

Acute Diarrhea: What's New?

นิพัทธ์ สีสมาขจร

โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน (acute diarrhea) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ในแต่ละปีมีเด็กทั่วโลกเสียชีวิตจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันสูงถึง 1.87 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 19 ของการเสียชีวิตในเด็กทั้งหมด โดยสามในสี่ของการเสียชีวิต (1.46 ล้านคน) เกิดกับเด็กในประเทศกำลังพัฒนาจำนวน 15 ประเทศ ที่กระจุกตัวกันอยู่ในทวีปแอฟริกา เอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้⁽¹⁾

The viruses

การเกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันมีสาเหตุจากหลายปัจจัย ได้แก่ อาหารเป็นพิษ การติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัส โดยที่สาเหตุที่พบในเด็กส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส และพบว่า human rotavirus (RoV) เป็นเชื้อก่อโรคในเด็กมากที่สุดโดยมีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50 การศึกษาในปัจจุบันมีการรายงานถึงไวรัสที่ก่อโรคในลักษณะคล้ายการติดเชื้อ human rotavirus ได้แก่ human norovirus, human astrovirus, human sapovirus, calcivirus, torovirus, coronavirus, picobirnavirus, pestivirus, และ adenovirus⁽²⁾

Human norovirus (NoV)

Human norovirus (NoV) เดิมเคยถูกเรียกว่า Norwalk-like virus (NLV) เป็นไวรัสชนิด non-enveloped, single-stranded RNA จัดอยู่ใน genus Norovirus, family Caliciviridae ถูกพบว่าเป็นไวรัสอุบัติใหม่ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคน ไวรัสนี้เป็นสาเหตุสำคัญอันดับต้นๆ ของการระบาดของโรคอุจจาระร่วงทั่วโลก ในเด็กนอกจากเชื้อ human rotavirus ซึ่งปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันแล้ว พบว่า human norovirus มีบทบาทสำคัญและเพิ่มมากขึ้นในการติดเชื้อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ human norovirus มักมาด้วยอาการของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ได้แก่ อาเจียนและถ่ายอุจจาระเหลวเป็นน้ำ ผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้มักเกิดภาวะขาดน้ำจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจเกิดอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น infantile convulsion, necrotizing enterocolitis, และบางครั้งพบการติดเชื้อที่แพร่กระจายทำให้เกิดพยาธิสภาพกับอวัยวะหลายแห่ง แม้ว่าอาการส่วนใหญ่ของการติดเชื้อสามารถหายได้เอง แต่ก็พบมีการติดเชื้อซ้ำได้บ่อยในเด็กและคนชรา เนื่องจากพันธุกรรมของ human norovirus ที่หลากหลายและแปรเปลี่ยนไปได้ง่าย ทำให้มีความยากลำบากในการแยกเชื้อ จัดกลุ่ม และเฝ้าระวังการติดเชื้อนี้ ด้วยวิธีการตรวจสอบสมัยใหม่โดยการใช้ชีวโมเลกุลทำให้ตรวจพบ circulating human norovirus ได้ในปัจจุบัน โดยพบ genotype GII.4 เป็นสาเหตุสำคัญถึงร้อยละ 60-90 ของการระบาดทั่วโลก การติดต่ออย่างรวดเร็วของเชื้อจากคนสู่คนทำให้ยากลำบากในการควบคุมการระบาด นอกจากการสร้างสุขนิสัยส่วนบุคคล เช่น การล้างมือแล้ว การพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพจะช่วยป้องกันการติดเชื้อไวรัสนี้ได้ และควรเฝ้าระวังติดตามการแปรเปลี่ยนของชีวโมเลกุลของไวรัส⁽³⁾

Assessment of dehydration

การประเมินภาวะขาดน้ำจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันโดยทั่วไปอาศัยการประเมินอาการและอาการแสดงทางคลินิก มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ scale ที่นิยมกันมากที่สุด 3 ชนิด คือ WHO scale, Gorelick scale (Children's Hospital of Philadelphia), และ Clinical Dehydration Scale (CDS; Hospital for Sick Children in Toronto) เพื่อประเมินภาวะขาดน้ำในผู้ป่วยเด็กโรคอุจจาระร่วงโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและพยาบาลในประเทศที่ยากจนและขาดแคลน

