Kolera hastalarını içeren 3 çalışma dışında bütün çalışmalarda, katılımcılar akut kolera dışı diyaresi olan çocuklardır. 5 yaşına kadar olan çocukları içeren bir çalışma dışında bütün çalışmalarda katılımcıların yaşları 1 ile 36 ay arasında değişmekteydi. Bütün çocuklarda belli bir derecede klinik dehidratasyon vardı. Primer prognoz ölçümü (programlanmamış intravenöz sıvı infüzyonu) 11 çalışmada bildirilmiştir. 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde, düşük ozmolariteli ORS standart Dünya Sağlık Örgütü ORS ile karşılaştırıldığında daha az sayıda programlanmamış intravenöz sıvı infüzyonu ile ilişkili bulunmuştur (Mantel Haenszel OO 0.59; %95 GA 0.45-0.79) ve çalışmalar arasında heterojenite bulgusu saptanmamıştır. 3 çalışmada, hiçbir katılımcıda programlanmamış intravenöz sıvı infüzyonu tedavisi gerekli olmamıştır. 11 çalışma dışkı çıkışını bildirmiştir ve veriler düşük ozmolariteli ORS grubunda daha az dışkı çıkışına işaret etmiştir. Kusma bildiren 6 çalışmada, kusma düşük ozmolarite grubunda daha az sık saptanmıştır. Altı çalışma hiponatremiyi araştırmıştır, 3 çalışmada hiponatremi saptanmıştır, ama 2 grup arasında belirgin fark bulunmamıştır. Diyare ile hastaneye kabul edilen çocuklarda, standart Dünya Sağlık Örgütü ORS'si ile karşılaştırıldığında düşük ozmolariteli ORS'nin daha az sayıda programlanmamış intravenöz sıvı infüzyonu, randomizasyondan sonra daha az dışkı hacmi ve daha az kusma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Standart Dünya Sağlık Örgütü ORS'si ile karşılaştırıldığında, hiponatremi gelişmesi açısından ek risk saptanmamıştır.

Daha sonra yayınlanan bir RCT (7) (144 katılımcı) – 72 saatten daha kısa süreli sulu diyaresi olan ve dehidratasyonu bulunmayan veya hafif dehidratasyonu olan erkek yenidoğanlar ve 2 aydan küçük bebeklerde - yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde akut sulu diyare tedavisinde düşük ozmolariteli ORS-75'in (mmol/L Na<sup>+</sup> =75, ozmolarite =245) standart ORS-90 (mmol/L Na<sup>+</sup>=90; ozmolarite=311) kadar güvenli olduğunu ve dehidratasyonu düzeltmek ve önlemek açısından etkili olduğunu saptamıştır.

*Kolera diyaresi* 7 RCT'i içeren bir meta-analiz (8) (tarama tarihi Ocak 2004) (797 katılımcı), erişkinlerde ve çocuklarda koleraya bağlı diyare tedavisinde düşük ozmolariteli ORS ile standart ORS'nin güvenliliği ve etkililiğini karşılaştırmıştır. Yedi çalışma (718 katılımcı) glukoz bazlı düşük ozmolariteli ORS için gerekli kriterleri karşılamıştır. Düşük ozmolariteli ORS ile biyokimyasal hiponatremi (serum sodyum <130 mmol/L) daha sık görülmüştür (RO 1.67; GA 1.09-2.57; 465 katılımcı, 4 çalışma). Ciddi biyokimyasal hiponatremi için anlamlı bulunmamıştır (serum sodyum <125 mmol/L; RO 1.58; GA 0.62-4.04; 465 katılımcı, 4 çalışma). Hiçbir çalışma semptomatik hiponatremi veya ölüm bildirmemiştir. Programlanmamış intravenöz infüzyon gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çocukları ve erişkinleri ayıran analizler belirgin eğilimler göstermemiştir. İki çalışma pirinç bazlı ORS'i de incelemiştir. Düşük ozmolarite grubunda, diyare süresi daha kısa bulunmuştur (WMD (ağırlıklı ortalama fark)– 16.85 saat; GA -21.22 - -12.48; 102 katılımcı, 2 çalışma). Kolera olan kişilerde, diğer sonuçlar açısından benzer yararlar olmasına rağmen, düşük ozmolariteli ORS'nin standart ORS ile karşılaştırıldığında biyokimyasal hiponatremi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu riske ciddi sonuçlar eşlik ediyor gibi görünmemesine rağmen, mevcut çalışmalarda toplam hasta deneyimi azdır. Özellikle hasta takibinin zor olduğu daha geniş uygulama koşullarında dikkatli olmak gereklidir.

Bu ve diğer ilgili verilere dayalı olarak DSÖ ve UNICEF (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu 2001'de şu çıkarımları yapmıştır (9):

1. Daha az dışkı çıkışı, daha az kusma ve destekleyici intravenöz tedaviye daha az gereksinim gibi klinik olarak önemli sonuçlarla ölçüldüğü üzere düşük ozmolariteli ORS çocuklarda akut kolera dışı diyare için standart ORS'den daha etkilidir. Veriler daha kısıtlı olmasına rağmen, düşük ozmolariteli ORS'nin kolerası olan çocuklar için de güvenli ve etkili olduğu görülmüştür.

2. Kolera olan erişkinlerde, geçici asemptomatik hiponatremi riski bulunmasına rağmen, klinik sonuçlar düşük ozmolariteli ORS ve standart ORS ile tedavi edilenler arasında farklılık göstermemiştir.
3. Genel olarak tek bir ORS bileşiminin kullanılmasının program niteliğinde ve lojistik avantajları göz önüne alındığında bunun düşük ozmolariteli ORS olması önerilmiştir.
4. Dünyada kolera-endemik bölgelerde semptomatik hiponatremi riskini daha iyi değerlendirmek üzere pazarlama sonrası gözetim çalışmaları gibi daha ileri takip güçlü bir şekilde teşvik edilmiştir. DSÖ tarafından önerilen düşük ozmolariteli ORS bileşimi şöyledir: 75 mmol/L glükoz, 75 mmol/L sodyum, 20 mEq/L potasyum, 65 mEq/L klor, 10 mmol/L sitratve 245 mOsmol/L ozmolarite.

Yukarıdaki veriler 2 Cochrane incelemesine (6,8) dahil edilen RCT'lerin hepsinin Avrupa dışındaki çocuklarda yürütülmüş olduğunu gözlemleyen ESPGHAN-ESPID Çalışma Grubu tarafından yoğun bir şekilde tartışılmıştır. Ayrıca, incelemelerden birisi (8) kolerası olan çocukları ve erişkinleri içermektedir. Çalışma grubunun tartışmaları sonucunda aşağıdaki noktalar vurgulanmıştır:

1. Avrupa'lı çocuklarda genel olarak gözlenen akut diyarenin etyolojisi ve klinik sonuçları, gelişmekte olan ülkelerin çocuklarında gözlenenlerden sıklıkla farklılık gösterir. Avrupa ülkelerinde, kolera akut diyarenin olası bir nedeni değildir, malnütrisyonlu çocuklar daha az sık gözlenir ve tıbbi müdahaleler daha yaygın ve kolay uygulanır. 2002'de yayınlanan bir Cochrane incelemesinde (6), 60 mmol/L Na+ içeren bir ORS solüsyonu ("ESP-GHAN solüsyonu") standart ORS kadar etkili bulunmuştur. İncelemeye dahil edilen çalışmalardan birisi 4 farklı ülkeden 439 çocuğu içermiştir ve DSÖ tarafından uygulanmıştır (10).
2. 75 mmol/l Na+ içeren DSÖ-ORS'si ("düşük ozmolariteli solüsyon") bazı Avrupa ülkelerinde bulunmamaktadır.
3. Son 10 yıl içinde AGE'si olan Avrupalı çocuklarda yürütülmüş olan çalışmaların çoğunda ESPGHAN-ORS kullanılmıştır. Bu çalışmalar özel olarak oral rehidrasyonu değerlendirmek üzere tasarlanmamış olmalarına rağmen, başarısızlık bildirilmemiştir (ESPGHAN-ORS'nin güvenliliği ve etkililiğini desteklemektedir).

Bu gözlemlere dayalı olarak ve ESPGHAN-ORS'nin klinik olarak önemli sonuçlar üzerindeki yararlı etkisi göz önüne alındığında, çalışma grubu bu ORS'nin AGE olan diğer yönlerden sağlıklı çocukların tedavisinde etkili olduğu sonucuna varmıştır.

#### Pirinç bazlı ORS

Pirinç bazlı ORS kolera dışı diyaresi olan çocuklar için önerilmemektedir, çünkü standart ORS ile karşılaştırıldığında herhangi bir ek yarara neden olmamaktadır (I, A).

Pirinç bazlı ORS kolera diyaresi olan çocuklarda alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir, çünkü bu çocukların tedavisinde küçük ama önemli bir yarar sağlamaktadır (I, A).

Pirinç nişastası veya buğday gibi karbonhidrat temelleri kullanan pirinç bazlı ORS ozmolaliteyi artırmaksızın bağırsak lümenine daha fazla substrat ekleyerek diyareyi azaltabilir ve böylece glükoz bağımlı emilim için ek glükoz molekülü sağlar. Aynı yazarlar tarafından yapılan ama farklı tarama tarihleri olan 2 meta-analiz bulduk (11,12). Standart ORS ile karşılaştırıldığında, pirinç bazlı ORS ile ilgili olarak 22 klinik çalışmayı içeren daha yeni bir meta-analiz, bu solüsyonların kolerası olan çocuklar ve erişkinlerde 24 saatlik dışkı çıkışını azaltmak açısından etkili olduğunu, ama kolera dışı diyaresi olan çocuklarda etkili olmadığını saptamıştır. Düşük ozmolariteli ORS'nin aksine, pirinç bazlı ORS intravenöz infüzyon gereksinimini azaltmamıştır (12).

Bazı daha yeni RCT'ler bulunmuştur (13). Ancak, bütün çalışmalar Avrupa dışında uygulanmıştır ve pirinç bazlı ORS'nin Avrupa'da nadir görülen kolera ve kolera benzeri diyare üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bu nedenle, bulgular direkt olarak Avrupa popülasyonuna uyarlanamaz.

#### Süper ORS

Klinik etkililiği artırmak üzere ORS'e pirinç veya tahıl dışında substratlar veya maddeler eklenmiştir. Bu yaklaşımın amaçları ve mantığı, yüksek kalori sağlarken ozmolaliteyi azaltmak (bu pirinçle olduğu gibi glüköz polimerleri ile de yapılmıştır); peptidler ve amino asitler gibi çift transport vasıtası ile sıvı alımını artıran substratlar kullanmak; tuz ve suyun kolonda emilimini artıran ve mısır veya siyam baklası zampkından elde edilen amilaza dirençli nişasta gibi kısa zincirli yağ asitlerini salan maddeleri kullanmak (bu yeni yaklaşımın mantığı kolonun diyare esnasında sıvının kurtarılmasını artırmak üzere güçlendirilebilecek sodyum/proton antiportu ile birlikte özel bir butirat/bikarbonat antiportuna sahip olmasıdır) ve ORS içine enterik patojenlere karşı terapötik ajanları dahil etmektir (AGE semptomlarının süresini azaltan bir hamur olan diosmectite ve probiotik Lactobacillus GG ile yapılmış olan) (14).

#### *ORS + Amilaza dirençli Nişasta*

*Kolera dışı diyare* Bulgular AGE olan tüm çocuklarda amilaza dirençli nişastanın kullanılmasını desteklemek için yeterli değildir (II, B).

*Kolera diyaresi* Kolera olan adölesanlar ve erişkinler ORS'e fekal sıvı kaybını azaltan ve diyare süresini kısaltan amilaza dirençli bir nişastanın eklenmesinden yarar görebilirler (II, D, erişkinlerle ilgili veriler).

Daha fazla kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

ORS'nin klinik etkililiğini artırmak için yeni bir yol, insan kolonunun emilim kapasitesini artıran bileşenlerin eklenmesidir. Amilaza dirençli nişasta veya siyam baklası zampkı gibi sindirilmemiş karbohidratlar kolona ulaştığında, hem normal, hem de salgılatıcı kolondan sodyum ve su emilimini uyaran kısa zincirli yağ asitlerine fermente edilirler (15).

Vibrio cholerae'a bağlı sulu diyaresi olan 48 adölesan ve erişkini içeren küçük randomize bir çalışma standart DSÖ-ORS'e eklenen amilaza dirençli nişastanın dışkı çıkışını azalttığını göstermiştir. Ayrıca, ortalama diyare süresi, amilaza dirençli nişasta grubunda pirinç unu ve standart DSÖ-ORS gruplarına göre daha kısa bulunmuştur (16).

Akut diyaresi olan (insan rotavirüsü %3, V cholerae %6, diğer patojenler %4) ve 6 ay ile 3 yaş arasında olan randomize olarak ayrılmış çocuklarda yapılan daha yeni bir RCT, standart DSÖ-ORS'e amilaza dirençli nişastanın eklenmesinin standart ORS ile karşılaştırıldığında diyare süresini çalışmaya kayıttan sonra 6.75 saat (anlamli derecede) kısalttığını saptamıştır (%95 GA 4.3-9.2) (17). İlk forme gaitaya kadar geçen süre de standart ORS alan çocuklarla karşılaştırıldığında (median=21.50 saat; %95 GA 17.3-25.7) deneysel ORS alan çocuklarda anlamli derecede daha kısa bulunmuştur (median=18.3 saat; %95 GA 13-23) (P=0.04). Tüketilen toplam ORS miktarı iki grupta benzer bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, deneysel gruptaki hastalarda, ilk 24 saat içinde daha düşük ortalama dışkı ağırlığına bir eğilim (P=0.075) ve daha düşük toplam diyareal dışkı ağırlığı (P=0.09) saptanmıştır. Akut diyaresi olan çocuklarda, glüköz ORS'e amilaza dirençli nişastanın eklenmesi diyare süresini standart tedavi ile karşılaştırıldığında etken ajandan bağımsız olarak anlamli derecede kısaltmıştır.

#### *ORS+ siyam baklası zampkı*

Siyam baklası zampkı içeren ORS, AGE'si olan çocuklarda yararlı olabilir, ama bunun rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (II, B).

150 çocuğu içeren bir RCT'de (18), standart DSÖ-ORS'e eklenen kısmen hidrolize siyam baklası zampkı, diyare süresini kontrol grubuna göre anlamli derecede azaltmıştır (74±37 vs 90±50 saat; P=0.03) ve küçük çocuklarda akut kolera dışı diyarede dışkı çıkışını düşük derecede azaltmıştır. Avrupa'da yaşayan çocuklarda siyam baklası zampkının kullanılmasını önermek için kanıtlar yetersizdir. Daha ileri kontrollü çalışmanın yapılması gereklidir ve standart DSÖ-ORS'den ziyade düşük ozmolariteli ORS kullanılmalıdır.

#### *ORS + Sindirilemeyen Karbohidratların bir Karışımı*

AGE'si olan çocukların tedavisinde sindirilemeyen karbohidratların bir karışımı önerilmemektedir (II, B).

Hafif-orta derece dehidratasyonu olan çocuklarda akut enfeksiyöz diyare tedavisinde Oral rehidratasyon tedavisine yardımcı olarak %25 polisakkarid, %9  $\alpha$ -selüloz, %19 arap zampkı, %18,5 fruktooligosakkarid, %21.5 inülin ve %7 dirençli

nişastadan oluşan sindirilemeyen karbonhidratların (NDC'ler) bir karışımının uygulanmasının etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışma yürütülmüştür (19). Bu çalışmaların hepsinde, 1 günden uzun ama 5 günden kısa bir süre ile günde 3 veya daha fazla sulu gaita olarak tanımlanan diyaresi olan 1 ile 36 ay arasında olan ve hafif-orta dehidratasyonu (DSÖ kriterleri) bulunan 144 erkek çocuk randomize olarak NDC'li ve NDC'siz hipotonik ORS ( Na 60 mmol/L, glükoz 111 mmol/L) almak üzere gruplara ayrılmışlardır. İntention-to-treat analizi, ortalama 48 saatlik dışkı hacimlerinde anlamlı bir fark göstermemiştir. Randomizasyondan sonra diyarenin süresi 2 grupta da benzer bulunmuştur (87±39 saate karşı 97±76 saat; P=0.2). Hastane yatışı süresinde anlamlı fark gözlenmemiştir ve programlanmamış intravenöz rehidratasyon 2 grupta da benzer bulunmuştur. Advers etki gözlenmemiştir. Olumsuz bulgular, ORS'e eklenen NDC miktarı ve tipine bağlı olabilir. Nispeten hafif diyarede atak başına ortalama 10-15 g'lık bir doz daha kısa bir diyare süresi elde etmek için yetersiz olabilir. Ayrıca, müdahalenin zamanlamasının uygunsuz olmuş olma olasılığı vardır, çünkü diyareal hastalık NDC'lerin etkili olabilmesi için hali hazırda çok ciddi bir derecede bulunmaktaydı.

#### ORS+ Probiyotikler

Lactobacillus GG içeren ORS AGE olan çocuklarda yararlı olabilir, ama bunun rutin kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir (II, A).

