

# Çocuklarda Eser Elementler ve Kronik Kabızlık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi-Vaka Kontrol Çalışması

## Evaluation of the Relationship Between Trace Elements and Chronic Constipation in Children-Case Control Study

<sup>1b</sup> Melike ARSLAN<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Necati BALAMTEKİN<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Hesna GÜL<sup>b</sup>, <sup>1b</sup> Meral ÖREN<sup>c</sup>, <sup>1b</sup> Emel ÇAĞLAR<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>c</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Gastroenteroloji BD, Ankara, Türkiye

<sup>d</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

**ÖZET Amaç:** Kronik kabızlık çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir ve çocuklardaki kabızlık vakalarının %95'i fonksiyoneldir. Bağırsak ekosistemindeki bozulmanın kabızlık ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr) ve selenyum (Se) önemli eser elementlerdir, vücuttaki tüm sistemlerin normal işleyişinde önemli rol oynarlar ve bağırsak ekosistemi için çok önemlidirler. Bu çalışmanın amacı, çocuklarda kronik kabızlıkta eser elementlerin rolünü araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, Ocak-Ekim 2020 tarihleri arasında çocuk gastroenteroloji polikliniğinde Roma IV kriterlerine göre kronik kabızlık tanısı alan pediatrik hastalarda gerçekleştirildi. Kronik kabızlığı olan hastaların serum bakır, çinko, krom ve selenyum konsantrasyonları ölçüldü. **Bulgular:** Çalışma grubu kronik kabızlığı olan 61 (%59 kız, %41 erkek; yaş: 6,9±4,7 yıl) çocuk; kontrol grubu 30 (%60 kız, %40 erkek; yaş: 7,0±3,3 yıl) sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Eser element düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm analizler için p>0,05). Cu seviyeleri ile yaş arasında zayıf, negatif bir ilişki bulundu (r=-0,266, p=0,038). Se ile konstipasyon süresi arasında zayıf, pozitif bir ilişki bulundu (r=0,324, p=0,011). Cinsiyete göre eser element düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmadı (tüm analizler için p>0,05). Hastaların %23'ünde, kontrol grubunun %26,7'sinde malnütrisyon (hafif) saptandı (p=0,34). Hasta grubu içinde malnütrisyonu olan hastalarda, Se seviyesinin normal kiloda olanlara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,037). Hasta grubunda Zn ile ağırlık ve boy z skorları arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı (r=-0,260, p=0,043, r=-0,317, p=0,013). **Sonuç:** Eser elementler, özellikle selenyum, çocuklarda kronik konstipasyon ve konstipasyon süresi ile ilişkili olabilir. Çocuklarda eser elementler ve kabızlık arasındaki ilişkiyi anlamak için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ABSTRACT Objective:** Chronic constipation is one of the most common diseases in childhood and 95% of constipation cases in children are functional. It has been shown that disruption in the intestinal ecosystem is closely related to constipation. Copper (Cu), zinc (Zn), chromium (Cr) and selenium (Se) are important trace elements, they play an important role in the normal functioning of all systems in the body and are very important for the intestinal ecosystem. The aim of this study is to investigate the role of trace elements in chronic constipation in children. **Material and Methods:** This study was carried out in pediatric patients diagnosed with chronic constipation according to Rome IV criteria in the pediatric gastroenterology outpatient clinic between January and October 2020. Serum copper, zinc, chromium and selenium concentrations of patients with chronic constipation were measured. **Results:** The study group consisted of 61 children with chronic constipation (59% girls, 41% boys; age: 6.9±4.7 years); the control group consisted of 30 healthy children (60% girls, 40% boys; age: 7.0±3.3 years). There was not any significant differences between the groups according to trace element levels (for all analysis, p>0.05). A weak, negative correlation was found between Cu levels and age (r=-0.266, p=0.038). A weak, positive correlation was found between Se and duration of constipation (r=0.324, p=0.011). No significant differences were found between trace element levels by gender (for all analyses, p>0.05). Malnutrition (mild) was detected in 23% of the patients and 26.7% of the control group (p=0.34). In patients with malnutrition in the patient group, Se level was found to be significantly higher than those with normal weight (p=0.037). There was a weak negative correlation between Zn and weight and height z scores in the patient group (r=-0.260, p=0.043, r=-0.317, p=0.013). **Conclusion:** Trace elements, especially Selenium, may be associated with chronic constipation and duration of constipation in children. More comprehensive prospective studies are needed to understand the relationship between trace elements and constipation in children.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik konstipasyon; eser element; çocuk

