

Çocukluk çağında kronik konstipasyonun etiyojisi ve patogenezi

Etiology and pathogenesis of chronic constipation in childhood

Maşallah BARAN¹, Kayı ELİAÇIK²

¹İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir

ÖZET

Konstipasyon birçok faktörün rol aldığı kompleks bir fenomendir. Hormonal faktörlerdeki değişiklikler konstipasyonun fizyolojik mekanizmalarında değişikliğe neden olmaktadır. Konstipasyonlu hastalar çocuk polikliniklerine başvuran hastalar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Çocukluk döneminde konstipasyonun %95'i fonksiyonel olup, çoğu hastada altta yatan organik bir neden saptanmaz. Fonksiyonel konstipasyonun neden kaynaklandığı henüz açık değildir. Olguların bazılarında intestinal nöropati veya myopatinin etiyojide rol aldığı ileri sürülmektedir. Genetik faktörler ile ilgili bilgiler yetersizdir. Etiyojisi ve patogenezi birçok etken söz konusudur. Bu derlemede bu etkenler üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Konstipasyon, etiyojisi, patogenezi, çocukluk çağı

ABSTRACT

Constipation is a complex phenomenon involving several factors. Changes in hormonal factors lead to changes in the physiological mechanisms of constipation. Children with constipation occupy an important place among patients attending outpatient clinics. Ninety-five percent of childhood period constipation is functional, and no underlying organic cause is determined in the majority of cases. The origins of functional constipation are still unclear. Intestinal neuropathy or myopathy has been suggested as playing a role in some cases. Sufficient data regarding genetic factors are lacking. There are several factors in etiology and pathogenesis. This review has evaluated these factors.

Key words: Constipation, etiology, pathogenesis, childhood

Alındığı tarih: 28.08.2012

Kabul tarihi: 02.12.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Maşallah Baran, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, Yenişehir-Konak-İzmir
e-mail: baran19712002@yahoo.com

Kronik kabızlık en az iki ay süreyle sert ve ağrılı dışkılama ile birlikte dışkılama sıklığının haftada üçten az olması olarak tanımlanmaktadır. Kabızlık çocuk poliklinik başvurularının %3'ünü, çocuk gastroenteroloji poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır⁽¹⁻³⁾. Çocuklarda kabızlık sıklığı %0,7 ile %29,6 arasında değişmektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Ülkemizde ise bölgesel veriler bulunmakta olup İnan ve ark.'nın⁽³⁾ İstanbul ve çevresinde yaptığı bir çalışmada okul çocuklarında kabızlık sıklığı %7,2 saptanmış ve bu oranın cinsiyete göre değişiklik göstermediği tespit edilmiştir.

Tanıda öykü en önemli basamaktır. Ancak ebeveynler sert ve ağrılı dışkılamayı her zaman iyi tarif edemeyebilirler. Tanı için dışkılama sıklığı, dışkı tutma isteği, rektumda dışkı kitlesi varlığını ve dışkı şeklini sorgulayan Roma III kriterleri geliştirilmiştir. Ayrıca görsel dışkı şekli sorgulaması olan Bristol skalası da kullanılabilir. Kabızlığı olan hastalarda fizik bakı tamamen normal olabileceği gibi karın muayenesinde distansiyon gözlenebilir, fekalom ele gelebilir. Anal muayenede fissür, deri katlantısı (skin tag) ve hemoroid saptanabilir. Rektal tuşe, çocuklarda anksiyete yaratması nedeniyle sık başvuru bir

muayene yöntemi değildir (6).

Literatürde fonksiyonel kabızlıklı çocukların 1/3'ünde erişkin dönemde de şikayetlerin devam ettiği bildirilmektedir (7). Fonksiyonel kabızlık olgularının az bir kısmında, intestinal nöropati veya myopatinin etiyojide rol aldığı düşünülmekte ve bu vakaların geleneksel tedavilere iyi yanıt vermediği görülmektedir (8).

Kabızlık ile başvuran çocuklarda durumun %95 oranında fonksiyonel olduğu ve etiyojide organik bir neden bulunmadığı tespit edilmiştir. Kabızlık etiyojisi hala net değildir. Tüm kabızlığı olan olgularda nedene yönelik olarak anatomik, genetik, alerjik, hücrel-humoral faktörler, kolonik motor aktivite bozukluğu ve alışkanlıklar gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır (6,9) (Tablo 1). Bu yazıda etiyojisi ve patogenezi yer alan faktörler gözden geçirilmiştir.

