

Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку

В. В. Печугіна^{id}*A,B,C,D, О. В. Усачова^{id}A,B,C,D,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – розробити модель прогнозування перебігу інфекційної діареї (ІД) в дітей раннього віку на підставі визначення впливу сироваткових концентрацій цинку (Zn) на клінічні показники хворих.

Матеріали і методи. До дослідження залучили 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, які госпіталізовані з діагнозом гостра кишкова інфекція протягом перших трьох діб від початку хвороби. Визначали рівень Zn крові методом колориметричного тесту. Для опрацювання даних використали методи непараметричної статистики, оскільки розподіл показників не відповідав нормальному.

Для визначення впливу сироваткових концентрацій Zn на перебіг ІД застосували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Далі здійснили регресійний аналіз. У кожному випадку обирали кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації R².

Результати. Зниження сироваткової концентрації Zn виявлено у 22 (22,22 %) дітей із групи обстеження. Низькі концентрації Zn крові на першу та третю доби лікування асоціювалися з більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу госпіталізації (r = -0,68 та r = -0,51 відповідно, p < 0,05). Побудували модель парної лінійної регресії, згідно з якою можна визначити тривалість діареї у хворих на ІД, знаючи рівень Zn на першу добу госпіталізації. Виявлену залежність можна описати рівнянням парної лінійної регресії: $y = 0,5638x + 10,348$, де y – тривалість діареї (діб), x – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л). Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий R² = 0,5 (p < 0,001). Використавши наведене рівняння, встановили, що при сироватковій концентрації Zn менше ніж 9,8 мкмоль/л діарея триває понад 5 днів.

Висновки. У кожної п'ятої дитини визначено дефіцит Zn у крові. Зниження рівня сироваткової концентрації Zn нижче від референтних значень на першу добу лікування впливає на тривалість діарейного синдрому й асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 діб. Для прогнозування тривалості діарейного синдрому у дітей раннього віку необхідно застосувати формулу: $y = 0,5638x + 10,348$, де y – тривалість діареї (діб), x – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Ключові слова:

інфекційна діарея, вірусна інфекція, бактеріальна інфекція, прогноз, цинк, діти, ранній вік, фактори ризику.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 51-55

*E-mail: Pechuhina-vera@ukr.net

Prognostic value of serum zinc concentration determination in young children during the course of infectious diarrhea

V. V. Pechuhina, O. V. Usachova

Aim. To develop a model for predicting the course of infectious diarrhea (ID) in young children based on the determination of serum zinc (Zn) concentration influence on the clinical scores of these patients.

Materials and methods. The study included 99 children aged between 1 and 36 months who were hospitalized with a diagnosis of acute intestinal infection within the first three days of the disease onset. Serum Zn levels were determined by the colorimetric method. Non-parametric statistical methods were used to process the obtained data, since the distribution of indicators did not correspond to the normal one.

A correlation analysis with the Spearman correlation coefficient (r) calculation was used to determine the influence of serum Zn concentrations on the ID course. A regression analysis then followed selecting the preferred version of the regression equation in each particular case, ranked according to the value of the determination coefficient R².

Results. A decrease in serum Zn concentrations was found in 22 (22.22 %) children of the examined group. Low serum Zn concentrations on the 1st and 3rd days of treatment were associated with a higher frequency of loose stools on the 7th day of hospitalization (r = -0.68 and r = -0.51, respectively; p < 0.05).

We have constructed a pairwise linear regression model according to which the duration of diarrhea in patients with ID can be determined if the serum Zn level on the 1st hospitalization day is known. The relationship found can be estimated by the paired linear regression equation: $y = 0.5638x + 10.348$, where y – is the duration of diarrhea (days), x – is the serum Zn concentration (μmol/l) on the 1st hospitalization day. The model determination coefficient R² = 0.5 (p < 0.001) was considered statistically significant. From this equation it follows that diarrhea lasts more than 5 days with a serum Zn concentration below 9.8 μmol/l.