AGE'nin tedavisinde probiyotiklerin kullanılması ile ilgili çok miktarda veri bulunmasına rağmen, oral bunların rehidratasyon tedavisi esnasında ORS içinde uyguladıkları zaman etkinlikleri ile ilgili olarak çok daha az bilgiye sahibiz. Bir RCT (20) Lactobacillus GG'nin (LGG) ORS içinde uygulanmasının etkilerini incelemiştir. Bütün nedenlere bağlı akut başlangıçlı diyaresi olan 1 ay ile 3 yaş arasındaki 287 çocuğu içeren bu çok merkezli ESPGHAN çalışması, LGG ilave edilen ORS'nin, kontrollerle karşılaştırıldığında özellikler insan rotavirüsünün indüklediği diyare olmak üzere (56.2±16.9 saate karşı 76.6±41.6 saat; P<0.008) diyare süresini anlamlı derecede kısalttığını saptamıştır (58.3±27.6 saate karşı 71.9±35.8 saat; P=0.03). Hastanede kalış süresinde olduğu gibi 7 günden uzun süren diyare riski de LGG grubunda anlamlı derecede azalmıştır (%10.7'e karşı %2.7; P>0.01). Akut diyaresi olan çocuklara LGG içeren ORS'nin verilmesinin güvenli olduğu ve daha kısa diyare süresi, daha düşük uzamış seyir olasılığı ve daha hızlı taburculuk ile sonuçlandığı sonucuna varılmıştır. Daha fazla kontrollü çalışmanın yapılması gereklidir. Çok merkezli ESPGHAN çalışmasının (20) kısıtlılığı intentio-to-treat analizinin olmamasıdır. Bknz. *Probiyotikler*.

#### ORS + Çinko

Avrupa'da RCT yürütülmemiştir ve bu tür çalışmaların acil olarak yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, malnütrisyonlu çocuklarda elde edilen belirgin kanıtlara rağmen, genel olarak ORS'e çinko eklenmesi lehinde veya aleyhinde öneride bulunmak için kanıtlar yetersizdir.

Çinko ile takviye edilmiş ORS, şehirde hospitalize edilmiş akut diyaresi olan 6 ile 35 ay arasındaki 1219 Hintli çocuğu içeren 1 RCT'de (21) değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, toplam dışkı sayısı (olasılık oranı 0.83; %95 GA 0.71-0.96) ve sulu dışkısı olan çocuk oranı ( OO 0.61; %95 GA 0.39-0.95) çinko-ORS grubunda daha düşük bulunmuştur; diyare süresi üzerinde anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir. ORS alımı ve kusması olan çocuk oranı, çinko-ORS ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çinko şurubu grubunda diyare süresi daha kısa (nispi risk 0.89; %95 GA 0.80-0.99) ve toplam dışkı sayısı daha düşük (olasılık oranı 0.73; %95 GA 0.70-0.77) bulunmuştur. Böylece, çinko-ORS'nin kusmayı artırmaksızın veya ORS alımını azaltmaksızın akut diyarenin ciddiyetini azaltmak açısından orta derecede etkili olduğu saptanmıştır. Bknz. *Çinko*.

#### ORS + Glutamin

Glutaminli ORS çocuklarda AGE tedavisi için önerilmemektedir (II, A).

Akut kolera dışı diyaresi olan 1 ile 12 ay arasındaki 120 erkek bebeği içeren bir RCT'nin verileri, glutamin bazlı ORS alan çocuklarda ve standart DSÖ-ORS alan kontrol grubunda, benzer diyareal dışkı çıkışı, benzer diyare süresi ve hidrasyonu sağlamak için benzer ORS hacmi göstermiştir (22). Bknz. *Glutamin*.

Özet olarak, süper ORS geliştirmek için kullanılan bazı stratejiler çekici olmasına rağmen, maliyet, stabilite ve ek bileşiklerin erişilebilirliği gibi bazı problemlerle ilişkilidirler. Günümüzde, süper ORS evrensel bir ORS formüle etme çabalarında bir öncelik olarak kabul edilemez. Ancak, bu yenilikçi yaklaşımların birçoğu umut vaat etmektedir ve göz ardı edilmemelidir.

## **Nütrisyonel Tedavi**

*AGE’li bir çocuğun erken beslenmesi ve geç beslenmesinin karşılaştırılması*

Rehidratasyon gerekli olan çocuklarda beslenmeye devam edilmelidir. Besinler, rehidratasyon başladıktan sonra 4-6 saatten daha uzun bir süre geri çekilmemelidir (I, A).

Hem Amerikan Pediatri Akademisi, hem de ESPGHAN’ın klinik uygulama kılavuzları dehidrate olmayan ishallerli çocukların yaşa uygun diyetlerle beslenmesini önermektedir (23,24). Rehidratasyona gereksinimi olan çocuklar rehidratasyon başladıktan 4-6 saat sonra beslenmeye başlamalıdır. Gelişmiş ülkelerde yürütülen 4 çalışmanın meta-analizi, erken beslemenin diyare süresini 0.43 gün kısalttığını göstermiştir (%95 GA -0.74- 0.12) (25-28). Daha sonra yapılan RCT’ler, erken beslemenin tedavi başarısızlığını (kusma veya diyare süresi) veya hastanede kalış süresini artırmaksızın kilo artışı artırdığını göstermiştir (29-32). Klinik sonuçlarda fark saptamamış olan çalışmalar bile beslenmenin devam edilmesi önerildiği zaman çocukların daha rahat olduğunu veya bakım sağlayıcılarının önerilen tedaviyi uygulama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (33,34). Hasta yaşı (0-36 ay; bir çalışma 0 aydan itibaren olan çocukları içermiştir ve 2 çalışma 2-3 aylık çocukları içermiştir), çalışma ortamı (hastanede yatan hastalar ve poliklinik hastaları) ve dehidratasyon ciddiyeti (çoğunlukla hafif-orta derece dehidratasyon) açısından heterojenliğe rağmen bulguların oldukça uyumlu olması dikkat çekicidir.

Avrupa’da yapılan bir pediatrik uygulama araştırması, besinlerin sıklıkla önerilen süre olan rehidratasyon başlangıcından 4-6 saat sonrasında daha geç verildiğini göstermiştir (35). Yıllık ESPGHAN toplantısında (Barselona, İspanya, 2007) bu kılavuzların final öncesi versiyonunun açık bir incelemesinde, 4-6 saatin beslenmenin “kesilmesi” olarak kabul edilemeyeceği gözlenmiştir (geleneksel “tekrar besleme” kavramına karşı gelinmiştir).

*Gastroenterit esnasında emzirme kesilmeli midir?*

Akut gastroenterit esnasında emzirmeye devam ediniz (III, C).

AGE esnasında emzirmeye devam etmenin, diyareal dışkı sayısını ve hacmini azaltarak ve rotavirüs gastroenteriti esnasında diyare süresini azaltarak yararlı bir etki oluşturduğu gösterilmiştir (sadece 2 çalışma bu müdahaleyi spesifik olarak değerlendirmiş olmasına rağmen) (36,37). Hem Amerikan Pediatri Akademisi (23), hem de ESPGHAN (24), diyare atağı esnasında emzirmenin sürdürülmesini önermektedir.

*Formül mamanın sulandırılması veya beslenmenin tedrici olarak başlatılması etkili midir?*

Formül mamanın sulandırılması veya beslenmenin tedrici olarak başlatılması gerekli değildir (I, A).

Avrupa’da hafif-orta derece dehidratasyonu olan ocuklarda optimal tedavi için normal beslenmenin sürdürülmesi rehidratasyon başladıktan 4-6 saat sonrasına bırakılmamalıdır (I, A).

1994’de yürütülmüş olan bir meta-analiz (38) 1-6 gün süre ile veya bazı durumlarda diyarenin şiddeti azalana kadar formül mamayı 2-6 kat sulandırma uygulamasını araştıran 16 çalışma (9 RCT) belirlemiştir.

*Tedavi Başarısızlığı Oranları* Ondört çalışma tedavi başarısızlığı oranları ile ilgili verileri bildirmiştir. Toplu tedavi başarısızlığı oranı sulandırılmamış süt için %16 (%95 GA %11-18) ve sulandırılmış süt için %12 (%95 GA %7-13) olarak saptanmıştır. Sadece daha ciddi dehidratasyonu olan hastalarla ilgili çalışmalar karşılaştırıldığında, sulandırılmamış sütle ilgili tedavi başarısızlığı oranları (%20; %95 GA %15-25) sulandırılmış diyetlere göre (%95 GA %10-17; p=0.003) daha yüksek bulunmuştur. Tedavi başarısızlığının risk oranı 2.0 olarak saptanmıştır (%95 GA 1.2-3.3). Daha hafif hastalığı olan hastaların çalışmaları analiz edildiğinde, tedavi başarısızlığı oranları sulandırılmamış ve sulandırılmış süt için sırası ile %14 (%95 GA %10-17) ve %13 (%95 GA %10-17) olarak saptanmıştır. 1.1'lik risk oranı (%95 GA 0.7-1.6) anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, sulandırılmamış süte devam etmenin herhangi bir olumsuz etkisi daha ciddi hastalığı olan hastalarla sınırlı bulunmuştur.

1985'den önce ve sonra yapılmış olan çalışmaların ayrı bir analizinde, daha erken çalışmaların toplu tedavi başarısızlığı sulandırılmamış süt için %21 (%95 GA %16-26) ve sulandırılmış süt için %10 (%95 GA %6-14) olarak saptanmıştır (P=0.005). Daha sonraki çalışmalarda ilgili gruplarda toplu tedavi başarısızlığı açısından fark saptanmamıştır (%14'e karşı %12). Fark muhtemelen çocukları 24-48 saat aç bırakma uygulamasına (1985'ten sonra terk edilmiş olan) bağlanabilir.

*Dışkı sıklığı ve dışkı miktarı* Toplu veriler (6 çalışma) sulandırılmamış süt kullanımının sürdürülmesi ile birlikte dışkı sıklığında hafif bir artış olduğunu düşündürmektedir (P=0.046). Hem dışkı sıklığı, hem de dışkı hacminin analizleri laktoz içeren sulandırılmamış bir süt diyetinin erken başlatılmasının (rehidrasyon başladıktan 4-6 saat sonra) sulandırılmış sütle karşılaştırıldığında dışkı çıkışında hafif bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bu farkların klinik önemi muhtemelen azdır.

*Diyare süresi* 10 çalışmanın toplu verileri, diyare süresinin incelenen diyet grupları arasında farklı olmadığını göstermektedir.

*Kilo artışı* 7 çalışmanın toplu verileri, sulandırılmamış süt ile beslemenin anlamlı bir kilo yakalaması ile sonuçlandığını göstermektedir (P=0.002).

İnsan sütü, adapte inek sütü formül mamaları, soya bazlı laktozsuz mamalar ve sütlü temel gıda maddeleri veya tahıllar gibi çeşitli erken besleme rejimleri incelenmiştir (25,29-32,34,39). Bu çalışmalar kısıtlanmamış diyetlerin tek başına ORS veya intravenöz tedavi ile karşılaştırıldığında hafif diyarenin seyrini veya semptomlarını kötüleştirmediğini göstermiştir.

Beslenme sıklığı ile ilgili olarak beslenme oranlarını değerlendirmek üzere 1997'den sonra yürütülen tek çalışmada, Çinli çocuklarda toplam besin miktarını korurken, her beslenmenin hacminin azaltılmasının ve beslenme sıklığının artırılmasının, iyileşmeyi hızlandırdığı ve kilo artışı artırdığı gösterilmiştir (40).

Sonuç olarak, 1985'den sonra yayınlanan çalışmalar (27-29,41-45) araştırılan beslenme türünden bağımsız olarak sulandırılmış sütle karşılaştırıldığında, sulandırılmamış süt ile artmış bir tedavi başarısızlığı riski göstermemiştir. Sulandırılmış sütle beslenmenin azalmış dışkılama sıklığı şeklindeki az miktarda klinik avantajı, bu rejimleri alan çocuklarda daha az kilo artışı ile dengelenmiştir. 1977'den sonra çalışma yayınlanmamıştır (24).

*AGE'de laktozsuz mamalar endike midir?*

AGE olan küçük çocukların büyük çoğunluğu laktoz içeren formül mama almaya güvenli bir şekilde devam edebilir, çünkü laktozsuz diyet alan akut diyareli çocuklarla karşılaştırıldığında, tedavi başarısızlığı sayısı ihmal edilebilir düzeydedir (I, A).

1994'de Brown ve ark. tarafından yayınlanmış olan meta-analiz (38) 14 çalışma belirlemiştir ve bazı sonuçlar analiz edilmiştir.

*Tedavi Başarısızlığı Oranları* Genel olarak, laktoz tüketmiş olan çocukların %22'side (%95 GA %18-27) tedavi başarısızlığı saptanırken, laktoz tüketmemiş olanların %12'sinde (%85 GA %9-15) tedavi başarısızlığı saptanmıştır (P<0.0001); toplu risk oranı 2.1 (%95 Ga 1.6-2.7). Ancak, bulgular büyük ölçüde heterojendi (Breslow-Day testi, OO) (P=0.016). Diyare ve dehidratasyonun başlangıçtaki ciddiyetini göz önüne alan çalışmalar arasında, laktoz içeren diyet alanlarda tedavi başarısızlığı oranı yüksekken (%38;%95 GA %31-44), laktoz almayanlarda bu oran %16 olarak saptanmıştır (%85 GA %12-20) (P<0.0001; Risk oranı 2.4; %95 Ga 1.8-3.3). Ancak, aşırı yüksek tedavi başarısızlığı oranları sadece başlangıçta dehidratasyon derecesi yüksek olan hastaları içeren çalışmalarda gözlenmiştir. Sadece daha az ciddi

dehidratasyonu olan hastalarla ilgili çalışmalarda, laktoz gruplarında tedavi başarısızlığı oranları %7 olarak saptanmıştır (%95 GA %5-12); non-laktoz gruplarında gözlenen oranlara benzer (%8; %95 Ga %5-12; risk oranı 1.0, Ga 0.5-1.9). Laktoz içeren diyetlerle daha yüksek tedavi başarısızlığı oranları saptayan çalışmaların birisi hariç hepsi standardize tedavinin yaygın olarak uygulanmadığı dönem olan 1980'den önceki dönemde yapılmıştır. Daha yüksek tedavi başarısızlığı oranları bildiren çalışmalar tedavi başarısızlığını tanımlamak için daha çok dışkı sıklığı veya diyare süresini kullanırken, diğer çalışmalar daha çok klinik önemi daha fazla olan tekrarlayan dehidratasyon veya kilo kaybı gibi başarısızlık kriterlerine dayanmıştır.

*Dışkı Sıklığı ve Dışkı Miktarı* 14 çalışmanın sadece 4'ü dışkı sıklığı ve çıkışları ile ilgili bilgi vermiştir. Laktoz içeren mamalar laktozsuz mamalara göre biraz daha fazla dışkı çıkışına neden olmuştur, anak bu farkların, daha önce tedavi başarısızlığı veya altta yatan ciddi malnütrisyon olan çocuklar dışında klinik öneminin olma olasılığı düşüktür.

*Diyare Süresi* Dokuz çalışma, tedavi başladıktan sonra diyare süresi ile ilgili verileri bildirmiştir. Toplu sonuçlar, laktoz içeren süt tüketildiğinde ortalama diyare süresinde küçük ama anlamlı bir artış göstermiştir (-85 ile 67 saat arasında değişen) (P=0.001). Ancak, bulgular büyük ölçüde heterojendir (P=0.003). Sadece süt veya bebek mamasında oluşan diyetlere laktoz içeren ürünlerin dahil edilmesinin diyare süresini uzattığı gözlenmiştir. Süte ek olarak diğer katı gıdalar verildiğinde, karışık diyete laktozun dahil edilmesi hastalık süresini etkilememiştir.

*Kilo artışı* Az sayıda çalışma tedavi esnasında vücut ağırlığındaki değişikliklerle ilgili verileri bildirmiştir. Bu nedenle, vücut ağırlığı değişikliği üzerindeki etki güvenilir bir şekilde değerlendirilememiştir.

Yukarıdaki bulgular AGE olan küçük çocukların çoğunun sulandırılmamış mama almaya güvenli bir şekilde devam edebileceğini onaylamaktadır.

Akut diyaresi olan küçük çocukların diyet tedavisinde insan sütü sıvısındaki sütlerin kullanılması ile ilgili olarak Brown ve ark.'nın (38) meta-analizinden sonra yayınlanan tek çalışma 3 ile 18 ay arasında iyi beslenmiş Mısırlı çocuklarda soya bazlı mama ile laktoz veya sukroz bazlı mamayı karşılaştırmıştır ve sukroz içeren mama ile anlamlı derecede daha az dışkı çıkışı, daha kısa diyare süresi ve daha az tedavi başarısızlığı göstermiştir (46).

#### *Soya Maması ve Eliminasyon diyetleri Etkili midir?*

AGE'si olan bir bebekte rutin olarak inek sütü bazlı mamadan soya veya hidrolizat mamaya geçme gereksinimini destekleyen herhangi bir varyantı saptamadık. Bu durum yaşamın ilk 2 ayında da geçerlidir (III, C).

Daha önce, duyarlılaşma gelişmesini önlemek üzere AGE'si olan anne sütünden kesilmiş bir bebekte inek sütü proteininin verilmemesi önerilmiştir. AGE esnasında bazı beslenme şekillerini değerlendiren 2 çalışmada (suya bazlı, inek sütü bazlı ve hidrolize whey mamalar), diyarenin ciddiyeti ve süresi, hastanede kalış süresi veya tedavi başarısızlığı açısından soya maması için bir avantaj saptanmamıştır (42,47). Benzer şekilde, hiçbir veri AGE'de kazein veya hidrolize whey kullanılmasını desteklemektedir (43,48). Bütün çalışmaların 1991'den önce yapılmış olduğu, her bir müdahale grubunda 75'den az sayıda hasta olmak üzere heterojen bir çocuk popülasyonunu içerdikleri (hastanede yatan hastalar, poliklinik hastaları, farklı dehidratasyon dereceleri, farklı nütrisyonel durumlar ve farklı protokol müdahaleleri ve sonuçlar) vurgulanmalıdır.