บริการทางสาธารณสุข พบว่า scale ดังกล่าวไม่ใช่เครื่องมือที่ดีในการประเมินภาวะขาดน้ำจากโรคอุจจาระร่วง⁽⁴⁾

มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโดยใช้ bedside ultrasound (US) วัดขนาดของ inferior vena cava (IVC) และ aorta (Ao) พบว่า IVC-Ao diameter ratio มีความสัมพันธ์กับ intravascular volume ซึ่งอาจนำมาใช้ประเมินภาวะขาดน้ำในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็กได้⁽⁵⁾

Treatment

ในบางภูมิภาคของโลก ผู้ป่วยอุจจาระร่วงส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและหายได้เอง การรักษาเบื้องต้นกระทำโดยการให้สารละลายน้ำตาลเกลือแร่ (oral rehydration solution, ORS) ทางปาก ซึ่งได้ผลดีสามารถลดอัตราป่วยและอัตราตายลงได้มาก แต่ ORS ไม่สามารถลดปริมาณอุจจาระและระยะเวลาอุจจาระร่วงลงได้ ทำให้ทั้งผู้ป่วยและผู้ให้บริการทางสุขภาพยังมีความต้องการอาหารหรือวิธีการรักษาอย่างอื่นเพื่อลดความรุนแรงของโรคและเร่งให้หายเร็วขึ้น⁽⁶⁾

ในรอบหลายสิบปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาการใช้ยาและวิธีการรักษาอื่นร่วมกับการให้ ORS ในการรักษาผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเพื่อให้ไปสู่เป้าหมายที่ต้องการในการลดความรุนแรงของโรคและทำให้หายป่วยเร็วขึ้น ยาและวิธีการรักษาที่มีผลงานวิจัยรองรับที่น่าสนใจ ได้แก่ การใช้ reduced osmolarity ORS, การให้ zinc supplement, smectite, racecadotril, probiotics, และการใช้ antiemetics เช่น ondansetron ซึ่งวิธีการรักษาเหล่านี้ถึงแม้จะมีประสิทธิภาพ (pros) แต่ในอีกด้านหนึ่งก็มีข้อจำกัด (cons) ที่ควรได้รับการพิจารณาไปด้วยกัน

Updated the World Health Organization (WHO) recommendations

Low osmolarity ORS

เนื่องจากความกังวลว่าระดับความเข้มข้นของ sodium ใน WHO-ORS สูตรเดิม จะทำให้เกิดภาวะ hypernatremia โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอุจจาระร่วงที่ไม่ได้เกิดจากอหิวาตกโรค จึงนำไปสู่การพัฒนา low osmolarity ORS โดยลดความเข้มข้นของ glucose และ sodium ลง ซึ่งมีผลทำให้ osmolarity ลดลงจาก 331 เป็น 245 mOsm/L จากการศึกษาแบบ meta-analysis แสดงให้เห็นว่า ORS สูตรใหม่สามารถลดปริมาณอุจจาระ อาเจียน และความต้องการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำลงได้เมื่อเทียบกับสูตรเดิม ดังนั้น WHO recommendation ปี ค.ศ. 2002 จึงกำหนดให้ใช้ low osmolarity ORS ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงในเด็กและผู้ใหญ่⁽⁶⁾

Zinc

บทบาทของ zinc ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่า zinc ทำให้การดูดซึมของน้ำและ electrolytes ในลำไส้ดีขึ้น ทำให้ regeneration ของ gut epithelium ดีขึ้น เพิ่มระดับของ brush border enzymes และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ในประเทศกำลังพัฒนาพบว่า การให้ zinc supplementation ให้ผลในการรักษาโรคอุจจาระร่วงโดยลดระยะเวลาและความรุนแรงของอุจจาระร่วง และจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า zinc สามารถลดระยะเวลาอุจจาระร่วงได้ทั้งในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและเรื้อรัง นอกจากนี้การให้ zinc เป็นเวลา 10-14 วัน ระหว่างและหลังการเกิดอุจจาระร่วงช่วยลดโอกาสเกิดเป็นซ้ำของโรคนี้ในอีก 2-3 เดือนข้างหน้า