Conclusions. Every fifth child was diagnosed with serum Zn deficiency. Decreased serum Zn concentrations below reference values on the 1st day of treatment affected the diarrheal syndrome duration being associated with its period of more than 5 days. To predict the duration of diarrheal syndrome in young children, the formula $y = 0.5638x + 10.348$, where y is the duration of diarrhea (days), x is the serum Zn concentration on the 1st day of hospitalization (μmol/l), should be used.

Keywords:

infectious diarrhea, viral infection, bacterial infection, prognosis, zinc, children, early age, risk factors.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):51-55

Гострий гастроентерит є поширеною проблемою в педіатричній практиці, спричиняє високу смертність і захворюваність дітей, а також має наслідки для осіб, які здійснюють догляд. Ба більше, ця проблема є п'ятою за значущістю причиною смертності дітей у всьому світі [1].

Незважаючи на значні досягнення в галузі санітарії та поінформованості суспільності системою охорони здоров'я, діарейні захворювання залишаються однією з провідних причин глобального тягаря інфекційних хвороб [2]. Щороку в усьому світі реєструють майже 1,7 мільярда випадків захворювання на інфекційну діарею (ІД), яка є третьою причиною дитячої смертності у світі після перинатальних захворювань та інфекцій дихальних шляхів [3]. Смертність від діареї непропорційно висока у країнах із низьким і середнім рівнями доходу [4]. У 2019 році зареєстровано 370 000 випадків смерті від діареї у дітей віком до п'яти років, передусім у країнах, що розвиваються [5]. У країнах із низьким і середнім рівнями доходу у мільйонів дітей щороку виникає тяжка діарея, і багато хворих вмирають від зневоднення [6].

Кишечник містить 70–80 % імунних клітин. Це свідчить про тісний зв'язок між кишечником та імунною системою. Мікробіота кишечника впливає на біодоступність мікроелементів, необхідних для діяльності організму [7]. Будучи важливим мікроелементом для людини, цинк (Zn) бере участь у багатьох фізіологічних реакціях [8,9], відіграє важливу роль у регулюванні резистентності організму до інфекційних агентів і знижує ризик, тяжкість і тривалість діарейних захворювань [10]. Навіть незначний дефіцит Zn (ZnD) може бути пов'язаний із дисфункцією імунної системи та обмеженням фізичного розвитку [11].

Рандомізовані контрольовані дослідження щодо використання добавок Zn залишаються золотим стандартом для підтвердження ролі ZnD; особливо актуальними є такі епідеміологічні дослідження у країнах, що розвиваються. Показано, що додавання Zn і пероральна регідратація стали стандартом медичної допомоги під час лікування діарейних захворювань у дітей віком до п'яти років [12]. Доведено, що пероральне введення рідини (з використанням розчину для пероральної регідратації) рятує дитячі життя, але не впливає на тривалість часу, протягом якого діти мають діарею. Додавання Zn може допомогти скоротити тривалість і тяжкість діареї, а отже має додаткову перевагу перед пероральною регідратацією щодо зниження дитячої смертності [6].

ZnD дуже поширений у малорозвинених країнах, що призводить до значного тягаря інфекційних захворювань, особливо у маленьких дітей. Встановлено, що вони мають підвищений ризик розвитку ZnD через високу потреби в період швидкого росту [13]. Лише у кількох дослідженнях повідомляли про рівень поширеності ZnD у здорових «маленьких дітей» у західних країнах із високим рівнем доходу – 0–60 % [14].

У доступній фаховій літературі є лише небагато праць, присвячених прогностичним факторам перебігу ІД у дітей раннього віку. Так, згідно з результатами одного з досліджень, знаючи концентрацію пропіонової кислоти у фекаліях чи значення анаеробного індексу на другу – третю доби перебігу ротавірусної інфекції, можна

визначити імовірну тривалість діарейного синдрому в дітей віком 1–24 місяці [15].

Беручи до уваги важливу роль забезпеченості Zn для дітей раннього віку, що хворі на ІД, вважаємо за доцільне вивчити його прогностичну роль.