3 aydan küçük çocuklarda çalışma yapılmamıştır. Kılvaus çalışma grubu yaşamın ilk 2 ayında eliminasyon diyetlerinin kullanılmasını tartışmışlardır ve kanıt bulunamadığı için inek sütü proteini içeren mamaya devam edilmesinin

önerilmesi konusunda fikir birliğine varılmıştır. Ayrıca, anne sütünden kesilmiş ve hafif-orta derece diyaresi olan bebeklerde de inek sütü bazlı mamaya devam edilmelidir.

*Sütsüz Karışık Diyetler, Tahıl Bazlı Süt/Mamalar, Evde Bulunan Temel Gıda Maddeleri ve Diğer Gıda ve İçecek Türleri*

Ekmek, pirinç, elma, tost (BRAT) diyeti incelenmemiştir ve önerilmemektedir (Vb, D).

Yüksek şeker içeriği olan içecekler kullanılmamalıdır (III, C).

AGE olan çocuklarda çeşitli gıdaların ve diyetlerin klinik ve nütrisyonel sonuçları değerlendirilmiştir:

*Soya lifi.* ABD’de soya lifi içeren mamalar pazarlanmıştır ve bunların genel dışkı çıkışını değiştirmeksizin sıvı dışkıyı azalttığı bildirilmiştir (49,50). Ancak, bu sonuç standart bir bakım olarak bu mamaların kullanımını önermek için yeterli değildir.

*Yoğurt.* Yoğurt tek başına veya karışımlar içinde rehabilitasyon diyetlerinin bir ögesi kullanılmıştır (38,51,52) ve klinik semptomlarda anlamlı düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (dışkı hacmi ve sıklığı). Standart bir gıda değildir ve bu nedenle etkileri tutarlı olmayabilir.

*Tahıl-süt karışımları.* Bazı çalışmalar tahıl-süt karışımlarını incelemeye dahil etmişler (53) ve bunların güvenli ve basit mamalardan daha iyi olduklarını (daha az tedavi başarısızlığı, daha az dışkı çıkışı, daha kısa idtare süresi ve daha iyi kilo artışı) saptamışlardır.

*Evde bulunan temel gıda maddeleri/sütsüz diyetler.* Gelişmekte olan ülkelerde yapılan bazı çalışmalar erişilebilir temel gıda maddeleri (tahıllar, sebzeler, ekmek, yoğurt ve tavuk) karışımlarının diyareal hastalık esnasında kullanılmasının güvenli olduğunu (34,54-57), nütrisyonel olarak uygun olduklarını ve endüstriyel mamalarla karşılaştırıldığında düşük maliyet ve erişilebilirlik avantajlarına sahip olduklarını göstermiştir. Ancak, bu konular zengin Batılı ülkeler için anlamlı değildir ve bu beslenme rejimlerinin kullanılması gelişmiş ülkelerde yaygın olarak değerlendirilmemiştir.

*Katı gıdalar.* Anne sütünden kesilen çocuklar normalde ne yerlerse onunla beslenmelidir. Yaşa uygun gıdalarla tam beslenme iyi tolere edilir ve gıdaların geri çekilmesi uygulamasından kesinlikle daha iyidir (komplikasyon oranları veya tedavi başarısızlıklarını artırmaksızın daha iyi kilo artışı) (32) (III, C).

*Amilazla sindirilen nişasta.* Çok lezzetli ve düşük viskoziteli bir besin olan yüksek dansiteli enerjiye sahip amilazla sindirilen yukaf lapasının kullanılması gelişmekte olan ülkelerde AGE’Si olan çocuklarda yapılan 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Bu ucuz teknolojiler gelişmekte olan ülkeler için uygundur, ama diğer ülkelerde incelenmemiştir.

Ekmek, pirinç, elma ve tosttan oluşan BRAT diyeti, güvenliliği ve etkililiği hiçbir çalışmada değerlendirilmemiş olmasına rağmen, daha önceden ampirik olarak önerilen enerji yoğunluğu, protein ve yağ içeriği düşük kısıtlı bir diyettir.

*Çay, meyve suları ve meşrubatlar.* Yüksek şeker içeriği olan meşrubatlardan kaçınılmalıdır. Brezilya’dan 2 çalışma (58,59) tekrar beslenme esnasında yaşa uygun mamalar ve tamamlayıcı gıdalara ek olarak farklı frktoz/glükoz oranları olan meyve sularının kullanılmasını karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar, meyve sularının alınmasının daha fazla fekal kayıp ve uzamış diyare ile sonuçlanmasına rağmen, bunları içen hastaların daha fazla kalori aldığı ve bu hastalarda daha fazla kilo

artışı olduğunu göstermiştir. Ancak, bu müdahale, yeniden beslenme esnasında gereksinim oldukça standart ORS verilmesi şeklindeki standart öneri ile karşılaştırılmamıştır. Artmış ozmotik yükün sonucu olarak daha fazla sıvı kaybı oluşturma riski nedeni ile yüksek karbonhidrat konsantrasyonu olan içeceklerden kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak, kontrollü klinik çalışmalar, hafif-orta derece diyaresi olan çocuklarda, kompleks karbonhidratların (pirinç, buğday, patates, ekmek ve tahıllar), yağsız et, yoğurt, meyveler ve sebzelerin iyi tolere edildiğini ve rehidratasyon döneminden sonra yaşa uygun gıdalar olarak sınırlama olmaksızın devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

## Farmakolojik Tedavi

### *Antiemetikler*

Bazı klinik yararlarına rağmen, antiemetiklerin çocuklarda AGE esnasında kusmayı tedavi etmek için rutin olarak kullanılmaması gerektiğini öne sürmekteyiz (II, B).

Kusma gastroenteriti olan çocuklarda sık görülen bir semptomdur, ama tedavisi halen tartışmalıdır. Anımsatıcı notlarda, otorite olan bilimsel topluluklar ve uzman grupları akut diyare ile ilişkili olarak kusması olan küçük çocuklarda potansiyel yan etkiler ve şüpheli yararları nedeni ile antiemetiklerden kaçınmak gerektiğini bildirmektedir (34,60,61). Ancak, hem doktorlar, hem de bakım verenler ORT'nin başarılı olma olasılığını artıracak müdahalelere ilgi duymaktadır.

3 RCT'i içeren (396 katılımcı) ve yeni yapılan bir Cochrane incelemesi (62), antiemetiklerin çocuklarda ve adolesanlarda gastroenterit ile indüklenen kusma üzerindeki etkinliğini araştırmıştır. Ondansetron (5-HT3 serotonin antagonisti) ve metoklopramid (dopamin antagonisti) gibi antiemetiklerin plasebo ile karşılaştırıldığında çocuklarda gastroenterite bağlı kusma ataklarının sayısını azalttığına dair yaygın ve güvenilir olmasında rağmen bazı kanıtlar bulunmuştur. Hem odansetron, hem de metoklopramidle gözlenen artmış diyare insidansının, kusma süreci yolu ile elimine olabileceken tutulan sıvı ve toksinlerin bir sonucu olduğu kabul edilmiştir.

490 hasta içeren 4 RCT'nin bir meta-analizi (63), çocuklarda AGE esnasında kusmanın kontrol edilmesi açısından plasebo ve müdahale yapılmaması ile karşılaştırmalı olarak ondansetronun potansiyel yararlı etkilerini araştırmıştır. 3 RCT'nin (466 katılımcı) birleşik verileri ondansetronun kontrolle karşılaştırıldığında ilaç uygulamasından hemen sonra kusmanın kesilmesi şansını anlamlı derecede artırdığını göstermiştir (risk oranı 1.3, %95 GA 1.2-1.5; NNT 5, %95 GA 4-8), ama 24 saat sonra bu etki gözlenmemiştir (2 RCT, 144 katılımcı, risk oranı 1.2, %95 GA 0.9-1.7). ondansetron intravenöz rehidratasyon olasılığını anlamlı derecede azaltmıştır (2 RCT, 359 katılımcı; risk oranı 0.4, %95 GA 0.3-0.7; NNT 7, %95 GA 5-14). Ondansetron tedavisinden sonra anlamlı farklılık göstermeyen prognoz ölçümleri hospitalizasyon gereksinimi ve acil birime tekrar dönüşler olmuştur.

Özet olarak, bazı klinik yararlarında rağmen, güvenilirlik endişeleri nedeni ile (artan diyareal dışkı sayısı) çocuklarda AGE esnasında kusma için ondansetronun rutin kullanımını önermek için kanıt bulunmamaktadır. Maliyet problem olabilir. Metoklopramidin kullanımı standart dozlarla sık olarak ortaya çıkan sedasyon ve ekstrapiramidal reaksiyonlar gibi rahatsızlık veren bazı yan etkilerle ilişkili olabilir (64-66). Bu noktalar göz önüne alındığında, AGE ile ilişkili olarak kusması olan küçük çocuklarda antiemetik ilaçların rutin kullanımı tartışmaya açıktır. Bununla birlikte, antiemetikler ciddi kusması olan seçilmiş çocuklar için değerli olabilir, ama bu konu bu özel popülasyonda uygulanacak olan RCT'lerle değerlendirilmelidir.

## Loperamid

Loperamid çocuklarda AGE tedavisi için kullanılmamalıdır (II, B).

Loperamid bağırsak lümeni motilitesini azaltan bir opioid reseptör agonistidir (67). Erişkinlerde akut diyarenin kısa süreli semptomatik rahatlığında kullanılır (68). 12 yaşından küçük çocuklarda akut diyare tedavisi için loperamidin etkililiğini değerlendirmek üzere tasarlanmış RCT'lerin bir meta-analizi ile birlikte 1 sistematik inceleme saptadık (69). 12 RCT (1788 katılımcı) dahil edilme kriterleri ile uyumlu idi. Çalışmaların çoğunun önemli kısıtlılıkları vardı. Atama sırasının oluşturulması sadece 1 çalışmada bildirilmişti. Atamanın gizlenmesi 7 çalışmada yeterli idi. Sadece 9 çalışma çift-kör çalışma idi; geri kalan 4 çalışma açık çalışmalardı. İntention-to-treat analizi sadece bazı çalışmalarda uygulanmıştı. Sadece 6 çalışma hakemler tarafından kullanılan metodolojik kalite göstergeleri ile uyumlu idi. Birçok çalışma Avrupa dışı ülkelerde yürütülmüştü. 4 RCT'nin birleşik verileri plasebo ile karşılaştırıldığında loperamidin diyare riskini 24 saat sonra (risk oranı 0.66, %95 GA 0.57-0.78) ve 48 saat sonra (risk oranı 0.59, %95 GA 0.45-0.78) azalttığını göstermiştir. Loperamid aynı zamanda diyare süresini (6 çalışma; WMD-0.8 gün, %95 GA -0.87 - - 0.74) ve 24 saat sonra dışkı sayısını da (4 çalışma; sayı oranı 0.84, %95 GA 0.77-0.92) azaltmıştır. Rastgele-etki modeli kullanıldığında, bütün bulgular stabildi. Letarji ve ölüm olarak tanımlanan ciddi advers olaylar loperamid grubuna ayrılan 972 çocuğun 8'inde bildirilirken (%0.97, %95 GA 0.4-1.7), plasebo grubunda 764 çocuğun hiçbirisinde bildirilmemiştir (%0, %95 GA %0-0.5). Bütün ciddi advers olaylar 3 yaşın altındaki çocuklarda bildirilmiştir. Yazarlar 3 yaşın altında, malnütrisyonlu, orta veya ciddi dehidratasyonu olan, sistematik olarak hasta olan veya kanlı diyaresi olan çocuklarda, advers olay riskinin 0.25 mg/kg/gün'lık dozlarda bile yarar olasılığına ağır bastığı sonucuna varmışlardır. Bunun tersine, dehidratasyonu olmayan veya minimal dehidratasyonu olan 3 yaş üstü çocuklarda loperamid ORT'e yardımcı olarak yararlı olabilir.

Özet olarak, loperamid bazı çalışmalarda diyare süresini kısaltmıştır, ama yaşamı tehdit eden etkilere neden olabileceği için bebeklerde ve küçük çocuklarda AGE tedavisinde kullanılmamalıdır.

## *Adsorbanlar*

### Smektit

Smektit AGE tedavisinde düşünülebilir (II, B).

Smektit sindirici müköse bağlanan (70) ve endo- ve eksotoksinler, bakteriler ve rotavirüse bağlanma kabiliyeti olan (71,72) doğal hidrate bir alüminomagnezyum slikaattır. Deneysel modellerde, smektit su ve elektrolit emilimini artırmıştır ve tümör nekrozis faktörüne (TNF)- $\alpha$  maruziyetten sonra insan bağırsak hücre mono tabakalarının bariyer özelliklerini yerine koymuştur (73). Safra tuzlarının aktivitesini ve mide müküsünün fiziksel özelliklerini de değiştirmiştir ve böylece bakteriler tarafından uyarılan mukolize karşı koymuştur (2). ESPGHAN (74), DSÖ (75) veya Amerikan Pediatri Akademisi (23,60) gibi tıbbi kurumlar tarafından güncel olarak önerilmemesine rağmen, smektit özellikle Fransa ve Merkesi ve Doğu Avrupa'nın bazı ülkeleri olmak üzere bazı ülkelerde akut enfeksiyöz diyareyi tedavi etmek üzere sık olarak kullanılmaktadır (35). Yeni bir inceleme (76) smektitin bekelrde ve çocuklarda enfeksiyöz diyareyi tedavi etmek açısından etkililiğini sistematik olarak değerlendirmiştir. 9 RCT (1238 katılımcı) dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmaların çoğu önemli kısıtlılıklara sahip bulunmuştur. Atama gizliliği sadece 1 çalışmada uygun bulunmuştur. Sadece 3 çalışma çift-kör çalışmadır. Geri kalan çalışmalar açık çalışmalardır. İntention-to-treat analizi sadece 5 çalışmada uygulanmıştır. 6 RCT'nin birleşik verileri, smektitin plasebo ile karşılaştırıldığında diyare süresini anlamlı derecede kısalttığını göstermiştir. Toplu WMD sabit modelle birlikte -22.7 saat (%95 GA -24.8 - -20.6) olarak saptanmıştır ve rastgele etki modelinde anlamlı kalmıştır (-24.4 saat, %95 GA -29.8 - -19.1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, smektit grubunda 3cü müdahale gününde şifa şansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (risk oranı 1.64, %95 GA 1.36-1.98; NNT 4, %95 GA 3-5). Advers etkiler 2 grupta da benzer bulunmuştur.

Bu meta-analizden elde edilen bulgular umut vaat etmektedir ve smektit kullanımı AGE tedavisinde standart rehidratasyon tedavisine yardımcı olarak düşünülebilir. Ancak, bu bulgular dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü dahil edilen çalışmaların çoğunda önemli kısıtlılıklar söz konusudur. Ayrıca, smektit ile rutin farmakolojik tedavi önerilmeden önce maliyet-yararlılık analizlerinin yapılması gereklidir. Bunun yanında, smektit tedavisinden en fazla klinik yararı görecektir olan grupların belirlenmesi önemlidir (hastanede yatan hastalara karşı poliklinik hastaları, genç hastalara karşı yaşlı hastalar, viral etyolojilere karşı diğer diyare etyolojileri).

#### Kaolin-pektin

Kaolinpektin çocuklarda AGE tedavisi için önerilmemektedir (III; C).

Dört RCT (77-80) kaolin-pektinin akut diyare semptomları üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışmalar düşük kalite çalışmalardır (tedavi ataması için körleme yapılmamıştır veya plasebo kontrollü değildir). Çocuklarda AGE tedavisinde kaolin-pektin kullanımı ile ilgili öneride bulunmak için kanıtlar yetersizdir.

#### Attapulgit

Attapulgitin kullanılmasını önermek için kanıtlar yetersizdir.

Attapulgit çok sayıda bakteriyi ve toksinleri adsorbe eden ve su kaybını azaltan hidrate bir magnezyum alüminyum silikattır. Bir inceleme (81) Fransa ve Afrika'da bebeklerde ve çocuklarda akut diyare tedavisi için attapulgit ile ilgili klinik çalışmaların verilerini özetlemiştir. Bu açık veya plasebo kontrollü çalışmalara toplam 7616 bebek ve çocuk dahil olmuştur. Hastaların çoğu 2 yaşın altındadır. Yazarlar, analizin sonuçlarının attapulgitin antidiyareal etkililiği ve güvenilirliğini onayladığı sonucuna varmışlardır. Birçok çalışma düşük kaliteye sahipti (tedavi atamasına karşı körleme eksikti, plasebo kontrolü yoktu veya çok az sayıda katılımcı vardı). Çocuklarda AGE tedavisi için attapulgitin rutin kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir.

#### Aktif Kömür

Çocuklarda AGE tedavisi için aktif kömür önerilmemektedir.

Çocuklarda AGE tedavisinde aktif kömürün kullanılması ile ilgili herhangi bir RCT belirleyemedik.

#### *Antisekretuar İlaçlar*

##### Bizmut Subsalisilat

AGE'si olan çocukların tedavisinde bizmut subsalisilatın rutin olarak kullanılmamasını önermekteyiz (III; B).

Bizmut subsalisilat veya diğer bizmut tuz preparatları diyare için reçetesiz satılan ilaçların sık bileşenleridir. Bunların kesin etki mekanizmaları bilinmemesine rağmen, etkilerinin antisekretuar ve antimikrobiyal özelliklerine bağlı olduğu düşünülmüştür ((2-84).

Akut sulu diyaresi olan bebeklerde bizmut subsalisilatı plasebo ile karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışma, bizmut subsalisilatın diyare süresi ve şiddetini sadece hafif derecede azalttığını saptamıştır (85-87). Bütün çalışmalar Avrupa dışı popülasyonlarda (Bangladeş, Peü ve Şili) yürütülmüştür. Zararsız, geçici yan etkilere ek olarak (dil ve dışkıının koyu renk olması) bizmut subsalisilatın çocuklarda salisilat toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir (88).