Tablo 1. Organik nedenler.

Anatomik malformasyonlar	Anormal karın kasları
İmperfore anüs	Prune-Belly Sendromu
Anal stenoz	Gastroşizis
Ön yerleşimli anüs	Down Sendromu
Pelvik kitle (sakral teratom)	Bağ dokusu hastalıkları
Metabolik ve gastrointestinal	Skleroderma
Hipotiroidi	Sistemik lupus eritematozus
Hiperkalsemi	Ehlers-Danlos Sendromu
Hipokalemi	İlaçlar
Kistik fibrozis	Opiatlar
Diyabetes mellitus	Fenobarbital
Çölyak hastalığı	Vinkristin
Nöropatik durumlar	Antiasidler
Spinal kord bozuklukları	Antihipertansifler
Spinal kord travması	Antikolinergikler
Nörofibromatozis	Antidepresanlar
Statik ansefalopati	Sempatomimetikler
Gerilmiş kord sendromu	Diğer
İntestinal sinir veya kas bozuklukları	Ağır metal zehirlenmesi (kurşun)
Hirschprung hastalığı	D vitamini entoksikasyonu
Visseral miyopatiler	Botulismus
İntestinal nöronal displazi	İnek sütü proteini intoleransı
Visseral nöropatiler	Hereditör sendromlar

Anatomi ve kabızlık ilişkisi

Anal kanal yerleşim anomalileri kabızlıkla başvuru olabilir. Anterior yerleşimli anüs defekasyon güçlüğü yaratabildiğinden fizik muayenede dikkat edilmeli-

dir. İmperfore anüs ise ciddi bir malformasyondur ve doğumdan hemen sonra bulgu verir. İmperfore anüs nedeniyle cerrahi tedavi gören hastaların uzun dönem kabızlık ve dışkı kaçırma şikayetleri devam edebilir. Yine bu olgular VACTERL anomalisi (Vertebra, Anal, Kardiyak, Trakeo-özofageal fistül, Renal ve Ekstremitte anomalileri) açısından taranmalıdır (10).

Fizik muayenede anal sulkusun gözlenmemesi, zayıf gelişmiş gluteal kaslar ve gluteal yarıklanma, radyolojik olarak sakrumun anormal saptanması anal fistül ve kronik kabızlık ile ilişkili olabilir (10).

Pelvik preganglionik efferent parasempatik sinirlerin gövdesi sakral spinal kordda bulunmaktadır. Spinal aksonlar ventral S2-S4 seviyesinden ayrılmaktadırlar. Pelvik ve hipogastrik plexus yoluyla rektum inervasyonu sağlanmaktadır. İnsanlarda pelvik sinir yaralanmalarında oluşabilecek kolon motor aktivite değişiklikleri tablo 2'de gösterilmiştir (8). Spina bifida ve meningomyelose gibi nöral tüp defektleri motor ve sensörial bozukluklara yol açabilir. Bu hastalarda rekto-anal inhibitör refleksi korunmuş olup defekasyon hissi yoktur. Özellikle mesane ve bağırsak hareketleri sakral spinal kord tarafından kontrol edildiği için bu bölge lezyonlarında kabızlık sıklıkla görülür (10,12).

Tablo 2. İnsanlarda pelvik parasempatik sinir hasarı ve bağırsak motilitesindeki bozukluklar.

Durum	İzlenen etki
Suprakonal spinal kord yaralanması	Yaygın, sol kolonda veya rektosigmoidde gecikme
Kauda ekuina yaralanması	Yaygın veya rektosigmoidde gecikme
Direkt pelvik sinir yaralanması	Yaygın gecikme
Pelvik sinir stimulusu	Kolon geçiş zamanında uzama

Bağırsak Motilitesi; hücrel ve humoral faktörler

Hormonal faktörlerdeki eksiklikler fizyolojik mekanizmalarda değişiklik yaparak kabızlığa neden olmaktadır. Motilin mide boşalmasını ve ince bağır-

sak motilitesini hızlandıran 22 aminoasit dizisinden oluşan hormondur. Yine diğer bir hormon; ghrelin (motilite ilişkili peptid) de sindirim motilitesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında sıvı veya katı bir öğünü takiben yapılan ghrelin enjeksiyonundan sonra mide boşalmasının hızlandığı gösterilmiştir. Gastrik innervasyon yetmezliğinde de insanlarda öğün sonrası enjekte edilen ghrelin ile mide boşalımının arttığı bildirilmiştir ^(13,14).