**Keywords:** Chronic constipation; trace element; child

**Correspondence:** Melike ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** melikearslan190@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 26 Apr 2023

**Received in revised form:** 10 Jun 2023

**Accepted:** 19 Jul 2023

**Available online:** 20 Jul 2023

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kronik kabızlık çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir ve çocuk polikliniklerine başvuran hastaların %3'ünü, çocuk gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastaların ise %25'ini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Hastalığın etiopatogenezinde fonksiyonel ve organik nedenler rol oynamaktadır. Fonksiyonel kabızlık tüm olguların yaklaşık %95'ini oluşturur, tanısı Roma IV kriterlerine göre konur ve herhangi bir biyokimyasal veya anatomik neden olmaksızın zor, az sıklıkta veya tam olmayan dışkılama olarak ifade edilir.<sup>2</sup> Kronik kabızlığa neden olabilecek birçok organik patoloji vardır, bu nedenle fonksiyonel kabızlık teşhisi konulmadan önce bu nedenlerin dışlanması çok önemlidir. Organik kabızlık nedenleri arasında, kolon ve rektum anomalileri, omurilik anomalileri, nöropatik bağırsak hastalıkları, sistemik hastalıklar (hipotiroidizm, hipokalemi, hiperkalsemi, diabetes mellitus, panhipopitüitarizm, serebral palsi, skleroderma, amiloidoz, miyotonik distrofiler, bağ dokusu hastalıkları, progresif sistemik skleroz), anormal karın kası gelişimi (Prune Belly sendromu, gastroşizis), ilaçlar (opiatlar, antikolinerjikler, antiasitler, antihipertansifler, psikotropolar, diüretikler), kistik fibrozis, çölyak hastalığı ve ağır metal toksisitesi bulunur.<sup>3</sup>

Bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr) ve selenyum (Se) önemli eser elementlerdir ve vücuttaki tüm sistemlerin dengesi ve normal işleyişindeki yaşamsal rolleri iyi bilinmektedir.<sup>4</sup> Gastrointestinal sistemde eser elementlerin birçok işlevinin yanı sıra sağlıklı bir bağırsak ekosistemi için de oldukça önemli oldukları anlaşılmıştır.<sup>5</sup> Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar erişkin ve çocuklarda bağırsak florasındaki bozuklukların fonksiyonel kabızlığın nedeni olabileceğine dair ciddi kanıtlar sunmaktadır.<sup>6,7</sup> Bu açıdan bakıldığında eser elementlerin kronik kabızlıktaki rolünün detaylı olarak araştırılması gerektiği açıktır. Erişkinlerde bu konuda az sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar kesin bir ilişki göstermemiştir.<sup>8</sup> Literatürde eser elementlerin çocuklarda kronik kabızlıktaki rolünü araştıran bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, çocuklarda eser elementler ve kronik kabızlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde Ocak-Ekim 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya Roma IV kriterlerine göre kronik fonksiyonel kabızlık tanısı alan hastalar dâhil edildi.<sup>2</sup> Tüm hastalarda organik kabızlığa neden olabilecek faktörler dışlandı ve ardından çalışmaya dâhil edildi. Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel kronik konstipasyon tanısı alan 61 hasta çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edildi. Bir yaşından küçük çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki çocukların serum eser element düzeyleri ölçüldü. Serum bakır ve çinko konsantrasyonları, hava-asetilen alevi kullanan alevli atomik absorpsiyon spektrometresi ile ölçüldü (Thermo Scientific ICE 3000 Serisi, ABD). Serum krom ve selenyum konsantrasyonu, ELC kuvvetleri ve modifiye edici olarak 500 ppm Paladyum kullanılarak grafit fırın atomik absorpsiyon spektrometresi ile ölçüldü (Thermo Scientific ICE 3000 Serisi, ABD). Thermo Scientific "SOLAAR" yazılımında bakır, çinko, krom ve selenyumun önceden ayarlanmış spektrometre parametreleri, numuneleri ölçmek için kullanıldı. Her ölçüm iki kez gerçekleştirildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 4 Eylül 2020 tarih ve 2020-356 karar numarası ile onay alınmıştır. Hastaların ailesinden çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows sürüm 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2011) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk "Shapiro-Wilk" testi ile incelendi. Normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı "bağımsız örneklem t" testi ile normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki med-