Мета роботи

Розробити модель прогнозування перебігу інфекційної діареї у дітей раннього віку на підставі визначення впливу сироваткових концентрацій цинку на клінічні показники хворих.

Матеріали і методи дослідження

До відкритого проспективного дослідження залучено 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, які госпіталізовані до КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) з діагнозом гостра кишкова інфекція протягом перших трьох діб від початку хвороби. Крім загальноклінічних досліджень у хворих брали кров на першу, третю, п'яту доби госпіталізації для визначення рівня Zn крові. Здійснили динамічне спостереження з визначенням клінічних ознак на першу, третю, п'яту, сьому доби лікування.

У структурі за віком переважали діти 13–36 місяців життя – 68 (68,69 %), хворих другого півріччя – 24 (24,24 %), дітей віком від 1 до 5 місяців – 7 (7,07 %). У структурі за статтю переважали хлопчики – 73 (73,7 %). Встановили, що частіше діагностували вірусну етіологію захворювання (рис. 1).

Рівень Zn визначили методом колориметричного тесту з 5-бром-PAAPS, застосували тест-систему Global Scientific. Результати, що одержали, порівняли з референтними значеннями відповідного показника, що наведені в інструкції до тест-системи – 63,8–110,0 мкг/дл (9,8–16,6 мкмоль/л).

Для статистичного опрацювання даних у програмі Microsoft Excel 2010 сформовано базу даних, на основі якої здійснювали аналіз результатів. Використали програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Спочатку визначили характер розподілу даних за допомогою W-критерію Shapiro–Wilk (нульову гіпотезу про нормальність розподілу відкидали при $p < 0,05$). Встановили, що розподіл показників не відповідав нормальному, тому для опрацювання даних застосували методи непараметричної статистики. Для оцінювання впливу сироваткових концентрацій Zn на перебіг інфекційної діареї визначили кореляційні взаємозв'язки, використали метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Відповідно до цього аналізу, розроблено градацію коефіцієнта кореляції: $r < 0,3$ – слабка залежність; $r = 0,3 \leq r < 0,7$ – помірна залежність; $r \geq 0,7$ – сильна залежність. Надалі, в разі виявлення достовірних кореляційних зв'язків, виконали регресійний аналіз, зокрема застосували лінійну регресію з обчисленням параметрів моделі методом найменших квадратів. У кожному випадку обирали кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації R^2 . Рівняння регресії мали вигляд $y = a + b \times x$, де y – передбачува-

не значення залежної змінної, x – фактичне значення незалежної змінної (предиктора), a та b – коефіцієнти (константи).

Результати

За результатами колориметричного тесту встановили зниження сироваткової концентрації Zn у 22 обстежених дітей раннього віку (22,22 %).

Аналіз кореляційних взаємозв'язків (табл. 1) показав, що достовірно сироватковий рівень Zn крові дітей раннього віку, які хворі на ІД, впливав на характеристику діарейного синдрому та не мав впливу на частоту, тривалість блювання і лихоманки. Так, низькі концентрації Zn крові на першу та третю доби лікування асоціювалися з більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу госпіталізації ($r = -0,68$ та $r = -0,51$ відповідно, $p < 0,05$). Значущий вплив на загальну тривалість діарейного синдрому мав низький вміст Zn крові в дебюті хвороби – на першу добу лікування ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Отже, у результаті кореляційного аналізу не встановили зв'язків, крім впливу рівня сироваткової концентрації Zn на тривалість діарейного синдрому. Це стало причиною виконання регресійного аналізу для оцінювання впливу концентрації Zn крові в дебюті хвороби на тривалість діарейного синдрому. Побудували модель парної лінійної регресії, за якою можна визначити тривалість діареї у хворих на ІД, знаючи рівень Zn на першу добу госпіталізації (рис. 2).

Виявлену залежність можна описати рівнянням парної лінійної регресії: $y = 0,5638x + 10,348$, де y – тривалість діареї (дб), x – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л). Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий $R^2 = 0,5$, ($p < 0,001$).

Використавши це рівняння, встановили, що при сироватковій концентрації Zn менше ніж 9,8 мкмоль/л (найнижче референтне значення) діарея триває понад 5 днів.