Tüm sindirim sistemi kanalında sinir ve kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan Cajal hücrelerinin intestinal motilitede bir hız düzenleyici görevi olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Cajal hücrelerindeki azalma veya yokluk durumunda, elektriksel motor uyarının azalması sonucu intestinal düz kas kontraksiyonunun yetersiz olması ile transit geçişte belirgin yavaşlama olmaktadır. Cajal hücreleri nöronal hasar, viral hastalık, nörotoksinler veya doku inflamasyonu nedeni ile zarar görebilir ^(15,16). Hirschsprung olgularında Cajal hücrelerinin aganglionik olan segmentte sayıca az olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. C-kit proteini, transmembran protein kinaz reseptörü olup Cajal hücrelerinin fonksiyon ve gelişimi için esansiyeldir. Sindirim sisteminde yalnızca Cajal ve mast hücrelerinde ekspres olmaktadır. C-kit protein ile c-kit mRNA düzeylerinin yavaş geçişli kabızlığı olan olgularda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Kabız çocukların %39-50'sinde yavaş geçiş zamanı saptanmıştır. Bu çocuklarda yapılan çalışmalarda kolonda myenterik pleksusta aşırı nitrik oksit üretiminin olduğu da gösterilmiştir ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Asetilkolin, taşikinin, nitrik oksit, vazomotorik intestinal polipeptid kolon motilitesinde rol alan önemli uyarılardandır ⁽⁷⁾. Serotonin gastrointestinal motilitede yer alan diğer bir moleküldür. Enterokromafin hücreler tarafından sentez edilen, parakrin etki ile motilite ve sekresyonda 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri üzerinden rol oynar ^(18,20). Bu reseptörler üzerinden etki eden kahve ve diğer kafeinli içecekler gastrik boşalımı yavaşlatırken, kolon motor aktivitesini arttırmaktadır ⁽²¹⁾.

Kabızlık etiyojisinde sirküler ve longitudinal

kaslar arasındaki bağ doku azlığı ve anormal submukozal ganglion varlığı suçlanmıştır. Yapılan geniş serili bir çalışmada kolonda substans P liflerinin yavaş geçiş zamanlı kabızlıkta azaldığı gösterilmiştir. Substans P lifleri peristaltik aktivitede uyarıcı rol alan nörotransmitterlerdir ⁽²²⁾.

Kolonik Motor Aktivite

Sindirim sistemi farklı birçok gıdaya uyum sağlayabilme özelliğine sahiptir. Bu uyum otonom karmaşık düzenleyici mekanizmalar [refleks bölgeler (arklar), afferent yolaklar ve mediatörler] sayesinde gerçekleşir. Çoğu afferent ileti enterik ve otonom sinir sistemindeki refleks bölgelerine gelir. Ancak bazı durumlarda afferent ileti kortikal bölgeye ulaşır ⁽²³⁾.

Kolon motilitesi farklı bölgelerde elektriksel haresizlikten, segmenter ve itici hareketlere kadar geniş bir değişkenlik göstermektedir. Örneğin çekum ve proksimal kolonda sirküler düz kaslar yavaş, itici olmayan, bölgesel karıştırıcı ritim gösterirken, nadiren itici kasılmalar oluşur. Distal kolonda ise sirküler ve longitudinal düz kaslar (tenia coli) bölgesel karıştırıcı ve yavaş itici aktivite gösterir. Nadiren güçlü toplanma hareketi ile fekal materyalin rektuma itilmesi sağlanır ⁽²⁴⁾. Gastrik parezi ve intestinal psödo-obstrüksiyon gibi sindirim sistemi motilite problemleri, intestinal nöromotor bozukluk veya intestinal myopati ile ilişkilidir ⁽²³⁾.