#### Racecadotril

Racecadotril AGE tedavisinde düşünülebilir (II, B):

Ancak, pediatrik poliklinik hastalarında etkililik ve güvenlik ile ilgili iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Racecadotril (Asetorfan) antidiyareal etkilerini intestinal enkefalinazı inhibe ederek ve gastrointestinal sistemde endojen opioidlerin (enkefalinler) yıkılmasını önleyerek ve bağırsaklar içine su ve elektrolitlerin salgılanmasını azaltarak gösteren antisekretuar bir ilaçtır (89).

Bir RCT (90) hastaneye kabulden sonra 24 saat içinde 3 veya daha fazla diyareik dışkı çıkaran ve hastaneye kabulden sonra 4-6 saat içinde bir veya daha fazla diyareik dışkı çıkaran 5 gün veya daha uzun süreli sulu diyaresi olan 3 ile 35 ay arasında (ortalama 13 ay) olan 135 erkek çocuğu içermiştir. Intention-to-treat analizi, ORT'e yardımcı olarak 8 saatte bir oral racecadotril (1.5 mg/kg vücut ağırlığı) alan çocuklarda (n=68), tek başına oral rehidratasyon alanlarla karşılaştırıldığında (n=67) plasebo alanlara göre daha düşük ortalama 48 saatlik dışkı çıkışı olduğunu göstermiştir (P<0.001). Ortalama toplam dışkı çıkışı racecadotril grubunda plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur (P<0.001). Plasebo ile karşılaştırıldığında, racecadotril alan grupta daha fazla hastada 5ci günde şifa görülmüştür (risk oranı 1.3, %95 GA 1.04-1.6; NNT 6, %95 GA 4-20; P=0.015). Toplam ORS alımı racecadotril grubunda daha düşük bulunmuştur (P<0.001). Gruplar advers etkiler açısından farklılık göstermemiştir (%7'e karşı %10); advers etkilerin hiçbirisi ciddi değildir. Ciddi sulu diyaresi olan çocuklarda ORT'e yardımcı olarak kullanılan racecadotrilin dışkı çıkışını azalttığı, diyare süresini kısalttığı ve OS alımını aalttığı sonucuna varılmıştır.

Akut diyaresi olan 3 ay ile 4 yaş arasında 172 çocuğu (ortalama yaş 12.8 ay) içeren başka bir RCT'de, tedavinin ilk 48 saati içinde racecadotril (günde 3 kere oral olarak verilen 1.5 mg/kg) alan hastalarda, dışkı çıkışının (gram/saat) plasebo alanlardan anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır. %95 GA, tüm veri grubu için %43-%88 (n=166; P=0.009) ve per-protocol popülasyon için %33-%75 (n=116; P=0.001) olarak saptanmıştır. Tedaviler arasında rotavirüs durumuna göre farklılık bulunmamıştır. 24 saat tedaviden sonra tedavi grupları arasında anlamlı farklar saptanmıştır: tüm veri grubu (N=167; P=0.026) ve per-protocol popülasyon (n=121; P=0.015). her iki hasta grubunda tolerabilite iyi bulunmuştur. Bu çalışma, bebeklerde ve çocuklarda ciddi diyarenin tedavisinde racecadotrilin ORS'e yardımcı tedavi olarak etkililiği (dışkı çıkışında %50'e kadar azalma) ve tolerabilitesini göstermektedir.

Akut diyareis olan 3 ay ile 3 yaş arasında hastaneye yatırılmış 166 çocukta yapılan üçüncü bir RCT (92), racecadotril tedavisi başlandıktan sonra acil birime başvuru sayısının azaldığını (p<0.05) ve 48 saat içinde dışkı sayısının azaldığını (P<0.001) saptamıştır. 7ci günde kilo artışında fark saptanmamıştır. Özet olarak, bazı metodolojik problemleri olan nispeten küçük 2 RCT'de (2'si gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastanede yatan çocuklarda yürütülmüştür), racecadotril dışkı hacmi ve dışkı çıkışı sıklığını azaltmak ve diyare süresini kısaltmak açısından etkili bulunmuştur (özellikle rotavirüs diyaresi olan çocuklarda). AGE olan çocuklarda dışkı çıkışını azaltmak için racecadotrilin kullanımı lehinde kanıtlar vardır (plasebo veya müdahale yapılmaması ile karşılaştırıldığında). Ancak, bu kanıtlar esas olarak hastanede yatan hastalara dayalıdır ve büyük çocuk kohortlarını içeren çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim değerlendirmesinde (racecadotril ile tedavi önerilmeden önce zorunlu olan) çözülebilecek güvenlik endişelerini hesaba katmamaktadır.

Racecadotrilin kullanımı 2007 yıllık ESPGHAN toplantısında (Barselona, İspanya) bu kılavuzların final öncesi bir versiyonunun açık incelemesi esnasında uzun uzadıya tartışılmıştır ve öneriler bu ortamda elde edilen girdilere dayalı olarak tekrar formüle edilmiştir.

## Probiyotikler

Probiyotikler diyare tedavisinde etkili bir yardımcı tedavi olabilir. Ancak, birçok preparat için etkililik açısından kanıt olmadığı için AGE'si olan çocukların tedavisinde rehidratasyon tedavisine yardımcı olarak kanıtlanmış etkililiği olan probiyotik cinslerinin uygun dozlarda kullanılmasını önermekteyiz (II, B).

Şu probiyotikler RCT'lerin meta-analizlerinde yarar göstermişlerdir: *Lactobacillus GG* (I, A) ve *Saccharomyces boulardii* (II, B).

Klinik kullanım için öne sürülen probiyotikler için antibiyotik direnci transferi riskinin olmadığını kanıtlanması gereklidir (Vb, D).

Probiyotikler belli sayılarda alındıklarında doğal genel beslenmenin ötesinde sağlık yararları oluşturan canlı mikroorganizmalardır (93). En sık kullanılan cinsler *Lactobacilli* veya *Bifidobacteria* gibi laktik asid bakterileri ve nonpatojen maya *S. boulardii*'dir. Diyareal hastalıkları tedavi etmek ve önlemek için probiyotiklerin kullanılmasının mantığı bunların kolon mikroflorasının bileşimini değiştirdikleri ve enterik patojenlere karşı etki ettikleri varsayımına dayanır. Ancak, probiyotiklerin insanda enteropatojenlere karşı aktivitelerini gerçekleştirmeleri ile ilgili kesin mekanizma bilinmemektedir. Çoğunlukla in vitro ve hayvan çalışmalarında dayalı olarak bazı olası mekanizmalar öne sürülmüştür (94-113).

*Probiyotik Etkililiğini Değerlendiren Meta-analizler* Probiyotiklerin akut enfeksiyöz diyarede etkililiklerini değerlendirmeyi hedefleyen dört meta-analiz yayımlanmıştır. Birincisinde (114), MEDLINE ve Cochrane Kontrollü Çalışmalar Kaydı taranmıştır (tarama tarihi Nisan 2011). Akut enfeksiyöz diyaresi olan 1 ile 48 ay arasındaki çocuklarda probiyotikleri plasebo ile karşılaştıran on RCT belirlenmiştir. Jadad kriterleri kullanılarak çalışmaların geçerliliği ile ilgili kalitatif bir değerlendirme yapılmıştır (115). Küçük bir poliklinik hasta grubunu içeren 1 çalışma dışında bütün çalışmalar hastanede yatan hastaları içermiştir; çoğu gelişmiş ülkelerde yürütülmüştür. Probiyotikler (LGG; *Lactobacillus reuteri* (ATCC 55730), *L. acidophilus* LB, *S. boulardii* ve *Sterptococcus thermophilus*, *L. acidophilus* ve *L. bulgaricus*'un bir karışımı), özellikle rotavirüs gastroenteritinde, plasebo ile karşılaştırıldığında diyare süresini anlamlı derecede kısaltmıştır. Rastgele etki modeli varsayıldığında toplu WMD, sırası ile -20.1 saat (%95 GA -26 - -14) ve -25 saat (%95 GA -32 - -18) olarak saptanmıştır.

İkinci meta-analizde (116), incelemeye farklı *Lactobacillus* cinsleri ile tedaviyi (LGG, *L. reuteri* ATCC 55730 ve *L. acidophilus/bulgaricus*) plasebo ile karşılaştıran (tarama tarihi 2000) 9 RCT dahil edilmiştir (bunların 8'i yukarıda sözü edilen meta-analizdede belirlenmiştir). Plasebo grubu ile karşılaştırılan *Lactobacillus* grubunda özet spor puantaj diyare süresinde 17 saatlik anlamlı bir kısalma (%95 GA 7-19) ve tedavinin 2ci gününde diyareal dışkı sıklığı 1.6'lık azalma göstermiştir (%95 GA 0.7-2.6). daha önceden planlanmış alt grup analizi günlük *Lactobacillus* dozunun logaritması ile gün olarak diyare süresinde azalma arasında pozitif bir doz bağımlı ilişkiye işaret etmiştir (en etkili doz  $>10^{11}$  koloni oluşturan birim/48 saat).

Üçüncü meta-analizin yazarları (117) 1966 ile Aralık 2001 arasında MEDLINE, EMBASE ve "the Cumulative Index to Nursing and Allied Health" veritabanlarını taramışlardır. İlgili önemli toplantıların özetleri ve referans listeleri de taranmıştır. Toplam 18 RCT (1917 katılımcı) dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan probiyotikler LGG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *Yalacta* (*L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus*), *L. reuteri*, *Enterococcus* SF68, *S. boulardii*, *Bacillus subtilis*, *B. bifidum* ve *B. infantis*'tir. Bu meta-analizin sonuçları probiyotik takviyelerinin, akut nonbakteriyel diyaresi olan 5 yaş altı çocuklarda semptomları azaltmak açısından etkinliği ile ilgili kanıt sağlamaktadır. Özellikle laktobasiller olmak üzere probiyotikler bebek veya çocuklarda akut diyareal atağın süresini yaklaşık olarak 1 gün kısaltmıştır. Çalışmalar arasında anlamlı derecede heterojenlik olduğu vurgulanmalıdır.

Dördüncü meta-analizde (118) (2002'e kadar tarama yapılmıştır), toplam 1917 katılımcı ile birlikte 23 çalışma dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulunmuştur. 1449 bebek ve çocuk (18 yaş üzeri) ve 352 erişkin (yaş  $\geq 18$ ) vardı. Birkaç farklı probiyotik test edildi; *S. boulardii* mayasının test edildiği 2 çalışma hariç hepsi laktik asid basilleri idi. Tedavi rejimleri,

uygulanan organizma sayısına, müdahalenin zamanına, uygulama yoluna ve tedavi süresine göre büyük ölçüde farklılık göstermiştir. Çalışmalar, tanımlar ve diyare prognozu açısından olduğu gibi metodolojik kalite açısından da farklılık göstermiştir. Çalışmalar arasındaki geniş farklılığa rağmen, hemen hemen bütün çalışmalarda probiyotiklerin diyareyi azaltmak açısından yararlı etkileri gösterilmiştir ve bu bu etki birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Toplu sonuçlar probiyotiklerin diyare riskini 3 gün kısalttığını (risk oranı 0.7, %95 GA 0.6-0.8, rastgele etki modeli; 15 çalışma) ve ortalama diyare süresini 30.5 saat azalttığını göstermiştir (%95 GA 19-43, rastgele etki modeli; 12 çalışma). Yazarlar, probiyotiklerin erişkinlerde ve çocuklarda akut enfeksiyöz diyare tedavisinde rehidratasyon tedavisine yararlı bir yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır.

Probiyotiklerin etkililiğini değerlendirmek üzere meta-analitik bir yaklaşım kullanılmasını eleştirenler probiyotiklerin yararlı etkilerinin türe özgü olduğu ve bu nedenle farklı türlerle ilgili toplu verilerin yanlış yönlendirici çıkarımlara yol açabileceğini öne sürmektedirler. Sonuç olarak, 2 yeni meta-analiz genel olarak probiyotikler yerine tek bir probiyotik üzerine odaklanmıştır. 5 randomize kontrollü çalışmayı (619 katılımcı) içeren birinci meta-analiz (119) (tarama tarihi Ağustos 2006), *S. boulardii*'nin kontrolle karşılaştırıldığında, diyare süresini anlamlı derecede kısalttığını göstermiştir. Sabit bir modeller birlikte toplu WMD -1.1 gün (%95 GA -1.3- -0.8) ve rastgele etki modelinde anlamlı kalmıştır. *S. boulardii* 3, 6 ve 7ci günlerde diyare riskini anlamlı derecede azaltmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, *S. boulardii* grubunda 7 günden uzun süren diyare riski de anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (1 RCT, 88 katılımcı; risk oranı 0.25, %95 GA 0.08-0.83; NNT 5,95 %95 GA 3-20). *S. boulardii* tedavisinin AGE'si olan diğer yönlerden sağlıklı bebek ve çocuklarda orta derece bir klinik yarar ile sonuçlandığı (esas olarak daha kısa diyare süresi) sonucuna varılmıştır. Ancak, bu sonuçlar, meta-analiz içine dahil edilen çalışmaların metodolojik kısıtlılıkları nedeni ile dikkatli yorumlanmalıdır.

Akut enfeksiyöz diyaresi olan 988 çocuğu içeren 8 RCT ile ilgili ikinci bir meta-analiz (120) (tarama tarihi Ağustos 2006), kontrollerle karşılaştırıldığında LGG'nin toplam dışkı hacmi üzerinde etkisi olmadığını saptamıştır (2 RCT, 303 katılımcı). Ancak, LGG diyare süresinde anlamlı bir kısalma (7 RCT, 876 bebek; WMD -1.1 gün, %95 GA -1.9- -0.3), özellikle diyare etyolojisi rotavirüs olduğunda (WMD -2.1 gün, %95 GA -3.6 - -0.6), 7 günden uzun diyare riski (1 RCT, n=287; risk oranı 0.25, %95 GA 0.09-0.75) ve hospitalizasyon süresine kısalma (3 RCT, n=535; WMD -0.58, %95 GA -0.8 - -0.4; rastgele etki modelinde anlamlılık kaybolmuştur) ile ilişkili bulunmuştur. Herhangi bir zaman aralığında, dışkı sayısında azalma olmamıştır. LGG'nin kullanılmasının çocuklarda akut diyare tedavisinde orta derece klinik yarar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmaların çoğunda metodolojik kısıtlılıklar ve heterojenite söz konusu olduğu için bu bulgular dikkatli yorumlanmalıdır.

AGE'li poliklinik hastası çocuklara paralel olarak uygulanan 5 probiyotik preparatı ile ilgili yeni yapılan randomize kontrollü bir çalışma, bu preparatların 2'sinin (LGG ve 4 farklı probiyotiğin bir karışımı), tek başına ORS ile karşılaştırıldığında, diyare süresini kısalttığını gösterirken, diğer 3 probiyotiğin (*S. boulardii*, *B. clausii* ve *E. faecium* SF68) etki etmediğini göstermiştir.

Özet olarak, bazı meta-analizlerin verileri esas olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda, akut sulu diyarenin (primer olarak rotavirüse bağlı) tedavisinde seçilmiş probiyotik türleri ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir etki ve orta derecede klinik yarar göstermektedir. Çocuklarda akut diyarede probiyotiklerin yararlı etkileri şu özelliklere sahip görünmektedir: orta derecede, cinse bağımlı, doza bağımlı ( $>10^{10} - 10^{11}$  koloni oluşturan birim), sulu diyare ve viral gastroenterit için anlamlı, ama invazif bakteriyel diyare için anlamlı değil, probiyotik tedavisi hastalığın seyrinin erken döneminde başlatılırsa daha belirgin ve gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda daha belirgin.

LGG ve *S. boulardii*, tek probiyotiğe adanan meta-analizlerde yararlı bulunmuştur. Etkinlikleri yüksek kaliteli RCT'lerde (veya meta-analizlerde) belgelendiği sürece, diğer probiyotikler de kullanılabilir. Probiyotiklerle ilgili güvenlik konuları bakteriyel translokasyon ve sepsis ve antibiyotik direnci ile ilişkilidir. Bakteriyel translokasyon istisnai bir olay olarak görünmesine rağmen, antibiyotik direnci güvenlik açısından gerçek bir problem oluşturabilir. Bazı probiyotik veya aday probiyotik türleri için antibiyotik direnci ile ilgili kanıtlar bildirilmiştir. Bunlar arasında *L. reuteri* ATCC 55730 ve *E. faecium* vardır (122-125). Uluslar arası otoriteler (Gıda ve Traım Organizasyonu/DSÖ 2001 ve 2002 ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi kalifiye güvenlik karanesi belgesi) ilaç direncinin yokluğu ile ilgili kanıtları ve bu türün transfer

edilemeyeceğinin gösterilmesini talep etmektedir (bütün probiyotik bakteriler için). ESPGHAN/ESPID Çalışma Grubu bu öneriyi tamamen onaylamaktadır.

### *Prebiyotikler*

AGE'li çocukların tedavisinde prebiyotiklerin kullanılmasını önermemekteyiz (II, B). Ancak, sadece birkaç prebiyotik incelenmiştir.

Prebiyotikler, kolonda 1 veya sınırlı sayıda bakterinin üremesi ve/veya aktivitesini selektif olarak uyararak konağı yararlı bir şekilde etkileyen ve böylece konağın sağlığını iyileştiren sindirilemeyen besin öğeleri olarak tanımlanır (126).