Обговорення

Діарейний синдром залишається основною причиною дитячої смертності при інфекційних гастроентеритах. Завдяки своєчасній оральній регідратації вдалося врятувати мільйони дитячих життів, проте вона не впливає на тривалість основних симптомів хвороби [16]. Актуальним залишається питання щодо прогнозування перебігу ІД у дітей із визначенням чинників тривалого збереження симптомів.

У результаті досліджень виявили істотний вплив ZnD на перебіг ІД [6, 10]. Під час нашого дослідження, хоча й не встановили достовірних зв'язків сироваткової концентрації Zn у дебюті хвороби з тривалістю блювоти та підвищення температури тіла, виявили вірогідний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем Zn крові в дебюті хвороби та тривалістю діарейного синдрому. Ще у 2016 році показано роль додавання Zn при ІД у дітей [17]. Так, у результаті метааналізу 33 досліджень виявлено, що додаткове введення Zn, імовірно, скорочує середню тривалість діареї майже на 16 годин [6].

Таблиця 1. Кореляційні взаємозв'язки сироваткової концентрації Zn і клінічних проявів інфекційної діареї в дітей раннього віку

Показник		Zn 1, мкмоль/л	Zn 2, мкмоль/л	Zn 3, мкмоль/л
Частота рідких випорожнень, рази на добу	Перша доба	-0,06	0,02	-0,48
	Третя доба	-0,04	0,09	0,06
	П'ята доба	-0,13	0,05	0,11
	Сьома доба	-0,68*	-0,51*	-0,17
Тривалість діареї, дні		-0,53*	-0,35	-0,04
Частота блювання, рази на добу	Перша доба	0,06	0,10	0,01
	Третя доба	-0,06	-0,02	-0,11
	П'ята доба	0,08	-0,12	-0,16
	Сьома доба	-0,03	0,051	0,02
Тривалість блювання, дні		-0,006	0,04	0,12
Підвищення температури тіла, °C	Перша доба	-0,10	0,04	-0,10
	Третя доба	-0,02	0,08	-0,20
	П'ята доба	-0,03	-0,05	-0,17
	Сьома доба	-0,03	0,01	-0,015
Тривалість, дні		-0,04	0,02	-0,14

*: достовірні кореляційні взаємозв'язки ($p < 0,05$); Zn 1: сироваткова концентрація цинку в перший день лікування; Zn 2: сироваткова концентрація цинку у третій день лікування; Zn 3: сироваткова концентрація цинку в п'ятий день лікування.

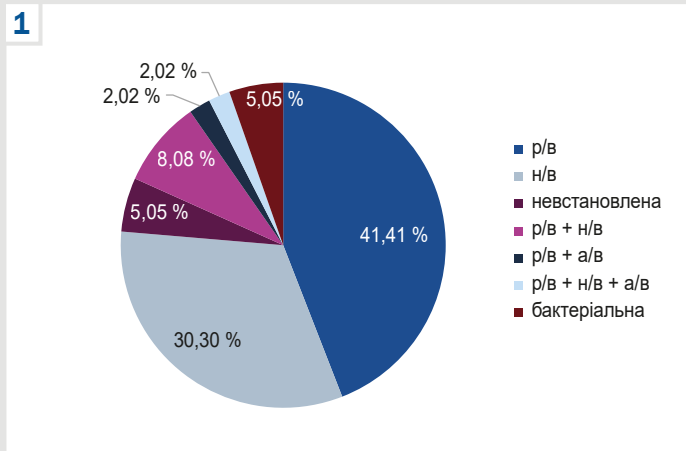


Рис. 1. Етіологічна структура інфекційної діареї дітей раннього віку ($n = 99$), залучених до дослідження. р/в: ротавірусна інфекція; н/в: норовірусна; а/в: астровірусна.