yan farkı ise “Mann-Whitney U” testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “ki-kare” koşulu sağlandığı durumlarda “ki-kare” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s exact-test” istatistiği kullanılarak gerçekleştirildi. İki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi normal dağılım uygunluğuna göre “Pearson” veya “Spearman” testi ile incelendi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada bir vaka kontrol tasarımı kullandık ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş iki grup çocuğu dâhil ettik. Çalışma popülasyonu, kronik kabızlığı olan 61 (%59 kız, %41 erkek; yaş: 6,9±4,7 yıl) çocuk ve 30 (%60 kız, %40 erkek; yaş: 7,0±3,3 yıl) sağlıklı çocuktan oluşan bir kontrol grubu idi. Grupların Cu, Zn, Cr, Se seviyeleri Tablo 1’de verilmiştir. Sonuçlara göre eser element düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tüm analizler için p>0,05).

Yaş, beden kitle indeksi (BKİ) z skoru, konstipasyon süresi ve haftalık defekasyon sayısının eser

**TABLO 1:** Hasta ve kontrol grubunda eser element seviyeleri ile ağırlık, boy ve beden kitle indeksi z skorlarının karşılaştırılması.

	Hasta grubu n=61	Kontrol grubu n=30	p değeri
Cu	94,21±19,19	92,67±17,17	0,709 <sup>§</sup>
Zn	90,77±15,78	93,03±14,49	0,511 <sup>†</sup>
Cr	0,15±0,13	0,13±0,01	0,790 <sup>§</sup>
Se	60,44±9,58	58,57±3,84	0,746 <sup>§</sup>
Ağırlık z skoru	-0,60±0,79	-0,68±1,11	0,708 <sup>†</sup>
Boy z skoru	-0,43±1,07	-0,91±1,05	<b>0,047<sup>†</sup></b>
BKİ z skoru	-0,41±0,72	-0,26±0,90	0,374 <sup>†</sup>

Değerler, ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur; <sup>†</sup>Bağımsız örneklem t-test; <sup>§</sup>Mann-Whitney U test; Cu: Bakır; Zn: Çinko; Cr: Krom; Se: Selenyum.

element seviyeleri ile nasıl ilişkili olduğunu korelasyon analizleri ile inceledik. Cu seviyeleri ile yaş arasında zayıf, negatif bir ilişki bulundu (r=-0,266, p=0,038). Se ile konstipasyon süresi arasında zayıf, pozitif bir ilişki bulundu (r=0,324, p=0,011). Ayrıntıları Tablo 2 ve Şekil 1’de görebilirsiniz.

Cinsiyete göre eser element düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmadı (tüm analizler için p>0,05) (Tablo 3). Hasta ve kontrol gruplarının ağırlık, boy ve BKİ z skorlarının dağılımına bakıldığında; yalnızca boy z skoru için gruplar arasında anlamlı fark bulundu (ağırlık z skoru p=0,708, boy z skoru p=0,047, BKİ z skoru p=0,374). Hasta grubunun boy z skor ortalaması, kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1). Hastaların %23’ünde, kontrol grubunun %26,7’sinde malnütrisyon (hafif) saptandı (p=0,34). Hasta grubu içinde malnütrisyonu olan hastalarda Se seviyesinin (61,07±2,52), normal kiloda olanlara göre (60,52±10,81) anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,037). Hasta grubunda eser element seviyeleri ile ağırlık, boy, BKİ z skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında, Zn ile ağırlık ve boy z skorları arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı (r=-0,260, p=0,043, r=-0,317, p=0,013) (Tablo 4).