6 ile 12 ay arasındaki Perulu bebeklerde (n=282) yapılan geniş iyi tasarlanmış bir çalışmada ORS+Sindirilemeye karbonhidrat karlımı adı altındaki bölümde verilen bilgilere ek olarak Duggan ve ark. (127) oligofruktoz eklenmiş bir bebek tahılı (0.55 g/15 g tahıl) oligofruktoz eklenmemiş bir tahılla karşılaştırmışlardır. Diyare ataklarının sayısında (4.0±3.5'a karşı 4±2.9), ciddi diyare ataklarının sayısında (1.1±1.2'e karşı 1.3±1.5) ve dizanteri ataklarının sayısında (0.1±0.4'e karşı 0.2±0.6) fark saptanmamıştır. Ortalama diyare süresinde anlamlı fark saptanmamıştır (9.8±11.0 güne karşı 10.3±9.6 gün). 349 deneği içeren aynı çalışmanın ikinci bölümü esnasında, hem oligofruktoz eklenen, hem de kontrol tahıllara çinko (1 mg/15 g tahıl) eklenmiştir (127). Yine, diyare ataklarının sayısında (3.7±2.3'e karşı 3.7±2.6), ciddi diyare ataklarının sayısında (1.3±1.3'e karşı 1.5±1.4), dizanteri ataklarının sayısında (0.1±0.4'e karşı 0.2±0.4) ve ortalama diyare süresinde (9.5±8.9'a karşı 10.3±8.9 gün) anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmaların prevantif değil terapötik olarak tasarlandıkları ve bu nedenle diyareal semptomlarda anlamlı bir azalmayı saptamak için düşük güce sahip olabilecekleri vurgulanmalıdır.

Günümüzde, prebiyotikler AGE tedavisi için önerilmemektedir. Ancak, az sayıda prebiyotik test edilmiştir. Prebiyotiklerle ilgili titiz ve sistematik çalışmalara gereksinim vardır.

### *Homeopati*

Homeopati yaygın olarak kullanılmaya devam etmesine rağmen, bunun çocuklarda AGE'nin tedavisinde kullanılmasını önermek için kanıtlar yetersizdir (III, C).

Akut çocukluk diyaresinin tedavisinde homeopatik tedavi yöntemlerinin rolü halen tartışmalıdır. 6 ay ile 5 yaş arasındaki 242 çocuğu içeren ve Avrupa dışı popülasyonlarda (Nikaragua ve Nepal) yürütülen 3 RCT'nin yeni yapılan bir meta-analizi, bazı homeopatik tedavi yöntemlerinin çocuklarda diyareyi azalttığına işaret etmektedir (128). Akut diyaresi olan 292 çocuğu içeren bir RCT en sık kullanılan tek homeopatik tedavinin bir kombinasyonunu test etmiştir. Bu çalışmada test edilen homeopatik kombinasyon tedavisi, Honduraslı çocuklarda akut diyarenin süresini kısaltmamıştır veya ciddiyetini azaltmamıştır (129). Gelecekte yapılacak çalışmalar homeopatik ilaçların etkinliğini kanıtlayabilir, bunların kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir. Çalışmaların bulguları Avrupa popülasyonuna uyarlanamaz. Homeopati kullanımı ile ilgili spesifik öneriler, iyi yürütülmüş inansa çalışmaları yapılmaya kadar bekletilmelidir.

### *Bitkisel Tedavi*

Çocuklarda AGE tedavisi için bitkisel ilaçların kullanılması lehinde veya aleyhinde önerilerde bulunmak için kanıtlar yetersizdir (III, C).

Çocuklarda akut diyare tedavisi için bitkisel ilaçlarla ilgili sistematik bir inceleme saptanmamıştır. Rotavirüs diyaresi olan 3 ay ile 7 yaş arasındaki 40 Rus çocuğunda bir RCT (130) yürütülmüştür. Çalışma grubu bir tormentil kökü ekstresi almıştır. Tedavi grubunda, diyare süresi anlamlı derecede kısalmıştır (P=0.0001). Bu çalışmada, örneklem hacmi

küçüktür ve preparat iyi standardize edilmemiştir. Ayrıca, gastrointestinal yan etkiler olabilir. Mevcut bilgiler ışığında, bitkisel ilaçlar önerilmemektedir.

#### *Mikro Besinler*

#### Çinko

UNICEF ve Dünya Sağlık Örgütü diyaresi olan çocuklar için evrensel bir tedavi olarak çinko ilavesini önermektedir (6 ayın altındaki çocuklarda 10 mg ve 6 aydan büyük bebekler de çocuklarda 20 mg; 10-14 gün süre ile).

Çinko ilavesi ile ilgili önemli bir güvenlilik problemi olmamasına rağmen, AGE'si olan Avrupalı çocuklarda çinko kullanımı ile ilgili kanıtlanmış yarar da yoktur (III, C). Dünya Sağlık Örgütü önerisine dayalı olarak çinko malnütrisyonlu çocuklara verilmelidir.

Gelişmekte olan dünyada, küçük çocuklarda sık görülen çinko eksikliği bozuk su ve elektrolit emilimi ile (131-134) ve bozuk hücrel ve humoral immünite ile (138-141) ilişkilidir. Akut diyare esnasında bağırsaklardan çinko kaybının önemli derecede arttığı kabul edildiği için (142,143), bir dizi çalışma çinko desteğinin diyareal hastalıklar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bulgular gelişmekte olan ülkelerde çinko desteğinin oral rehidratasyon tedavisine yardımcı olarak verildiğinde akut diyarenin süresinde ve ciddiyetinde klinik olarak önemli azalma ile sonuçlandığına işaret etmektedir (144-149). İyi beslenmiş Türk çocuklarında yürütülen randomize kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, çinko tedavisi (15-30 mg/gün) çinko düzeylerini yükseltmiştir, ama diyare süresi veya ciddiyetini değiştirmemiştir (150).

Hastalık Kontrol Merkezi (151) bir dizi çalışmanın çinko desteğini diyareal hastalığın tedavi edilmesi ve önlenmesi açısından etkili bir ajan olarak desteklediğini bildirmiştir, ancak çinkonun etki mekanizmasını ve yoksul popülasyonlara optimal tedarikini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Gelişmiş ülkelerde çinko desteğinin rolü daha ileri değerlendirmeler gerektirmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün görüşüne göre çinko eksikliği gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda yaygındır ve Latin Amerika'nın çoğu bölgesinde, Afrika'da, orta Doğu'da ve Güney Asya'da görülmektedir (152). Ancak, çinko eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi ile ilgili ikna edici kanıtlar çinko desteği ile ilgili olarak yeni yapılan RCT'lerden elde edilmiştir. Çok sayıda çalışma çinko desteğinin (diyare kesilene kadar 10-20 mg/gün) 5 yaşın altındaki çocuklarda diyare süresini ve ciddiyetini anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Ek çalışmalar, çinko ile kısa süreli desteğin (10-14 gün süre ile 10-20 mg/gün) takip eden 2-3 ay içinde diyare insidansını azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalara dayalı olarak Dünya Sağlık Örgütü günümüzde diyaresi olan bütün çocuklara 10-14 gün süre ile çinko (10-20 mg/gün) verilmesini önermektedir (152). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisini gelişmekte olan ülkelerde çocuklara çinko vermek üzere bir onay olarak yorumlamaktayız ve kendi önerimizi buna göre formüle etmiş bulunmaktayız. Çinko fazlalığından kaçınılması gerektiği ve malnütrisyonu olmayan çocuklarda dozaj belirlenmemiş olduğu için çinko desteğinin malnütrisyonlu ve iyi beslenmiş bütün çocuklarda benzer şekilde yararlı olup olmayacağını belirlemek üzere daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

#### Folik Asid

AGE'si olan çocukların tedavisinde folik asid önerilmemektedir (II, B).

Folik asidin çocuklarda diyare tedavisinde etkili olduğu öne sürülmüştür (153). Ancak, 6 ile 23 ay arasındaki 106 erkek çocuğunu içeren iyi tasarlanmış çift-kör bir RCT'de, akut sulu diyare tedavisinde folik asid ile plasebo arasında fark saptanmamıştır (154).

## Glutamin

AGE'si olan çocukların tedavisinde glutamin önerilmemektedir (II, B).

AGE tedavisinde glutamin kullanılmasının mantığı, glutaminin enterositler ve lenfositler gibi hızlı bölünen hücreler için önemli bir yakıt olduğu varsayımına dayanmaktadır. Katabolik durumlarda eksojen glutamin desteği bağırsak mukozası yapısını ve fonksiyonunu korur, bakteriyel translokasyonu azaltır ve normal immünolojik yanıtları destekler.

10 günden kısa süren akut diyaresi olan 6 ile 24 ay arasındaki 128 sağlıklı çocuğu içeren bir RCT (155), glutaminle (7 gün süre ile 0.3 g/kg/gün) tedavi edilen grupta ortalama diyare süresinin, plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha kısa olduğunu saptamıştır (sırası ile 3.40±1.96 gn, 4.57±2.48 gün; P=0.004). Gruplar arasında başka anlamlı fark yoktur. Bknz. ORS+Glutamin.

## Nitazoksanid

Rotavirüsle indüklenen AGE olan çocukların tedavisinde nitazoksanidi önermek için kanıtlar yetersizdir (II, B).

Nitazoksanid parazitlere karşı ve hücre kültüründe rotavirüse karşı kullanılmış olange geniş spektrumlu anti-enfektif bir ilaçtır. Ciddi rotavirüs diyaresi olan 38 çocukta (5 ay ile 7 yaş arasında) yapılan bir RCT (156), 3 gün süre ile günde 2 kere 7.5 mg/kg oral nitazoksanid süspansiyonunun veya plasebonun uygulanmasının, hastalığın şifası için geçen median süreyi azalttığını göstermiştir (nitazoksanid ile tedavi edilen grupta 31 saat, kartiller arası aralık 22-73 saat; plasebo grubunda 75 saat, kartiller arası aralık 51-124 saat; P=0.0137). Nitazoksanidin majör advers etkisi görülmemiştir. Rotavirüs gastroenteriti olan çocuklarda, nitazoksanidin hastanede yatan pediatrik hastalarda hastalık süresini anlamlı derecede kısalttığı sonucuna varılmıştır. Çalışma kısıtlılıkları denek sayısının az olması ve atlanan muhtemel bağırsak enfeksiyonları veya komorbiditelerdir. Bu ilacın kullanılmasını kısıtlayabilecek olan Avrupa ülkelerinde erişilebilirlik ve maliyet farklılık gösterebilir.

## Anti-enfektif Tedavi

Akut gastroenteriti olan sağlıklı çocukların büyük çoğunluğuna anti-enfektif tedavi verilmemelidir (Vb, D).

Kabul esnasında nadiren bilinen etyolojik mikroorganizma ne olursa olsun AGE genellikle kendi kendini sınırlar. Spesifik anti-mikrobiyal tedavi yapılmasa bile, sıklıkla birkaç gün içinde klinik iyileşme gerçekleşir ve etken organizma nispeten kısa bir süre içinde (genellikle birkaç gün veya hafta içinde) atılır. Komplikasyonlar nadirdir. Spesifik enterik patojenlerin nispi prevalansı birkaç faktöre bağlıdır: mevsim, iklim, yaş, emzirme durumu, çocuk yuvasına devam durumu ve yaşam koşulları. Epidemiyoloji bu belgenin diğer bölümlerinde tartışılmıştır.

## Bakteriyel Gastroenteritin Antimikrobiyal Tedavisi

Akut bakteriyel gastroenterit için antibiyotik tedavisi rutin olarak değil, ama sadece spesifik patojenler için veya belirlenmiş klinik ortamlarda gereklidir (Vb, D).

Bazı koşullarda antibiyotik tedavisi kontraendikedir.

**TABLO 6.** Çocuklarda şigeloz tedavisi için antimikrobiyal ajanlar\*

Antimikrobiyal ajan	Uygulama yolu	Toplam günlük doz	Doz sayısı/gün	Süre
Ampisillin	PO, IV	100 mg/kg	4	5 gün
Azitromisin	PO	1ci gün:12 mg/kg	1	5 gün
		2-5ci gün:6 mg/kg	1	
Sefiksım	PO	8 mg/kg	1	5 gün
Seftirakson	IM, IV	50 mg/kg	1	2-5 gün
Nalidiksik asid	PO	55mg/kg	4	5 gün
Trimetoprim/sülfametoksazol†	PO	10/50 mg/kg	2	5 gün

PO= oral; IV= intravenöz; IM=intramusküler.

\*Seçilecek antimikrobiyal ajan yerel duyarlılık verilerine bağlıdır.

†Çoğu ülkede 2 veya 3 aydan büyük çocuklar için onaylanmıştır.

Bakteriyel gastroenteriti olan çocuklarda antibiyotik tedavisinin hedefleri şunlardır: klinik semptomları düzeltmek (diyare süresi, kusma, ateş ve abdominal kramplar); komplikasyonları önlemek ve bulaşmayı azaltmak için enterik patojenleri eradike etmek. Etken ajanın in vitro olarak duyarlı olduğu antibiyotiklerin klinik olarak etkili olması beklense de, durum böyle değildir. Tam olarak anlaşılamayan nedenlere bağlı olarak, in vitro duyarlılık her zaman klinik etkinlik anlamına gelmez. Bu nedenle, akut bakteriyel gastroenteritin antibiyotik tedavisi ile ilgili terapötik öneriler klinik çalışmaların sonuçlarına dayanmalıdır. Bugüne kadar, aşağıda gösterilen birkaç istisna dışında, antibiyotiklerin bakteriyel gastroenteritte etkili olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

#### *Patojen Bazlı Yaklaşımlar*

##### *Şigella Gastroenteriti*

Kültürle kanıtlanmış veya şüpheli şigeloziste antibiyotik tedavisi önerilir (II, B).

Bazı iyi tasarlanmış çalışmalar *Shigella* gastroenteritinin uygun antibiyotikle tedavisinin ateş, diyare ve patojenin fekal atılma süresini kısalttığını ve böylece yuvaya veya çeşitli kurumlara devam etmekte olan veya hastanede yatan çocuklarda önemli olan enfektiviteyi (157) azalttığını göstermiştir. İnsanın *Shigella*'nın tek kaynağı olduğu vurgulanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin, s dysenteriae enfeksiyonu ile ilişkili hemolitik üremik sendrom riski de dahil olmak üzere komplikasyon riskini azaltması beklenir (158).

Ancak, önemli problem *Shigella*'nın antibiyotiklere karşı dünya genelinde artan direncidir. Bu nedenle, *Shigella* izolatları duyarlılık açısından test edilmelidir ve yerel direnç modelleri yakından takip edilmelidir. Günümüzde, şigelozis için etkili antibiyotik ajanlar üçüncü jenerasyon sefalosporinler (159-162), azitromisin (163,164), nalidiksik asid ve florokinolonlardır (164, 165). Dünya genelindeki yüksek direnç nedeni ile trimetoprim-sülfametoksazol ve ampisillin, sadece izole edilen tür duyarlı ise veya güncel yerel mikrobiyolojik veriler duyarlılığı gösteriyorsa önerilir.

*Shigella* gastroenteriti için önerilen birinci seçenek oral ampirik tedavi, muhtemelen enfekte hücrelere penetre olma kapasitesi nedeni ile sefksim ve malidiksik asiden daha etkili olduğu saptanan azitromisindir (163, 164). Alternatif olarak nalidiksik asid veya sefksim uygulanabilir (her ikisi de 5 gün süre ile). *Shigella* izolatları trimetoprim-sülfametoksazol ve/veya ampicilline (ör. Bir salgon ortamında) duyarlı bulunduğu, bu ajanlar önerilen birinci seçenek ajanlardır. Başka alternatif kullanılmıyorsa, oral florokinolonlar 17 yaşın altındaki çocuklarda kullanılabilir.

Önerilen birinci seçenek parenteral tedavi 5 gün süre ile seftriaksondur (166). Seftriakson tedavisinden sonra 2 gün ateşsiz kalan ve altta yatan immün yetmezlik veya bakteriyemisi olmayan hastalara 2 doz seftriakson verilebilir (167). Tablo 6'da *Shigella* gastroenteritini tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyal ajanlar, bunların dozları ve tedavi süreleri gösterilmiştir.

#### *Salmonella* Gastroenteriti

*Salmonella* gastroenteriti olan sağlıklı bir çocukta antibiyotikler kullanılmamalıdır, çünkü bunlar sağlıklı taşıyıcı durumunu başlatabilirler (I, A).

Antibiyotikler, bakteriyemi ve ekstraintestinal enfeksiyon riskini azaltmak için yüksek riskli çocuklarda önerilmektedir (Vb, D). Bu yüksek riskli çocuklar, altta yatan immün yetmezliği olanlar, anatomik veya fonksiyonel aspleni olanlar, kortikosteroid veya immünosupresif tedavi alanlar, enflamatuvar bağırsak hastalığı veya aklorhidrisi olanlar ve yenidoğanlar ve küçük bebeklerdir (<3 ay).

Bir Cochrane sistemik incelemesi, plasebo veya tedavi uygulanmaması durumu ile karşılaştırıldığında, *Salmonella* gastroenteritinin antibiyotik tedavisinin, sağlıklı çocuk ve erişkinlerde, ateş veya diyare süresini anlamlı derecede etkilemediğini östermiştir (168). Tedavinin ilk haftasında daha fazla negatif dışkı kültürü ile sonuçlanmıştır, ama 3 hafta sonra daha fazla pozitif dışkı kültürü ve daha sık nüks oranları saptanmıştır (tedavi uygulanmaması durumu ile karşılaştırıldığında).

#### *Campylobacter* Gastroenteriti

*Campylobacter* gastroenteriti için antibiyotik tedavisi esas olarak dizanterik form için ve yuvalarda ve kurumlarda bulaşmayı azaltmak üzere önerilir. Hastalık başladıktan sonra 3 gün içinde tedaviye başlanırsa, semptomlar azalabilir (II, B).