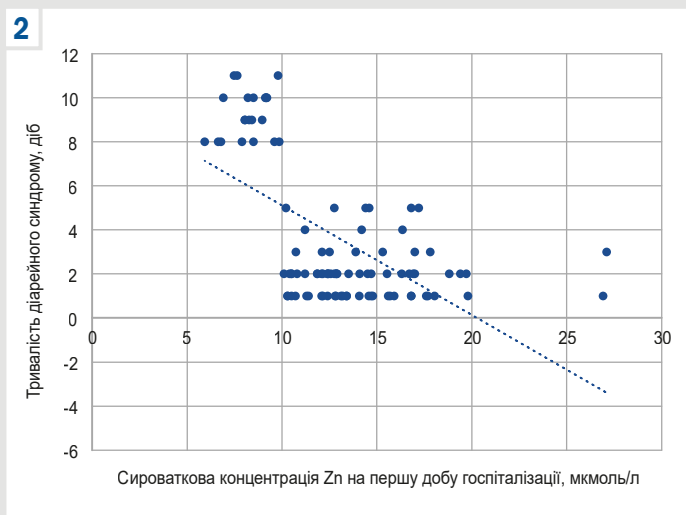


Рис. 2. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Результати останніх досліджень свідчать також про зв'язок тяжкості перебігу ІД з сироватковою концентрацією Zn. Так, дослідники виявили, що в пацієнтів із низьким рівнем Zn у сироватці крові істотно вищий показник дегідратації [18]. Крім того, кількість дітей із тривалим блюванням (>24 годин) значно більша у цій групі. Разом із тим, групи істотно не відрізнялися за тривалістю діареї; ці дані у нашому дослідженні не підтверджено.

На відміну від результатів, які одержали, у здійсненому в Індії дослідженні не виявлено зв'язку між тривалістю діареї та рівнем Zn у сироватці крові дітей раннього віку [19]. У публікації А. Е. Eskander et al. показано значущу негативну кореляцію між рівнем Zn у сироватці крові та оцінкою дегідратації, тривалістю госпіталізації ($p < 0,05$) [20]. У результаті досліджень, що здійснені в Індії та Танзанії, визначили вплив рівня Zn крові на частоту та тривалість блювоти, встановили також, що діарейний синдром не мав змін [21]. Разом із тим, є дані, що свідчать про скорочення тривалості діарейного синдрому на 1,5 дня у разі додаванні мікроелементів [22].

Незважаючи на певні протиріччя щодо впливу сироваткової концентрації Zn на різні клінічні симптоми ІД, всі автори стверджують, що недостатність цього мікроелемента впливає на тяжкість і тривалість хвороби. Ці тези підтверджено і за результатами нашого дослідження.

Висновки

1. У кожної п'ятої дитини раннього віку, яка хвора на інфекційну діарею, виявлено дефіцит цинку в крові.

2. Зменшення сироваткової концентрації цинку нижче за референтні показники на першу добу лікування гострої кишкової інфекції впливає на тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку, асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 діб.

3. Концентрацію сироваткового цинку в дебюті інфекційної діареї можна використати для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку. Для цього необхідно застосувати формулу: $y = 0,5638x + 10,348$, де y – тривалість діареї (діб), x – сироваткова концентрація цинку на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Перспективи подальших досліджень полягають у впровадженні нових інформативних лабораторних предикторів тривалого перебігу гострої кишкової інфекції в дітей раннього віку. Це дасть змогу прогнозувати перебіг хвороби та індивідуалізувати підхід до ведення таких хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 27.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

Відомості про авторів:

Печухіна В. В., PhD аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-6105-911X

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

Information about the authors:

Pechuhina V. V., MD, PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in Children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159-65. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2019;99(12):732.
- Ge Y, Wang K, Liu J, Xu L. Analysis of the epidemiological characteristics between 2004 and 2017 and prediction of the changing pattern of other infectious diarrhea (OID) under COVID-19 in China. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31090. doi: 10.1097/MD.00000000000031090
- World Health Organization. Diarrhoea [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diarrhoea>
- Pavlinac PB, Platts-Mills JA, Liu J, Atlas HE, Gratz J, Operario D, et al. Azithromycin for Bacterial Watery Diarrhea: A Reanalysis of the AntiBiotics for Children With Severe Diarrhea (ABCD) Trial Incorporating Molecular Diagnostics. *J Infect Dis*. 2024;229(4):988-98. doi: 10.1093/infdis/jiad252
- Mallier C, Creuzet E, Lambert C, Delmas J, Mirand A, Rochette E, et al. Summer diarrhea in children: a monocentric French epidemiological observational study. *Sci Rep*. 2023;13(1):15078. doi: 10.1038/s41598-023-42098-x
- Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5
- Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LM. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 2021;13(3):886. doi: 10.3390/nu13030886
- Chen X, Jiang Y, Wang Z, Chen Y, Tang S, Wang S, et al. Alteration in Gut Microbiota Associated with Zinc Deficiency in School-Age Children. *Nutrients*. 2022;14(14):2895. doi: 10.3390/nu14142895
- Barone M, D'Amico F, Brigidi P, Turrioni S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022;48(2):307-14. doi: 10.1002/biof.1835
- Alam J, Nuzhat S, Billal SM, Ahmed T, Khan AI, Hossain MI. Nutritional Profiles and Zinc Supplementation among Children with Diarrhea in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(4):837-43. doi: 10.4269/ajtmh.22-0532
- Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, Sidhu J, Regan A, Haykal MR, et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub3
- Gopal R, Tutuncuoglu E, Bakalov V, Wasserloos K, Li H, Lemley D, et al. Zinc deficiency enhances sensitivity to influenza A associated bacterial pneumonia in mice. *Physiol Rep*. 2024;12(1):e15902. doi: 10.14814/phy2.15902
- Vreugdenhil M, Akkermans MD, van der Merwe LF, van Elburg RM, van Goudoever JB, Brus F. Prevalence of Zinc Deficiency in Healthy 1-3-Year-Old Children from Three Western European Countries. *Nutrients*. 2021;13(11):3713. doi: 10.3390/nu13113713
- Daniels L, Williams SM, Gibson RS, Taylor RW, Samman S, Heath AM. Modifiable "Predictors" of Zinc Status in Toddlers. *Nutrients*. 2018;10(3):306. doi: 10.3390/nu10030306
- Vorobiova NV. [Diagnostic significance of carbohydrate malabsorption syndrome in prognosis of the course of rotavirus infection in early aged children] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, Ukraine: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2023 [cited 2024 Dec 14]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0824U000646/>
- Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2013 [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241505239>
- Fartushok NV, Fartushok TV, Fedevych AM, Buchkovska AY. Rol tsynku v metaboličnykh protsesakh zhyvykh orhanizmiv [The role of zinc in the metabolic processes of living organisms]. *Grail of*

- Science. 2024;(36):478-87. Ukrainian. doi: [10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083)
18. Wongteerasut A, Pranweerapaibul W. Does Serum Zinc Level Affect Severity of Acute Gastroenteritis Among Pre-School Thai Children? *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:481-9. doi: [10.2147/PHMT.S325797](https://doi.org/10.2147/PHMT.S325797)
 19. Agarwal A, Gupta NK, Upadhyay A, Soni RK, Shah D, Jaiswal V. Serum Zinc Levels as a Predictor of Severity of Acute Diarrhea. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):179-83. doi: [10.1007/s12098-017-2493-z](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2493-z)
 20. Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, Baroudy NR, Marcos GC, Badawy EA, et al. Serum Zinc Level and Its Correlation with Vesikari System Scoring in Acute Pediatric Diarrhea. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(5):677-80. doi: [10.3889/oamjms.2017.097](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.097)
 21. Dhingra U, Kisenge R, Sudfeld CR, Dhingra P, Somji S, Dutta A, et al. Lower-Dose Zinc for Childhood Diarrhea – A Randomized, Multicenter Trial. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1231-41. doi: [10.1056/NEJMoa1915905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915905)
 22. Sayyahfar S, Sadeghian M, Amrolalaei M. The effect of calcium on the duration of acute gastroenteritis in children: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35:83. doi: [10.47176/mjiri.35.83](https://doi.org/10.47176/mjiri.35.83)