Kabızlık ve Genetik

Genetik ve çevresel faktörlerin kabızlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Şu ana kadar fonksiyonel kabızlık ile ilişkili bir gen bulunamamıştır. Ancak, kabız çocukların %40'dan fazlasında ailede kabızlık öyküsü bulunması, tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre 6 kat daha fazla kabızlık görülmesi genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürmektedir ⁽¹⁵⁾. Bazı yayınlarda 10. kromozomda bulunan RET geninin periferik sinir sistemi gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir. RET inaktivasyonunun Hirschsprung ile sonuçlandığı, bu bölgedeki mutasyonların multipl endokrin neoplazi 2B (MEN

2B)'ye neden olduğu ve bu hastaların kabızlıkla ilişkisi bildirilmiştir. Hirschsprung hastalığının önceleri c-kit geni ile ilişkili olduğu belirtilmişse de son yayınlarda aralarında bir bağlantı olmadığı yönündeki yayınlar artmıştır. C-Kit mutasyonu taşıyan hayvanlarda gastrointestinal motilite bozukluğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

İrk açısından bakıldığında en sık siyah ırkta ve Hispaniklerde görüldüğü belirtilmektedir. Cinsiyet dağılımı açısından kız/erkek dağılımında belirgin farklılık gözlenmemiştir⁽²⁵⁻²⁷⁾. Kabızlık olgularının herediter sendromlar açısından da ayırıcı tanısının yapılması önerilmektedir. Ancak kabızlığın sık olduğu Wardenburg, VACTERL gibi herediter sendromu olan olgularda yapılan kromozom incelemelerinde özgün bir mutasyona rastlanmamıştır. Aslında bu durum da kabızlık patogeneziinde karmaşık bir etkileşimin olduğunu göstermektedir⁽²⁸⁾.

Alerji ve Kabızlık

İnek sütü alerjisinin çocuklarda kabızlığa yol açan nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Ancak halen mekanizma net değildir. Anne sütünün dört aydan önce bırakılması ve günde 200 ml'den fazla inek sütü tüketiminin anal fissür ve kronik kabızlık ile ilişkisi gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise süt çocukluğu dönemi kabızlığı ile eozinofilik proktit arasında ilişki saptanmıştır. Gıda alerjisinin tetiklediği eozinofilik proktitli süt çocuklarının biyopsi örneklerinde, mukozal eozinofili, lenfosit sayısında artış ve rektal mukus tabakasında incelmeye olduğu, bu mukus tabakasında incelmeye de fekal retansiyona yol açtığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarların vardığı sonuç inatçı kabızlığı olan süt çocuklarında inek sütü alerjisine bağlı eozinofilik proktitin ayırıcı tanıda yer alması gerektiğidir⁽³⁰⁾.

Kabızlık; psikososyal faktörler ve diyet

Kabızlık çocukluk çağında özellikle anne sütünden ayırma döneminde, tuvalet eğitimi ve okul çocukluğunun başlangıç döneminde artış göstermek-

tedir. Psikososyal problemler ile kabızlık arasında açık bir ilişki vardır. Rektumda birikim olmadan dışkı kaçırma (soiling) psikolojik sorunlarla birlikte olabilir^(8,11). Çoğunlukla çocuklarda kabızlık istemli veya unutarak dışkı tutmayla oluşmaktadır. Dışkı sertleşince daha zor ve daha az sıklıkla atılır. Sertleşen dışkı anal iritasyon ve anal fissür gelişimine, bunun sonucunda da dışkılama sırasında ağrıya neden olur. Eğer akut dönemde tedavi uygun bir şekilde yapılmazsa çocuk ağrıdan dolayı dışkı tutmaya devam eder, dışkılamadan kaçmak için gluteal kaslarını ve vücudunu gerer (dışkı tutma davranış modeli). Zamanla rektumda duyarsızlaşma gelişir. Rektumda biriken dışkı sonucu internal anal sfinkter gevşer, eksternal anal sfinkter uzun süre fonksiyonunu yerine getiremediği için cıvık dışkı sert dışkının etrafından iç çamaşıra sızar. Bu durumdaki hastaya yanlış olarak enkoprezis tanısı konabilir⁽³¹⁾.

Aşırı kilo ve obezitenin kabızlıkta risk faktörü olduğunu belirten yayınlar vardır. Düşük lifli beslenme, meyve ve sebzenin az tüketilmesi, kalabalık toplum, stresli yaşam ve depresyonun etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir^(25,26,32).