11 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, *Campylobacter* türlerinin neden olduğu gastroenteritin antibiyotik ile tedavisinin intestinal semptomları 1.3 gün kısalttığını göstermiştir (169). Tedavi hastalık başladıktan sonra 3 gün içinde başlanırsa, etkinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (169) ve *Campylobacter*'e bağlı dizanteri olan çocuklarda plasebo ile karşılaştırıldığında etki daha belirgin olmuştur (170). Bazı çalışmalar, gastroenteritin antibiyotik tedavisinin *Campylobacter* türlerinin fekal atılımını ve böylece infektiviteyi anlamlı derecede azalttığını, bir yuvada devam eden *Campylobacter* gastroenteriti salgınını durdurabileceğini ve nüks oranını azaltabileceğini göstermiştir (170,171). *Campylobacter* gastroenteritinin antibiyotik ile tedavisinin postenfeksiyöz Guillain-Barre sendromu gelişmesini önleyip önlemediği bilinmemektedir.

*Diyarejenik* *Escherichia coli* Enterohemorajik *E coli* olarak da isimlendirilen Shiga toksini üreten *E coli* (STEC)'e bağlı diyarenin antibiyotikle tedavisi klinik seyri veya patojenin fekal ekskresyonunu anlamlı derecede etkilemez. Çelişki bulgulardan sonra bir meta-analiz, Shiga toksini üreten *E coli* gastroenteritinin antibiyotik ile tedavisinin hemolitik üremik sendrom riskini etkileyip etkilemediği konusunun halen açıklanamadığı sonucuna varmıştır (172). Enterotoksijenik veya enteropatojenik *E coli*'nin neden olduğu gastroenteritin antibiyotikler tedavisi klinik seyri anlamlı derecede kısaltır (esas olarak diyare süresini) ve patojenin fekal ekskresyonunu azaltır (173,174). Erişkinlerde, enteroagregatif *E coli* gastroenteritinin emilmeyen, oral antibiyotik rifaksimim ile tedavisi, diyare süresini anlamlı derecede azaltır (175).

*Bakteriyel Gastroenteritin Diğer Nedenleri* Koleranın uygun antibiyotikle tedavisi diyare süresini ve *Vibrio cholerae*'nin fekal atılmasını anlamlı derecede azaltır. İlk seçenek ilaç doksisisiklidir; 8 yaşından küçük çocuklar için alternatif tedavi trimetoprim-sülfametoksazoldür.

Antibiyotikle ilişkili diyare genellikle *Clostridium difficile*'ye bağlı olarak gelişir. Genellikle, antibiyotiğin kesilmesi semptomların hızla düzelmesine yol açar. Ancak, orta derece-ciddi hastalık için ilk seçenek ilaç oral metronidazoldür; oral vankomisin dirençli türler için saklanır. *Yersinia* türlerinin neden olduğu gastroenterit için antibiyotiklerin etkililiği ile ilgili sınırlı veri vardır. Burada, antibiyotikler bu patojenlere bağlı bakteriyemi veya eksteaintestinal enfeksiyonlar için önerilir. Koleraya dışı *Vibrio* türleri, *Aeromonas* türleri veya *Plesiomonas shigelloides*'e bağlı nadir gastroenterit vakaları için antibiyotik tedavisi genellikle gerekli değildir.

#### *Sporadik AGE Vakalarında Ampirik Antibiyotik Tedavisi*

Sporadik AGE'nin etkeni başlangıçta genellikle bilinmez. Bu vakaların invazif (veya enflamatuvar) ve sulu (veya noninvazif) olarak sınıflandırılması ampirik antibiyotik tedavisine başlayıp başlamama konusunda karar vermemize yardımcı olur.

1. Ciddi invazif diyare tedavisi için antibiyotikler düşünülebilir. İnvazif gastroenterit (enflamatuvar), yüksek ateşle birlikte kanlı/müküslü diyarenin (veya incelemenin yapılabildiği durumlarda fekal polimorfonükleer lökositler) akut olarak başlaması şeklinde tanımlanır. En sık görülen etkenler *Shigella* türleri, *Campylobacter* türleri ve *Salmonella enterica*'dır. *Shigella* ve *Campylobacter* bulaşmasını azaltmak için yuvaya devam eden ve hastanede yatan çocukları tedavi etmek önemlidir. Antimikrobiyal ajan seçimi 3 patojenin yerel prevalansına ve yukarıda tartışıldığı gibi direnç modellerine bağlıdır (Vb, D).
2. Sulu diyare. Hasta yakın zamanda yolculuk yapmamışsa veya koleraya maruz kalmamışsa antibiyotik tedavisi önerilmez (VB, D).
3. Shiga toksini üreten E coli için tipik olan düşük ateşle birlikte veya ateş olmaksızın kanlı diyare, ama hafif şigeloz veya salmonelloz olabilir. Epidemiyoloji şigelozisi göstermiyorsa, antibiyotikler önerilmez (Vb, D).

Şu durumlarda oral antibiyotikten ziyade parenteral antibiyotik tedavisi önerilir (Vb, D):

1. Oral ilaç alamayan hastalar (kusma, stupor, vs.).
2. Ateşle birlikte AGE'si olan ve altta yatan immün yetmezliği olan hastalar.
3. Ciddi toksemi veya şüpheli bakteriyemi.
4. Ateşi olan yenidoğanlar ve küçük bebekler (<3 ay). Yerel protokollerle uyumlu olarak sepsis incelemeleri ve antibiyotikler düşünülmelidir.

#### *Enterik Patojenlerin Ekstraintestinal Enfeksiyonlarının Antimikrobiyal Tedavisi*

Bazen enterik bakteriyel patojenler ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olabilirler (fokal enfeksiyonların bakteriyemisi gibi). Bu enfeksiyonlar genellikle parenteral olmak üzere antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Çocuklarda AGE'den sonra taşıyıcılık durumları nadir görülür; bu çocuklarda antibiyotiklerin etkililiğini destekleyecek veriler yoktur.

#### *Parazite Bağlı Gastroenteritin Antimikrobiyal Tedavi*

Diyareye en sık neden olan parazitler *Cryptosporidium* ve *Giardia*'dır (Avrupa ülkelerinde *Giardia*'nın direkt rolü belirsizdir). *Cryptosporidium*'a bağlı enfeksiyon yaşamın ilk 2 yılında sık görülür ve semptomlar genellikle hafiftir ve tanınal

veya terapötik müdahale gerektirmez. *Cryptosporidium* immün sistemi sağlam olan çocuklarda akut kendi kendini sınırlayan diyareden sorumlu olabilir (176). *Cryptosporidium*AIDS'de en önemli enterik fırsatçı ajandır. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda, malnütrisyon ve ciddi dehidratasyon ile sonuçlanabilecek ciddi diyare olabilir. Bir Cochrane meta-analizi (177), criptosporidiozis tedavisinde etkili ajanlar açısından kanıt bulunmadığını onaylamıştır 3 günlük nitazoksanid oral süspansiyonu, 12 ay veya daha büyük çocukların tedavisi için ABD Gıda ve İlaç dairesi tarafından onaylanmıştır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde *Cryptosporidium* enfeksiyonunun ciddiyeti ve bulantı ve kusmayı azaltarak uyumu artırma potansiyeli göz önüne alındığında, nitazoksanid immün sistemi baskılanmış hastalarda düşünülme değeridir.

*Giardia* sağlıklı taşıyıcılarda %8-10 kadar yüksek bir sıklıkla saptanmıştır (178,179). Bu nedenle, *Giardia*'nın enterik bir patojen olarak direkt rolü kanıtlanmamıştır. Semptomlar ciddi ve inatçı olmadığı sürece mikrobiyal araştırma gerekli olmadığı için *Giardia*'nın olağandışı vakalarda saptanması beklenir ve diğer ajanlar saptanmadığı zaman tedavi düşünülmelidir. Seçilecek ilaçlar metronidazol, tinidazol veya nitazoksanid'dir (180,181). 3 gün süre ile verilen nitazoksanid oral süspansiyonu metronidazol kadar etkilidir ve diğer multipl bağırsak parazitlerini tedavi etme avantajına da sahiptir. Asemptomatik taşıyıcıların tedavisi önerilmez.

*Entamoeba histolytica* da diyareye neden olabilir. Amebiasis Avrupa ülkelerinde sık görülen bir problem olmamasına rağmen, endemik bölgelere yolculuk eden veya endemik bölgelerden gelen ve kanlı ishali olan bütün hastalar amebiasis açısından test edilmelidir. Kolonizasyonu eradike etmek, bulaşmayı önlemek ve/veya invazif hastalık riskini azaltmak için tedavi her zaman iodokinol, paramomisin veya diloksanid gibi luminal bir amebisid içermelidir. İntestinal semptomları veya ekstraintestinal hastalığı olan hastalar terapötik luminal amebisid tedavisinden önce metronidazol veya tinidazol ile tedavi edilmelidir (181).

## REFERANSLAR

1. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:483-90.
2. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD004390.
3. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Med 2004;2:11.
4. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. Report of an ESPGAN Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14:113-5.
5. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001;323:81-5.
6. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002847.
7. Khan AM, Sarker SA, Alam NH, et al. Low osmolar oral rehydration salts solution in the treatment of acute watery diarrhoea in neonates and young infants: a randomized, controlled clinical trial. J Health Popul Nutr 2005;23:52-7.
8. Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003754.
9. Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (ORS) Formulation. New York, NY: World Health Organization, UNICEF House; 2001.
10. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. International Study Group on Reduced-osmolarity ORS Solutions. Lancet 1995; 345:282-5.
11. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: meta-analysis of 13 clinical trials. BMJ 1992;304:287-91.

12. Fontaine O, Gore SM, Pierce NF. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001264.
13. Maulen-Radovan I, Gutierrez-Castrellon P, Hashem M, et al. Safety and efficacy of a premixed, rice-based oral rehydration solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:159–63.
14. Guarino A, Albano F, Guandalini S. Oral rehydration: toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33 (Suppl 2):S2–12.
15. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989;96:989–96.
  
16. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Srinivasan P, et al. Amylaseresistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med* 2000;342:308–13.
17. Raghupathy P, Ramakrishna BS, Oommen SP, et al. Amylaseresistant starch as adjunct to oral rehydration therapy in children with diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:362–8.
18. Alam NH, Meier R, Schneider H, et al. Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:503–7.
19. Hoekstra JH, Szajewska H, Zikri MA, et al. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN Working Group on Intestinal Infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:239–45.
20. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54–60.
  
21. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr* 2002;141:677–82.
  
22. Ribeiro Junior H, Ribeiro T, Mattos A, et al. Treatment of acute diarrhea with oral rehydration solutions containing glutamine. *J Am Coll Nutr* 1994;13:251–5.
23. 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; 97:424–35.
24. Walker-Smith JA, Sandhu BK, Isolauri E, et al. Guidelines prepared by the ESPGAN Working Group on Acute Diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:619–20.
25. Santosham M, Foster S, Reid R, et al. Role of soy-based, lactosefree formula during treatment of acute diarrhea. *Pediatrics* 1985;76:292–8.
26. Isolauri E, Vesikari T, Saha P, et al. Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:254–61.
27. Hjelt K, Paerregaard A, Petersen W, et al. Rapid versus gradual refeeding in acute gastroenteritis in childhood: energy intake and weight gain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:75–80.
  
28. Margolis PA, Litteer T, Hare N, et al. Effects of unrestricted diet on mild infantile diarrhea. A practice-based study. *Am J Dis Child* 1990;144:162–4.
29. Brown KH, Gastanaduy AS, Saavedra JM, et al. Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children. *J Pediatr* 1988;112:191–200.
30. Santosham M, Fayad IM, Hashem M, et al. A comparison of rice-based oral rehydration solution and “early feeding” for the treatment of acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1990;116:868–75.
31. Santosham M, Goepf J, Burns B, et al. Role of a soy-based lactosefree formula in the outpatient management of diarrhea. *Pediatrics* 1991;87:619–22.
32. Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA, et al. A multicentre

- study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:522-7.
33. Gazala E, Weitzman S, Weizman Z, et al. Early vs. late refeeding in acute infantile diarrhea. *Isr J Med Sci* 1988;24:175-9.
34. Hoghton MA, Mittal NK, Sandhu BK, et al. Effects of immediate modified feeding on infantile gastroenteritis. *Br J Gen Pract* 1996;46:173-5.
35. Szajewska H, Hoekstra JH, Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. The Working Group on Acute Diarrhoea of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:522-7.
36. Khin MU, Nyunt Nyunt W, Myo K, et al. Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:587-9.
37. Haffjee IE. Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:193-8.
38. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a metaanalysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.
39. Nanulescu M, Condor M, Popa M, et al. Early re-feeding in the management of acute diarrhoea in infants of 0-1 year of age. *Acta Paediatr* 1995;84:1002-6.
40. Wan C, Phillips MR, Dibley MJ, et al. Randomised trial of different rates of feeding in acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1999;81:487-91.
41. Maudgal DP, Bradshaw J, Wansbrough-Jones MH, et al. Management of acute gastroenteritis in children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1287.
42. Conway SP, Ireson A. Acute gastroenteritis in well nourished infants: comparison of four feeding regimens. *Arch Dis Child* 1989;64:87-91.
43. Armitstead J, Kelly D, Walker-Smith J. Evaluation of infant feeding in acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:240-4.
44. Fox R, Leen CL, Dunbar EM, et al. Acute gastroenteritis in infants under 6 months old. *Arch Dis Child* 1990;65:936-8.
45. Chew F, Penna FJ, Peret Filho LA, et al. Is dilution of cows' milk formula necessary for dietary management of acute diarrhoea in infants ages less than 6 months? *Lancet* 1993;341:194-7.
46. Fayad IM, Hashem M, Hussein A, et al. Comparison of soy-based formulas with lactose and with sucrose in the treatment of acute diarrhea in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:675-80.
47. Lifshitz F, Fagundes Neto U, Garcia Olivo CA, et al. Refeeding of infants with acute diarrheal disease. *J Pediatr* 1991;118:S99-108.
48. Rajah R, Pettifor JM, Noormohamed M, et al. The effect of feeding four different formulae on stool weights in prolonged dehydrating infantile gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:203-7.
49. Burks AW, Vanderhoof JA, Mehra S, et al. Randomized clinical trial of soy formula with and without added fiber in antibiotic-induced diarrhea. *J Pediatr* 2001;139:578-82.
50. Vanderhoof JA, Murray ND, Paule CL, et al. Use of soy fiber in acute diarrhea in infants and toddlers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:135-9.
51. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachlaf W, et al. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:307-13.
52. Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z, et al. Nutrient absorption and weight gain in persistent diarrhea: comparison of a traditional rice/lentil/yogurt/milk diet with soy formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:45-52.
53. Brown KH, Perez F, Gastanaduy AS. Clinical trial of modified whole milk, lactose-hydrolyzed whole milk, or cereal-milk mixtures for the dietary management of acute childhood diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:340-50.
54. Bhan MK, Arora NK, Khoshoo V, et al. Comparison of a lactosefree cereal-based formula and cow's milk in infants and children with

- acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:208–13.
55. Romer H, Guerra M, Pina JM, et al. Reorientation of dehydrated children with acute diarrhea: comparison of cow's milk to a chicken-based formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13:46–51.
56. Alarcon P, Montoya R, Perez F, et al. Clinical trial of home available, mixed diets versus a lactose-free, soy-protein formula for the dietary management of acute childhood diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:224–32.
57. Maulen-Radovan I, Brown KH, Acosta MA, et al. Comparison of a rice-based, mixed diet versus a lactose-free, soy-protein isolate formula for young children with acute diarrhea. *J Pediatr* 1994;125:699–706.
58. Ribeiro H Jr, Ribeiro TC, Valois S, et al. Incomplete carbohydrate absorption from fruit juice consumption after acute diarrhea. *J Pediatr* 2001;139:325–7.
59. Valois S, Costa-Ribeiro H Jr, Mattos A, et al. Controlled, doubleblind, randomized clinical trial to evaluate the impact of fruit juice consumption on the evolution of infants with acute diarrhea. *Nutr J* 2005;4:23.
60. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1–16.
61. The Treatment of Diarrhoea—a Manual for Physicians and Other Senior Health Workers. Fourth Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
62. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005506.
63. Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:393–400.
64. DeGrandi T, Simon JE. Promethazine-induced dystonic reaction. *Pediatr Emerg Care* 1987;3:91–2.
65. Bateman DN, Darling WM, Boys R, et al. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989;71:307–11.
66. Bouloche J, Mallet E, Mouterde O, et al. Dystonic reactions with metoclopramide: is there a risk population? *Helv Paediatr Acta* 1987;42:425–32.
67. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000;59:829–37.
68. Wingate D, Phillips SF, Lewis SJ, et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:773–82.
69. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e98.
70. More J, Benazet F, Fioramonti J, et al. Effects of treatment with smectite on gastric and intestinal glycoproteins in the rat: a histochemical study. *Histochem J* 1987;19:665–70.
71. Brouillard MY, Rateau JG. Adsorption potency of 2 clays, smectite, and kaolin on bacterial enterotoxins. In vitro study in cell culture and in the intestine of newborn mice [in French]. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:18–24.
72. Rey C. Diarrhées virales à rotavirus. Intérêt de la smectite [in French]. *Rev Int Pediatr* 1989;196:1–6.
73. Mahraoui L, Heyman M, Plique O, et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Gut* 1997;40:339–43.
74. Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33 (Suppl 2): S36–9.
75. The Treatment of Diarrhea: Practical Guidelines. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1993.
76. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:217–27.
77. Portnoy BL, DuPont HL, Pruitt D, et al. Antidiarrheal agents in the treatment of acute diarrhea in children. *JAMA* 1976;236:844–6.
78. Becker B, Kuhn U, Hardewig-Budny B. Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectin–chamomile extract in children with unspecific diarrhea. *Arzneimittelforschung*

2006;56:387–93.