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ ในปี ค.ศ. 2004 the United Nations Children's Fund (UNICEF) และ WHO แนะนำให้ใช้ zinc supplementation ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคอุจจาระร่วงทุกราย โดย

กำหนดให้ใช้ oral zinc 10 mg ต่อวัน ในเด็กอายุไม่เกิน 6 เดือน และ 20 mg ต่อวัน ในเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไป นาน 10-14 วัน⁽⁶⁾

แต่อย่างไรก็ตาม the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID) recommendations ระบุว่ายังไม่มีข้อมูลมากพอที่เสนอให้ใช้ในเด็กยุโรปซึ่งไม่ค่อยพบภาวะการขาด zinc⁽⁷⁾

Patro และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของการให้ zinc ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก อายุระหว่าง 3-48 เดือน จำนวน 141 ราย ในประเทศโปแลนด์ ด้วยวิธี RCT พบว่าระยะเวลาของอุจจาระร่วงไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม รวมทั้งจำนวนครั้งของอุจจาระในวันที่ 1, 2, และ 3 จำนวนครั้งของอาเจียน การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และจำนวนของผู้ป่วยที่ยังมีอาการอุจจาระร่วงเกิน 7 วัน ก็ไม่แตกต่างกัน สรุปว่า การให้ zinc ในการรักษาอุจจาระร่วงไม่ได้ประโยชน์ในเด็กที่ไม่ขาดสารนี้⁽⁸⁾

Drugs in current use

Diocahedral smectite (diosmectite, smectite)

Smectite เป็น aluminomagnesium silicate clay จากธรรมชาติ ซึ่งมีโครงสร้างประกอบด้วยผลึกเป็นชั้น ทำให้มีคุณสมบัติในการดูดซับสูง กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าประกอบด้วยคุณสมบัติโดยรวม ได้แก่ ลดการอักเสบ เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของ mucus ยับยั้ง mucolysis และดูดซับแบคทีเรีย enterotoxins ของแบคทีเรีย ไวรัส และสารอื่นที่มีแนวโน้มก่อให้เกิดอุจจาระร่วงได้ เนื่องจากเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง smectite จึงเป็นยาที่ใช้กันบ่อย โดยให้ร่วมกับ ORT ในการรักษาโรคอุจจาระร่วง ในประเทศแถบยุโรป เอเชีย และแอฟริกา⁽⁹⁾

จากการศึกษาแบบ meta-analysis สรุปว่า smectite อาจมีประโยชน์เมื่อให้ร่วมกับORS ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงในเด็ก โดย smectite สามารถลดระยะเวลาของอุจจาระร่วงลงได้ประมาณ 1 วันเมื่อเทียบกับ placebo (-22.7 h, 95% CI: -24.8 to -20.6) และโอกาสที่หายจากโรคหลังรักษา 3 วัน สูงกว่าในกลุ่มควบคุม (RR 1.64, 95% CI: 1.36-1.98; number needed to treat 4, 95% CI: 3-5) โดยที่ภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่เนื่องจากรายงานที่นำเข้ามาศึกษามีข้อจำกัด การแปลผลจึงต้องกระทำด้วยความระมัดระวัง และควรวิเคราะห์ cost-effectiveness ก่อนที่กำหนดให้ใช้ยาตัวนี้⁽¹⁰⁾

Racecadotril (acetorphan)

Racecadotril เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านการหลั่ง (antisecretory) มีผลต่อการรักษาโรคอุจจาระร่วงโดยไปยับยั้งเอนไซม์ enkephalinase ในลำไส้ เพื่อป้องกันการสลายตัวของ enkephalins ซึ่งเป็น endogenous opioids ในทางเดินอาหาร ทำให้ลดการหลั่งของน้ำและ electrolytes เข้าในโพรงลำไส้