Sonuç olarak intestinal motilitenin düzenlenmesinde, intestinal sinir sistemindeki geniş nöron ağı, otonomik yapı, endokrin ve ekzokrin fonksiyonların içinde olduğu genetik ve çevresel birçok faktör yer almaktadır. Özellikle çocukluk yaş grubunda, histopatolojik yöntemler için örneklemenin girişimsel işlem gerektirmesi ve motilite çalışmalarının uygulama zorluğu nedeniyle etiyolojiye yönelik araştırmalarda zorluk yaşanmaktadır. Bu faktörlerin kabızlık patogeneziinde ne derece etkili olduğu gelecekte yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilecek ve şu an fonksiyonel kabızlık ile izlenmekte olan birçok olguda altta yatan organik neden ortaya çıkarılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Blaucke V, Di Lorenzo C, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:273-275. <http://dx.doi.org/10.1097/01.MPG.0000158071.24327.88>

PMid:15735478

2. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-537. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063> PMid:16678566
3. İnan M, Aydiner CY, Tokuç B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health* 2007;43:700-706. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x> PMid:17640287
4. Catto-Smith AG. Constipation and toileting issues in children. *Med J Aust* 2005;182:242-246. PMid:15748137
5. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-1526. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.065> PMid:16678565
6. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. *BMJ* 2006;333:1051-1055. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39007.760174.47> PMid:17110723 PMCID:1647395
7. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-2409. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x> PMid:17032205
8. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:43-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.001> PMid:21382578
9. Kasırğa E. Kronik konstipasyon ve beslenme. *Güncel Pediatri* 2007;5:113-118.
10. Tobias N, Mason D, Marlene L, Stoops M, Ferguson D. Management principles of organic causes of childhood constipation. *J Pediatr Health Care* 2008;22:12-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2007.01.001> PMid:18174085
11. Knowles CH, Scott SM, Lunniss PJ. Slow transit constipation: a disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci* 2001;46:389-401. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005665218647> PMid:11281190
12. Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:33-40. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.012>
13. Aydın S, Dönder E, Akın OK, Şahpaz F, Kendir Y, Alnema MM. Fat-free milk as a therapeutic approach for constipation and the effect on serum motilin and ghrelin levels. *Nutrition* 2010;26:981-985. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.023> PMid:20303236
14. Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discov Today* 2008;13:234-239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2007.10.024> PMid:18342799
15. Altaf MA, Sood MR. The nervous system and gastrointestinal function. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:87-95. <http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.15> PMid:18646012
16. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3239-3248. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3239> PMid:20614479 PMCID:2900715
17. Southwell BR, King SK, Hutson JM. Chronic constipation in children: organic disorders are a major cause. *J Paediatr Child Health* 2005;41:1-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00527.x> PMid:15670216
18. Wood JD. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:149-158. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f56125> PMid:18301264
19. Rolle U, Piaseczna-Piotrowska A, Puri P. Interstitial cells of Cajal in the normal gut and in intestinal motility disorders of childhood. *Pediatr Surg Int* 2007;23:1139-1152. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-007-2022-7> PMid:17968564
20. Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum* 2007;50:376-388. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-006-0763-3> PMid:17195902
21. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:35-39. PMid:10499460
22. King SK, Southwell BR, Hutson JM. An association of multiple endocrine neoplasia 2B, a RET mutation; constipation; and low substance P-nerve fiber density in colonic circular muscle. *J Pediatr Surg* 2006;41:437-442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.023> PMid:16481266
23. Azpiroz F. Gastrointestinal perception: pathophysiological implications. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:229-239. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00324.x> PMid:12061907
24. Ravelli AM. Constipation. In Stefano Guandalini (ed). *Essential pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*. New York, McGraw-Hill 2005, p.69-76.
25. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010> PMid:21382575
26. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1790-1796. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x> PMid:12907334
27. Lee WT, Ip KS, Chan JS, Lui NW, Young BW. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to underconsumption of plant foods: a community-based study. *J Paediatr Child Health* 2008;44:170-175. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01212.x> PMid:17854410
28. Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. Childhood constipation; an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:73-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.005> PMid:21382580

29. Andran F, Day S, Mete E. Cows milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health* 2003;39:329-331.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00152.x>
30. Carroccio A, Scalici S, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:33-42.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520410009401>
PMid:15841712
31. Joseph MC, Joseph FF. Hypomotility disorders. Idiopathic constipation. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (Eds). *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Ontario, BC Decker; 2004, p.1000-1012.
32. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:220-225.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.all.0000225164.06016.5d>
PMid:16670518