79. De la Motte S, Bose-O'Reilly S, Heinisch M, et al. Double-blind comparison of an apple pectin–chamomile extract preparation with placebo in children with diarrhea [in German]. *Arzneimittelforschung* 1997;47:1247–9.
80. Watkinson M. A lack of therapeutic response to kaolin in acute childhood diarrhoea treated with glucose electrolyte solution. *J Trop Pediatr* 1982;28:306–7.
81. Zeller J, Bougneres PF. The use of actapulgit for the treatment of acute diarrhea in infants and children. Review of pediatric studies [in French]. *Ann Pediatr (Paris)* 1993;40:276–80.
82. Ericsson CD, Tannenbaum C, Charles TT. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate. *Rev Infect Dis* 1990;12 (Suppl 1):S16–20.
83. Ericsson CD, Evans DG, DuPont HL, et al. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 1977;136:693–6.
84. Manhart MD. In vitro antimicrobial activity of bismuth subsalicylate and other bismuth salts. *Rev Infect Dis* 1990;12 (Suppl 1):S11–5.
85. Soriano-Brucher H, Avendano P, O'Ryan M, et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study. *Pediatrics* 1991;87:18–27.
86. Figueroa-Quintanilla D, Salazar-Lindo E, Sack RB, et al. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease. *N Engl J Med* 1993;328:1653–8.
  
87. Chowdhury HR, Yunus M, Zaman K, et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatr* 2001;90:605–10.
88. Pickering LK, Feldman S, Ericsson CD, et al. Absorption of salicylate and bismuth from a bismuth subsalicylate–containing compound (Pepto-Bismol). *J Pediatr* 1981;99:654–6.
89. Primi MP, Bueno L, Baumer P, et al. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (Suppl 6):3–7.
90. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463–7.
91. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001;120:799–805.
92. Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children [in French]. *Arch Pediatr* 2002;9:774–9.
93. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998;39:237–8.
94. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1992;37:121–8.
95. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1231–3.
96. Coconnier MH, Lievin V, Bernet-Camard MF, et al. Antibacterial effect of the adhering human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1046–52.
97. Wilson KH, Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora. *Infect Immun* 1988;56:2610–4.
98. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 (Suppl 2):S2–7.
99. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, et al. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35:483–9.
100. Davidson JN, Hirsh DC. Bacterial competition as a means of preventing neonatal diarrhea in pigs. *Infect Immun* 1976;13:1773–4.
101. Rigotherier MC, Maccario J, Gayral P. Inhibitory activity of *saccharomyces* yeasts on the adhesion of *Entamoeba histolytica* trophozoites to human erythrocytes in vitro. *Parasitol Res* 1994;80:10–5.
102. Michail S, Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic

- Escherichia coli infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:350–5.
103. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993;104:1108–15.
104. Czerucka D, Roux I, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue-mediated adenosine 3<sub>o</sub>,5<sub>o</sub>-cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterology* 1994;106:65–72.
105. De Simone C, Ciardi A, Grassi A, et al. Effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* on gut mucosa and peripheral blood B lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:331–40.
106. Aattour N, Bouras M, Tome D, et al. Oral ingestion of lactic-acid bacteria by rats increases lymphocyte proliferation and interferon-gamma production. *Br J Nutr* 2002;87:367–73.
107. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995;13:310–2.
108. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141–4.
109. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:333–8.
110. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun* 1996;64:5403–5.
111. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999;276:G941–50.
112. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993;105:1643–50.
113. Lievin-Le Moal V, Amsellem R, Servin AL, et al. *Lactobacillus acidophilus* (strain LB) from the resident adult human gastrointestinal microflora exerts activity against brush border damage promoted by a diarrhoeagenic *Escherichia coli* in human enterocytelike cells. *Gut* 2002;50:803–11.
114. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebocontrolled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33 (Suppl 2): S17–S25.
115. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
116. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678–84.
117. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2625–34.
118. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003048.
119. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64.
120. Szajewska H, Skorka A, Rusczyński M, et al. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81.
121. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007;340–6. 335.
122. Hummel AS, Hertel C, Holzapfel WH, et al. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:730–9.
123. Kastner S, Perreten V, Bleuler H, et al. Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food. *Syst Appl Microbiol* 2006;29:145–55.
124. Egervarn M, Danielsen M, Roos S, et al. Antibiotic susceptibility profiles of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum*. *J Food Prot* 2007;70:412–8.

125. Kayser FH. Safety aspects of enterococci from the medical point of view. *Int J Food Microbiol* 2003;88:255–62.
126. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
127. Duggan C, Penny ME, Hibberd P, et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr* 2003;77:937–42.
128. Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, et al. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:229–34.
129. Jacobs J, Guthrie BL, Montes GA, et al. Homeopathic combination remedy in the treatment of acute childhood diarrhea in Honduras. *J Altern Complement Med* 2006;12:723–32.
130. Subbotina MD, Timchenko VN, Vorobyov MM, et al. Effect of oral administration of tormentil root extract (*Potentilla tormentilla*) on rotavirus diarrhea in children: a randomized, double blind, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:706–11.
131. Ghishan FK. Transport of electrolytes, water, and glucose in zinc deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:608–12.
132. Patrick J, Golden BE, Golden MH. Leucocyte sodium transport and dietary zinc in protein energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1980;33:617–20.
133. Patrick J, Michael J, Golden MN, et al. Effect of zinc on leucocyte sodium transport in vitro. *Clin Sci Mol Med* 1978;54:585–7.
134. Roy SK, Behrens RH, Haider R, et al. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:289–96.
135. Elmes ME, Jones JG. Ultrastructural changes in the small intestine of zinc deficient rats. *J Pathol* 1980;130:37–43.
136. Gebhard RL, Karouani R, Prigge WF, et al. The effect of severe zinc deficiency on activity of intestinal disaccharidases and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in the rat. *J Nutr* 1983;113:855–9.
137. Jones PE, Peters TJ. Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effect on jejunal morphology, enterocyte production, and brush border disaccharidase activities. *Gut* 1981;22:194–8.
138. Cunningham-Rundles S, Garafolo J, Iwata T, et al. Increased T lymphocyte function and thymopoietin following zinc repletion in man. *Fed Proc* 1979;38:1222.
139. Fenwick PK, Aggett PJ, Macdonald D, et al. Zinc deficiency and zinc repletion: effect on the response of rats to infection with *Trichinella spiralis*. *Am J Clin Nutr* 1990;52:166–72.
140. Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, et al. Effect of a zincfortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 1992;56:491–8.
141. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68:447S–63S.
142. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, et al. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458–67.
143. Castillo-Duran C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988;113:452–7.
144. Sachdev HP, Mittal NK, Mittal SK, et al. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:877–81.
145. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1997;77:196–200.
146. Hidayat A, Sunoto AA, Soedarma SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhea in Indonesia. *Med J Indonesia* 1998;7:237–41.
147. Faruque AS, Mahalanabis D, Haque SS, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1999;88:154–60.
148. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, et al. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med*

1995;333:839–44.

149. Dutta P, Mitra U, Datta A, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr* 2000;46:259–63.
150. Boran P, Tokuc G, Vagas E, et al. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey. *Arch Dis Child* 2006;91:296–9.
151. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children. Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1–16.
152. WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea. New York, NY, and Geneva, Switzerland: The United Nations Children's Fund/WHO; 2004.
153. Haffejee IE. Effect of oral folate on duration of acute infantile diarrhoea. *Lancet* 1988;2:334–5.
154. Ashraf H, Rahman MM, Fuchs GJ, et al. Folic acid in the treatment of acute watery diarrhoea in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 1998;87:1113–5.
155. Yalcin SS, Yurdakok K, Tezcan I, et al. Effect of glutamine supplementation on diarrhea, interleukin-8, and secretory immunoglobulin A in children with acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:494–501.
156. Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised doubleblind placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;368:124–9.
157. Haltalin KC, Nelson JD, Ring R 3rd, et al. Double-blind treatment study of shigellosis comparing ampicillin, sulfadiazine, and placebo. *J Pediatr* 1967;70:970–81.
158. Bennish ML, Khan WA, Begum M, et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2006;42:356–62.
159. Kabir I, Butler T, Khanam A. Comparative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicillin for shigellosis in a placebo-controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:645–8.
160. Prado D, Lopez E, Liu H, et al. Cefitibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:644–7.
161. Ashkenazi S, Amir J, Waisman Y, et al. A randomized, doubleblind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. *J Pediatr* 1993;123:817–21.
162. Martin JM, Pitetti R, Maffei F, et al. Treatment of shigellosis with cefixime: two days vs. five days. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:522–6.
163. Basualdo W, Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:374–7.
164. Miron D, Torem M, Merom R, et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:367–8.
165. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1060–7.
166. Varsano I, Eidlitz-Marcus T, Nussinovitch M, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and ampicillin for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1991;118:627–32.
167. Eidlitz-Marcus T, Cohen YH, Nussinovitch M, et al. Comparative efficacy of two- and five-day courses of ceftriaxone for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1993;123:822–4.
168. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001167.
169. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis* 2007;44:696–700.
170. Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;109:355–60.
171. Ashkenazi S, Danziger Y, Varsano Y, et al. Treatment of *Campylobacter* gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1987;62:84–5.
172. Safdar N, Said A, Gangnon RE, et al. Risk of hemolytic uremic

syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002;288:996–1001.

173. Oberhelman RA, Javier de la Cabada F, Vasquez Garibay E, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of acute diarrhea in a Mexican pediatric population. J Pediatr 1987;110:960–5.

174. Thoren A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, et al. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic Escherichia coli. J Infect Dis 1980;141:27–31.

175. Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Enteroaggregative Escherichia coli diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:135–8.

176. Caprioli A, Gentile G, Baldassarri L, et al. Cryptosporidium as a common cause of childhood diarrhoea in Italy. Epidemiol Infect 1989;102:537–40.

177. Ubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD004932.

178. Pickering LK, Woodward WE, DuPont HL, et al. Occurrence of Giardia lamblia in children in day care centers. J Pediatr 1984;104:522–6.

179. Ish-Horowitz M, Korman SH, Shapiro M, et al. Asymptomatic giardiasis in children. Pediatr Infect Dis J 1989;8:773–9.

180. Huang DB, White AC. An updated review on Cryptosporidium and Giardia. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:291–314, viii.

181. Committee on Infectious Diseases AAoP. Section 3. Summaries of infectious diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th Edition. United States of America: American Academy of Pediatrics; 2006, 296–301.

## PREVANSİYON

Bu bölümün konuları ile ilgili kanıt tablosu için Ek II'de bulunan Tablo 6.1'e bakınız.

### Aşılar

Rotavirüse karşı aşılar vardır (1,2), ama diğer sık görülen AGE etkenleri için aşı yoktur. Bu kılavuzlara paralel olarak geliştirilmiş olan ve bu ekte bulunan Vesikari ve ark.'nın kılavuzları (3), rotavirüs aşıları ile ilgili mükemmel bir güncelleme sağlamaktadır. Shigella türleri, enterotoksijenik E coli ve C jejuni aşıları geliştirme döneminin ileri safhasındadır.

### Pasif Prevansiyon veya Tedavi

İmmünglobulin veya hiperimmün kolostrumlarla pasif prevansiyonun rotavirüse (4,5), enteropatojenik ve enterotoksijenik E coli'e (6) veya Shigella'a (7) bağlı gastroenterit için yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. İmmünglobulinlerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.

### Kemoprofilaksi

Antimikrobiyal ajanlarla kemoprofilaksi, erişkinlerde turist diyaresinde sınırlı etkinliğe sahiptir. Çocuklarda veri bulunmadığı için ve enterik patojenlerin artan antibiyotik direnci göz önüne alındığında, rutin kemoprofilaksi önerilmemektedir. Kemoprofilaksi, spesifik kişilerde (immün sistemi baskılanmış çocuklar) ve ortamlarda (bir salgını kontrol altına almak için) düşünülebilir.

**Teşekkür:** Çalışma grubu, veri taraması, veri analizi ve kanıt tablolarının hazırlanmasına katkılarından dolayı Anna Chmielewska (Varşova Tıp Üniversitesi, Polonya), Corina Hartman (Schneider Çocuk Tıp Merkezi, Petach-Tikva ve Gastroenteroloji, Beslenme ve Karaciğer Hastalıkları, Sackler Tıp Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv, İsrail), Liat Hoffnung (Rabin Tıp Merkezi, Petach-Tikva, İsrail), Andrea Lo Vecchio (Pediatri Ana Bilim Dalı, Napoli Üniversitesi, Federico II, Napoli, İtalya), Bernadeta Patro ve Marek Ruszczynski (Varşova Tıp Üniversitesi, Polonya) ve Naama Tirosh'a (Sackler Tıp Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, İsrail) teşekkür eder. Çalışma grubu, kılavuzların oluşturulması ve metnin düzenlenmesi için koordinasyonu sağladıkları için Jean Ann Gilder Bilimsel İletişim firmasına (Napoli, İtalya) teşekkür eder.

### Çalışma Grubu Üyelerinin Çıkar Çatışması

F.A., D.G., R.S.: çıkar çatışması bildirilmemiştir. S.A MedImmune, Wyeth, Berna, Pfizer, GlaxoSmithKline, Merk Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis, Teva ve Viropharma'dan destek fonu almıştır ve Merk Sharp & Dohme'dan konuşmacı ücreti almıştır. A.G. İtalyan Rotavirüs Savunma Komitesi'nin bir üyesidir; A.G'nin grubunun üyeleri gastroenteroloji alanında aktif

olan firmalardan toplantılara katılmak üzere yolculuk ödenekleri almışlardır; A.G. Milupa, Dicofarm ve GlaxoSmithKline'dan araştırma ödeneği almıştır. H.H. Sanofi Pasteur MSD intususepsiyon vaka değerlendirme komitesinin bir üyesidir. H.S. Nestle Polonya, Nutricia Polonya, Numico, Mead Johnson Nutritionals Polonya, Mead Johnson International, Biocodex Fransa, Danone Polonya, Crotex, Merck, Biomed Lublin, Biomed krakov ve GlaxoSmithKline'dan konferans ücreti almıştır; Dicofarm İtalya, Nutricia Araştırma Vakfı ve Biomed Lublinden araştırma ödenekleri veya bağışlar almıştır ve toplantılara katılmak için Nestle Polonya, Danone ve GlaxoSmithKline tarafından desteklenmiştir.

## REFERANSLAR

1. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
2. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
3. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:615-8.
4. Guarino A, Canani RB, Russo S, et al. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994;93:12-6.
5. Sarker SA, Casswall TH, Juneja LR, et al. Randomized, placebocontrolled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:19-25.
6. Casswall TH, Sarker SA, Faruque SM, et al. Treatment of enterotoxigenic and enteropathogenic Escherichia coli-induced diarrhoea in children with bovine immunoglobulin milk concentrate from hyperimmunized cows: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:711-8.
7. Ashraf H, Mahalanabis D, Mitra AK, et al. Hyperimmune bovine colostrum in the treatment of shigellosis in children: a doubleblind, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2001;90:1373-8.

## EK I: TARAMA STRATEJİLERİ

### Tanım

Makaleler, PubMed tarama motoru vasıtası ile MEDLINE veritabanı (1996-2006), EMBASE (1980-2006) ve the Cochrane Database of Systemic Reviews (1988-2006) taranarak belirlenmiştir. Yaş grubu ile ilgili çalışmaları belirlemek için arama dizeleri, daha önce bildirilmiş bir dizi (1), hastalıkla ilişkili MeSh terimleri ve metin kelimelerini ve spesifik anahtar sorular/anahtar kelimeleri kullandık.

### Arama Dizesi

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR "clinical trial" [tw] OR ((singl\_ [tw] OR doubl\_ [tw] OR trebl\_ [tw] OR tripl\_ [tw]) AND (mask\_ [tw] OR blind [tw])) OR ("latin square" [tw] OR placebos [mh] OR placebo\_ [tw] OR random\_ [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control\_ [tw] OR prospectiv\_ [tw] OR volunteer\_ [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])) AND ("Child, Preschool"[MeSH]

OR “Infant”[MeSH:NoExp] OR “Infant, Newborn”[-MeSH:NoExp] OR child\_[tw] OR infant\_[tw] OR newborn\_[tw] OR neonate\_[tw]).

Bu dize, Boolean AND kullanılarak bize ayrılan her madde için spesifik olan anahtar kelimeler, anahtar sorular ve hastalıkla birleştirilmiştir.

#### *Anahtar kelimeler*

*definition of diarrhea, children, child\**

#### *Dahil edilme kriterleri*

1. İngilizce çalışmalar.
2. Klinik olarak gastroenterit tanısı konmuş olan ve daha önceden sağlıklı olan 5 yaş veya altındaki çocuklar.
3. Randomize kontrollü çalışma VEYA klinik çalışma VYA karşılaştırma çalışması VEYA değerlendirme çalışmaları VEYA takip çalışmaları VEYA prospektif çalışma VEYA çapraz çalışmalar.
4. Hayvanlar DEĞİL insanlar üzerinde yapılan çalışmalar.

#### *Dışlama kriterleri*

1. Özet, mektup veya kişisel iletişim olarak yayınlanmış çalışmalar.
2. Onkolojik hastalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalar.
3. Apandisit, *Clostridium difficile* koliti, enflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit veya nekrotizan enterokolit ile ilgili çalışmalar.

**Tanımlanan/dahil edilen bildiriler:** 92 tanımlandı/5'i dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu.

#### **Epidemiyoloji**

Ayrıntılar için “Tanım” İçin Arama Stratejisi'ne bakınız.

#### *Anahtar kelimeler*

acute diarrhea, acute diarrhoea, acute gastroenteritis, epidemiology, frequency, etiology, enteric pathogens, infectious agents, agents of AGE, seasonal distribution, geographical distribution.

**Tanımlanan/dahil edilen bildiriler:** 2825 bildiri tanımlandı/ 6 Avrupa çalışması dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu.

#### **Ciddi ve/veya İnatçı hastalık için Risk Faktörleri**

Ayrıntılar için “Tanım” İçin Arama Stratejisi'ne bakınız.