จากการศึกษาแบบ systematic review พบว่า racecadotril มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณและความถี่ของอุจจาระ และลดระยะเวลาอุจจาระร่วง โดยเฉพาะในเด็กที่เกิดจากโรตาไวรัส แต่ยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติมในด้านความปลอดภัยของยาและความคุ้มค่าในการใช้⁽¹¹⁾

Probiotics

Prevention of Acute Diarrhea

ผลการศึกษาแบบ RCT แสดงให้เห็นว่าการให้ probiotics ได้ผลปานกลางในการป้องกันอุจจาระร่วงในทารกและเด็กที่ปกติ โดยการศึกษาส่วนใหญ่ทำในสถานเลี้ยงเด็ก สายพันธุ์ของ probiotics ที่ใช้ได้แก่ LGG, *S. thermophilus*, *Lactobacillus casei*, *B. lactis*, หรือ *Lactobacillus reuteri* โดยผสมในนมหรืออาหารทารก หรือให้รับประทานเป็นอาหารเสริม ข้อมูลจาก meta-analysis ของ probiotic ในการป้องกันการเกิดอุจจาระร่วงจากโรตาไวรัส ในสถานเลี้ยงเด็ก แสดงให้เห็นว่า ในการที่จะป้องกัน nosocomial rotavirus gastroenteritis 1 คน ต้องให้เด็กได้รับ LGG 7 คน และข้อมูลขณะนี้ยังไม่พอที่แนะนำให้ใช้ routine probiotics เพื่อป้องกันการเกิดอุจจาระร่วงจากโรตาไวรัสในสถานเลี้ยงเด็ก⁽¹²⁾

Treatment of Acute Diarrhea

การศึกษาแบบ RCTs ในประเทศที่พัฒนาแล้วให้ข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิผลของการให้ probiotics ในการรักษาอุจจาระร่วงในเด็ก โดยการให้ LGG พบว่าสามารถลดระยะเวลาอุจจาระร่วงจากโรตาไวรัสได้โดยเฉลี่ย 40 ชั่วโมง แต่ไม่สามารถลดระยะเวลาอุจจาระร่วงจากสาเหตุอื่น

จากการศึกษาแบบ systematic review พบว่า probiotics ลดระยะเวลาอุจจาระร่วงได้ แม้ว่าผลการรักษาจะแตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน แต่ข้อมูลรวมพบว่าลดระยะเวลาเฉลี่ยของอุจจาระร่วง (mean duration of diarrhea) ลง 24.76 ชั่วโมง (95% confidence interval 15.9 to 33.6 hours; n=4555, trials=35) ลดจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการนานถึงวันที่ 4 (risk ratio 0.41; 0.32 to 0.53; n=2853, trials=29) และลดจำนวนครั้งของอุจจาระในวันที่ 2 (mean difference 0.80; 0.45 to 1.14; n=2751, trials=20) ผู้ศึกษาให้ความเห็นว่าการให้ probiotics ร่วมกับ rehydration therapy มีประสิทธิผลในการรักษาอุจจาระร่วง แต่ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาต่อไปในแง่ของเชื้อแต่ละชนิดและในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่แตกต่างกันไป⁽¹³⁾

ผลการศึกษาแบบ meta-analysis หลายรายงาน รวมถึง Cochrane review ก็แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ probiotics ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงในเด็ก โดยชี้ให้เห็นว่า probiotics ลดจำนวนครั้งของอุจจาระและระยะเวลาอุจจาระร่วงลงโดยเฉลี่ย 1 วัน โดยประสิทธิภาพขึ้นอยู่กับชนิดของสายพันธุ์ และพบว่า LGG เป็นสายพันธุ์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดเท่าที่มีในรายงานปัจจุบัน ทั้งนี้ dose ก็มีความสำคัญด้วยโดยต้องมีขนาดมากกว่า 10^{10} colony-forming units การให้ probiotics จะยังได้ผลดีมากขึ้นหากให้ในระยะแรกของอาการป่วย probiotics มีประโยชน์ในการรักษาทารกและเด็กเล็กที่ป่วยด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัส โดยมีอาการถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ แต่จะไม่มีประโยชน์ในการรักษา invasive bacterial infections. ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าขณะนี้ มีหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ probiotics โดยเฉพาะอย่างยิ่ง LGG ในระยะเริ่มต้นของการป่วยด้วยโรคอุจจาระร่วง โดยจะช่วยลดระยะเวลาอุจจาระร่วงลงได้ 1 วัน⁽¹²⁾

Antiemetics

อาเจียนที่เกิดจากอุจจาระร่วงพบได้บ่อยในทารกและเด็ก การรักษาอาเจียนยังเป็นปัญหา และการใช้ยาด้านอาเจียนยังเป็นหัวข้อที่ถกเถียงกัน เนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์จากยา เช่น sedation และ extrapyramidal reactions ซึ่งมักพบในยาต้านการอาเจียนในยุคแรก ได้แก่ promethazine, prochlorperazine, และ metoclopramide

ได้มีการศึกษาการใช้ Ondansetron (Zofran), ซึ่งเป็น 5-HT₃ receptor antagonist, ซึ่งใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาอาเจียนที่เกิดจากการให้เคมีบำบัด ในการรักษาอาเจียนที่เกิดจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก จาก Cochrane database of systematic review พบว่าการใช้

ondansetron และ metoclopramide สามารถลดจำนวนครั้งของอาเจียนได้ดีกว่า placebo แต่ในขณะเดียวกันก็พบว่าอุจจาระร่วงก็เพิ่มมากขึ้นด้วย ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการคั่งค้างของ fluids และ toxins ซึ่งปกติควรจะถูกขับออกไปด้วยขบวนการของอาเจียน⁽¹⁴⁾

และเมื่อเดือนมิถุนายน 2555 นี้ มีรายงานจาก U.S. FDA ถึงการเกิด QT interval prolongation จากการให้ single dose ondansetron ขนาด 32 mg ทางหลอดเลือดดำ

Conclusion

การติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก ในการประเมินภาวะขาดน้ำที่เกิดจากโรคนี้อย่างต้องการศึกษาวิจัยเพื่อหาเครื่องมือที่ใช้สะดวกและมีความแม่นยำ นอกจากการให้สารละลายน้ำตาลเกลือแร่ทางปาก และการให้อาหารที่เหมาะสมแล้ว โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาในการรักษาโรคอุจจาระร่วงในเด็ก อย่างไรก็ตามการให้ probiotics ที่จำเพาะ อาจช่วยลดความรุนแรงและระยะเวลาอุจจาระร่วงได้ ยาชนิดอื่นอาจมีประสิทธิภาพ แต่การนำมาใช้ยังคงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทั้งด้านประสิทธิผล และ cost-effectiveness ต่อไป

References

1. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 710-7.
2. Thamboonlers A, Chieochansin T, Poovorawan Y. Diarrhea and viruses. *Thai J Pediatr* 2011; 50: 84-92.
3. Chen SY, Chiu CH. Worldwide molecular epidemiology of norovirus infection. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32: 128-31.
4. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, Mark Munyaneza RB, Dushimiyimana JM, Stegmann K, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med* 2011; 4: 58.
5. Chen L, Hsiao A, Langhan M, Riera A, Santucci KA. Use of bedside ultrasound to assess degree of dehydration in children with gastroenteritis. *Acad Emerg Med* 2010; 17:1042-7.
6. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *Lancet* 2010; 376: 63-7.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 Suppl 2: S81-122.
8. Patro B, Szymanski H, Szajewska H. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2010; 157: 984-8.

9. Dupont C, Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Pediatr Drugs* 2009; 11: 89-99.
10. 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.
11. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 807-13.
12. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Clinical report—probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-31.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
14. Alhashimi D, Al-Hashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art.No.: CD005506. DOI: 10.1002/14651858.CD005506.pub4.