#### *Anahtar kelimeler*

severe diarrhea, severity of diarrhea, severe gastroenteritis, hospitalized diarrhea, dehydrating diarrhea, persistent diarrhea, death for diarrhea AND age group,

child age, geography, rural area, urban area, high income, low income, etiology, clinical features, clinical manifestation, vomiting, blood in stools, hospitalization, hospitalisation, nosocomial infection, intensive care unit, socioeconomic status, socioeconomic factors, behaviour, environmental factors, maternal age, maternal knowledge, risk factors, feeding, breast-feeding, formula feeding, feeding status, feeding practice, siblings, other children under-five years, nursery, day care, risk factor for day care, malnutrition, undernutrition, nutritional condition, nutritional state, underweight, stunted, wasted, underlying chronic diseases, immune disease, immune deficiencies, immunodepression, chronic disease, comorbidity.

**Tanımlanan/dahil edilen makaleler:** Yaş: 163 tanımlandı/10 dahil edildi. Coğrafya: 22 tanımlandı/hiçbirisi dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulunmadı. Etiyoloji: 253 tanımlandı/10 dahil edildi. Klinik özellikler: 137 tanımlandı/6 dahil edildi. Hospitalizasyon: 84 tanımlandı/2 dahil edildi. Sosyoekonomik faktörler: 171 tanımlandı/18 dahil edildi. Beslenme: 653 tanımlandı/19 dahil edildi. Kardeşler: 2 tanımlandı/1 dahil edildi. Yuva veya kreş: 30 tanımlandı/4 dahil edildi. Beslenme durumu: 536 tanımlandı/28 dahil edildi. Kronik veya immün hastalıklar ve komorbidite: 776 tanımlandı/15 dahil edildi.

### **Klinik Değerlendirme ve Hastalık Ciddiyeti**

Literatürü “Klinik semptomlar diyare etyolojisi ile ilişkili midir?” ve “Diyarenin derecesi nasıl değerlendirilir: semptomların ve dehidratasyon derecesini hesaplamak için puanların güvenilirliği nedir” soruları açısından sistematik olarak inceledik.

Makaleler, MEDLINE veritabanı (1966-Ocak 2007), the Cochrane Library ve the Science Citation Index taranarak tanımlandı. Hastalık ile ilişkili MeSH terimlerini (spesifik meSH terimi altındaki bütün terimleri kapsayan explode komutunu kullanarak) ve spesifik ahantar soruları kullandık ve metin kelimelerini de aradık. İyi kaliteye sahip 1 adet sistematik derleme saptadık ve bu derlemeye ve anahtar yayınlara atıfta bulunan 1088 makaleyi tanımlamak üzere the Science Citation Index’i kullandık.

#### *Dahil edilme kriterleri*

1. Klinik olarak tanı konan ve daha önceden sağlıklı olan çocuklar.
2. Diyare etyolojisinin derecesi ile ilgili semptomların bildirimini.
3. Hayvanlar DEĞİL insanlar üzerinde yapılan çalışmalar.

#### *Dışlama kriterleri*

1. Özet, mektup veya kişisel iletişim olarak yayınlanmış çalışmalar.
2. Sadece laboratuvar araştırmaları ile ilgili bildirim yapan çalışmalar.
3. Onkolojik hastalığı olan çocuklarla ilgili çalışmalar.
4. Apandisit, *Clostridium difficile* koliti, enflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit veya nekrotizan enterokolit ile ilgili çalışmalar.

#### *Anahtar kelimeler*

Hastalığın veya semptomların tanımı: exp Diarrhea/  
diarr\$.mp.[mp1/4title, original title, abstract, name of  
substance word, subject heading word], exp colitis/ or

exp dysentery/ or exp enteritis/ or exp enterocolitis/.

Çocuklar: exp Child/, exp Infant/, child\$.mp.,  
infant\$.mp., (paediatri\$ or pediatri\$).mp.

Risk faktörleri veya semptomlar: kısıtlama veya tanım yok, bu strateji hepsini kapsıyor.

Tanısal çalışmalar: exp ‘‘Sensitivity and Specificity’’/,  
sensitiv\$.mp., accura\$.mp., predict\$.mp.

Etyolojik ajanlar: exp ‘‘bacterial infections and  
mycoses’’/, exp virus diseases/, exp parasitic diseases/

**Tanımlana/dahil edilen bildirimler:** Klinik semptomlar: 1170 tanımlandı/11'i dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu. Derece/dehidratasyon: 1088 tanımlandı/7'si dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu.

#### **Tanısal tetkikler**

Makaleler, PubMed tarama motoru vasıtası ile MEDLINE veritabanının direkt olarak aranması ile belirlenmiştir. Birinci ve en yaygın arama stratejisi için kullanılan anahtar kelimeler *acute gastroenteritis* veya *acute diarrhea* idi. Bütün aramalar, yaş (0-18 yaş arasındaki bütün çocuklar), yayın tarihi (Ocak 1996-Aralık 2006), İngilizce makaleler ve insan çalışmaları ile kısıtlanmıştır. Ayrıca, ders kitabı referans listeleri, derlemeler, başmakaleler, yorumlar, bilirkışı raporları ve alandaki uzmanların makaleleri incelenmiştir ve incelenen makalelerin kaynakçaları içinde ilave makaleler için ikincil taramalar yapılmıştır. Bu taramalar 6779 makale çıkarmıştır. Bu ön tarama tanısal tetkilere ve nütrisyonel tedavi bölümlerine spesifik anahtar kelimeler kullanılarak kısıtlanmıştır.

#### *Anahtar kelimeler*

urea or BUN or BUN/creatinine or bicarbonate or  
anion gap or base excess/deficit or serum pH, electrolytes  
or natrium/sodium or potassium and diagnostic value or  
yield or sensitivity or specificity or positive predictive  
value or negative predictive value and acute gastroenteritis  
or acute diarrhea or dehydration, leukocytosis or  
white blood cells count or C-reactive protein and diagnostic  
value or yield or sensitivity or specificity or  
positive predictive value or negative predictive value  
and acute gastroenteritis or acute diarrhea, stool cultures  
or rapid stool tests or fecal occult blood or fecal lactoferrin  
or fecal leukocytes or fecal calprotectin and diagnostic  
value or yield or sensitivity or specificity or  
positive predictive value or negative predictive value  
and acute gastroenteritis or acute diarrhea, endoscope  
or histology and acute gastroenteritis or acute diarrhea  
and diagnostic value or yield or sensitivity or specificity  
or positive predictive value or negative predictive value.

**Laboratuvar testleri:** Üre veya BUN veya BUN/kreatinin veya bikarbonat veya anyon açığı veya baz açığı/fazlalığı veya serum pH, elektrolitler veya natrium/sodyum veya potasyum, lökositöz ve serum C-reaktif protein. Dahil edilen çalışmaların

hepsi hakemli dergilerde yayınlanmış olan prospektif, kontrollü çalışmalardır. Lökosit sayısının tanısal değeri veya verimi ile ilgili prospektif çalışma tanımlanmamıştır. Bu nedenle, çocuklar ve erişkinlerde bu konuda yapılmış retrospektif çalışmalar metinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:** 160 tanımlandı/13'ü dahil edildi.

**Hızlı dışkı testleri :** dışkıda gizli kan, dışkıda laktoferrin, dışkıda lökosit, dışkıda kalpotektin ve dışkı kültürü için endikasyonlar. Dahil edilen çalışmaların hepsi hakemli dergilerde yayınlanmış prospektif çalışmalardır (belirlendiğinde kontrollü çalışmalar). Derleme, meta-analiz, sistematik derleme, baş makale değildi. Bu arama için benzer dışlama kriterleri kullanılmıştır.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:** 103 tanımlandı/7'si dahil edildi.

Gill ve ark.'nın (2) meta-analizinden sonra konu ile ilgili çalışma yayınlanmamış olduğu için, bu meta-analiz, bu kılavuzlardaki tek bilgi kaynağıdır. Bu meta-analiz hem erişkinler, hem de çocuklarda yapılan çalışmaları içermiştir, ama analiz gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için ayrı ayrı yapılmıştır.

**Endoskopi ve histoloji:** Tanımlanan çalışmaların hepsi prospektif veya retrospektif çalışmalardır, erişkinlerde yapılmıştır ve tanımlayıcıdır. Erişkinlerde yapılan az sayıda çalışma, esas olarak akut ve kronik koliti ayırt edebilen histolojik kriterleri tanımlamak için yapılmıştır.

#### *Dışlama kriterleri*

1. Özet, mektup veya kişisel iletişim olarak yayınlanmış çalışmalar.
2. Malnütrisyonu olan çocuklarda yapılan çalışmalar veya uzamış diyaresi olan çocuklarda yapılan çalışmalar.
3. *Clostridium difficile* koliti çalışmaları.
4. Oral dehidratasyon ile ilgili çalışmalar.

#### **Tıbbi Vizit ve Hastaneye kabul endikasyonları**

Ayrıntılar için “Tanım” İçin Arama Stratejisi'ne bakınız.

#### *Anahtar kelimeler*

acute diarrhea, acute diarrhoea, acute gastroenteritis, age, risk factors for diarrhea, bicarbonate, basis excess, dehydration, sodium, urea, serum electrolyte, electrolyte panel, indication for hospitalization, hospital\_, admission, telephone consultation, telephone triage, hospital referral, discharge.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:**272 tanımlandı/21'i dahil edildi.

#### **Hijyen ve İzolasyon Önlemleri**

#### *Anahtar kelimeler*

acute diarrhea, acute diarrhoea, acute gastroenteritis, isolation precaution, isolation measures, physical

measures, biological measures.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:** 75 tanımlandı/5'i dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu. Kırmızı Kitap 2006, Amerikan Pediatri Akademisi, 27ci baskıya bakıldı.

### **Rehidratasyon ve Farmakolojik Tedavi**

Tedavi (rehidratasyon ve ilaç tedavisi) ile ilgili kanıtları belirlemek için sistematik bir inceleme yürütülmüştür. Tedavi seçeneklerini plasebo veya ek müdahale uygulanmaması durumu ile karşılaştıran RCT'leri ve yarı rastlantısal kontrollü çalışmalar (katılımcıları doğum tarihi, hastane kayıt sayısına vb. göre ayıran) için aşağıdaki elektronik veritabanları sistematik olarak taranmıştır: MEDLINE (1966-Ocak 2006), EMBASE (1980-Ocak 2006), The Cochrane Database of Systematic Reviews (4.baskı, 2006) ve The Cochrane Controlled Trials Register (4.baskı, 2006). Katılımcıların hastanede veya poliklinikte tedavi edilen akut gastroenteriti olan bebek ve 18 yaşa kadar olan çocuklar olması gerekiyordu. Arama stratejisi kontrollü çalışmaları belirlemek üzere onaylanmış bir filtrenin kullanılmasını içermiştir (1). Bununla birlikte gastroenterit ile ilişkili genel terimler (gastroenteritis, diarrhoea/diarrhea, diarrh\*, infant\* child\*, toddler\*) ve konuya özgü strateji kullanılmıştır. Primer sonuç ölçümleri diyare süresi (saat sayısı) ve dışkı çıkışı idi (+ müdahaleye özgü). Sekonder sonuç ölçümleri şunlardı: dışkı sıklığı, kusma, tedaviye uyum (tedavinin kabulü) ve advers etkiler. Ayrıca, belli bir müdahaleye özgü bütün sonuçlar değerlendirilmiştir.

#### *Dahil edilen ve dahil edilmeyen çalışmalar*

Araştırmacılar yukarıda tarif edilen arama stratejisine göre belirlenmiş olan başlıklar ve özetleri bağımsız olarak taramışlardır. Potansiyel olarak ilgili makaleler korunmuş ve hangi çalışmaların dahil edilme kriterleri ile uyumlu olduğunu belirlemek için bu çalışmaların bütün metinleri incelenmiştir. Aynı araştırmacılar standart veri çıkarma formlarını kullanarak bağımsız bir şekilde veri çıkarımı yapmışlardır. Yazarların bilmediği dillerde bildirilmiş çalışmalar tercüme edilmiştir. Araştırmacıların bulguları arasındaki uyumsuzluklar tartışma ile çözülmüştür. Yayının dili ile ilgili herhangi bir sınır konmamıştır, ama belli yayın türleri (editöre mektup, özetler ve bilimsel toplantılarda verilen konferanslar) dışlanmıştır.

#### *Çalışma Kalitesi*

Araştırmacılar RCT'ler için dahil edilme kriterleri ile uyumlu olan çalışmaların kalitesini değerlendirmiştir. İyi kaliteli çalışmalarla ilişkili olarak aşağıdaki stratejilerin kullanılması değerlendirilmiştir: atama dizilerinin oluşturulması ve atamanın gizlenmesi; araştırmacıların, katılımcıların, sonuçları değerlendirenlerin ve veri analistlerinin körlenmesi (evet/hayır/bildirilmemiş); intention-to-treat analizi (evet/hayır) ve kapsamlı takip. Sonuçta ortaya çıkan diziler öngörülemez ise, atama dizilerinin oluşturulması uygun kabul edilmiştir (ör. bilgisayarla oluşturulan rastgele sayılar, rastgele sayı tabloları, kuralar, zar). Bunun tersine, sonuçta ortaya çıkan diziler öngörülebilir ise atama dizilerinin oluşturulması uygun kabul edilmiştir (ör. Vaka kayıt numarası, doğum tarihi, kabul tarihi, değişime göre). Randomizasyon yöntemi, araştırmacı veya katılımcının uygun katılımcıların çalışmaya kaydedilmesinden önce müdahale grubunu belirlemesine veya etkilemesine izin vermediği zaman atamanın gizlenmesi uygun kabul edilmiştir. Ancak, randomizasyon kullanıldığı, ama yöntemle ilgili bilgi olmadığı veya yetersiz bilgi olduğu zaman ve uygun olmayan randomizasyon yöntemleri (ör. dönüşümlü tıbbi kayıt numaraları, kapatılmamış zarflar, açık atama programları) kullanıldığı zaman, atamanın gizlenmesinin kalitesi belirsiz olarak kabul edilmiştir. Intention-to-treat analizi açısından, "evet" yanıtı yazarların bu analiz türünü üstlendiklerini spesifik olarak bildirdikleri ve/veya kendi çalışmalarının bu bulguyu onayladığı anlamına gelmiştir. Bunun tersine, "hayır" yanıtı yazarların intention-to-treat analizi kullanmadıkları ve/veya çalışma değerlendirmesinde bunun kullanılmasını onaylamadığımız anlamına gelmiştir. Hasta takibinin tamamlanıp tamamlanmadığını değerlendirmek için dışlanan veya takipte kaybedilen katılımcı oranını belirledik.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:** 276 tanımlandı/60'ı dahil edildi.

### **Nütrisyonel Tedavi**

#### *Dahil Edilme Kriterleri*

1. Hakemli dergi makaleleri.
2. Randomize kontrollü çalışmalar (veya RCT'nin tanımlanmadığı veya randomizasyonun belirlenmediği kontrollü çalışmalar).

#### *Dışlama kriterleri*

1. Özet, mektup, kişisel iletişim olarak yayınlanmış molan çalışmalar.
2. Malnütrisyonlu veya uzamış diyaresi olan çocuklarda yapılan çalışmalar.
3. *Clostridium difficile* koliti ile ilgili çalışmalar.
4. Oral rehidratasyonla ilgili çalışmalar.

#### *Anahtar kelimeler*

feeding, refeeding or re-feeding, early feeding or early refeeding or early re-feeding, late feeding or late refeeding or late re-feeding, breast-feeding, formula feeding or formula refeeding or formula re-feeding, soy formula, lactose free formula or lactose-free formula, cow's milk, elimination diet, hydrolyzed formula, diluted feeding or diluted formula, full-strength feeding or full strength formula, fruit juice, solid food, mixed diet, BRAT, cereal, starch, rice.

**Tanımlanan/dahil edilen bildirimler:** 118 tanımlandı/ 40'ı dahil edilme kriterleri ile uyumlu bulundu. Konu ile ilgili bazı önemli derlemeler de ayrıntılı olarak anlatıldı.

#### **Anti-enfektif Tedavi**

MEDLINE veritabanında sadece insan çalışmaları ve çocuklarla (0-18 yaş) sınırlı olarak makaleleri taradık (Ocak 1966-Aralık 2006). Orijinal makalelere ek olarak bu tarama ile belirlenen derlemeler, başmakaleler ve bilirkşi raporlarını dikkatli bir şekilde okuduk. Sadece özet olarak verilen veya mektup olarak yayınlanmış olanlar dışlandı. İncelenen bütün sonuçları aradık. 36 yayın saptandı.

İkinci safhada, spesifik bakteriyel patojenleri aradık ve bu patojenlerin antibiyotik tedavisini inceleyen bütün makaleleri seçtik. Bazen sadece erişkin berileri mevcut olduğu için bütün insan çalışmalarını aradık. Toplamda 1128 yayın bulundu. Yukarıdaki anahtar kelimelerle the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane central register of Controlled Trials ve the national Guidelines Clearing House veritabanlarını da inceledik. Konu ile ilgili 14 yayın saptandı.

#### **Anahtar kelimeler**

Kullanılan ilk geniş tarama stratejisi anahtar kelime olarak acute gastroenteritis veya acute diarrhea ve treatment veya anti?bacterial\* veya anti?microbial\* kullandı. İkinci safha: shigell\*, salmonell\*, campylobacter, enterotoxigenic E. coli, enterohemorrhagic E. coli, enteropathogenic E. coli, enteroaggregative E. coli.

#### **REFERANSLAR**

1. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. Int J Epidemiol 2002;31:150-3.
2. Gill CJ, Lau J, Gorbach SL, et al. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resourcepoor countries. Clin Infect Dis 2003;37:365-75.