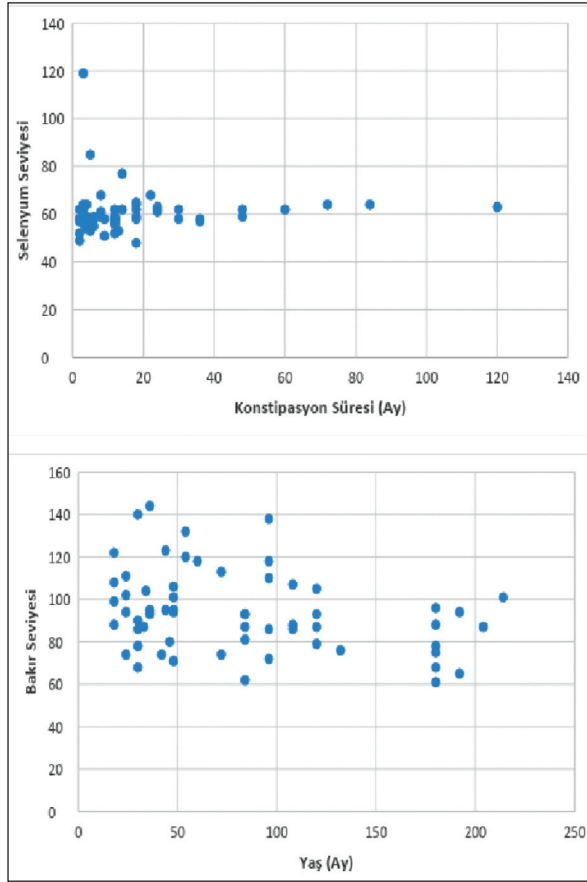
## TARTIŞMA

Kronik kabızlık, eser elementlerin eksikliği veya toksitesine bağlı olarak gelişen gastrointestinal sistem disfonksiyonunun bir belirtisi olabilir. Eser element eksikliği ayrıca kronik kabızlığa bağlı iştah kaybı, beslenme davranış bozuklukları ve yetersiz beslenmenin bir sonucu olabilir. Aynı zamanda eser element dengesizliğinin bağırsak florasında disbiyozis nedeniyle olduğu hayvan çalışmalarında kanıtlanmıştır. Disbiyozisin kabızlık için bir risk faktörü olduğu dü-

**TABLO 2:** Eser element seviyeleri ve parametreler arasındaki ilişki (hasta grubu).

	Yaş	Beden kitle indeksi z skoru	Konstipasyon süresi	Haftalık defekasyon sayısı
Cu	-0,266 (0,038)	0,028 (0,833)*	-0,200 (0,122)	0,001 (0,995)
Zn	0,044 (0,736)	-0,004 (0,974)*	-0,187 (0,150)	0,114 (0,380)
Cr	0,166 (0,202)	-0,027 (0,835)	-0,170 (0,190)	0,167 (0,200)
Se	0,042 (0,751)	-0,051 (0,697)	<b>0,324 (0,011)</b>	0,191 (0,141)

Değerler, korelasyon katsayısı (p değeri) olarak sunulmuştur; \*İşareti olan hücreler için Pearson korelasyon testi, diğer hücreler için ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır; Cu: Bakır; Zn: Çinko; Cr: Krom; Se: Selenyum.



ŞEKİL 1: Bakır, selenyum ile yaş ve konstipasyon süresi arasındaki ilişki (hasta grubu).

şünlüdüğünde, bu patofizyolojik mekanizmanın eser elementler ve kabızlık arasındaki ilişkide önemli bir bağlantı olabileceği akıld tutulmalıdır.

Normal bakır dengesi, intestinal sistem sağlığı ve bütünlüğü için gereklidir.<sup>9</sup> Literatürde erişkinlerde veya çocuklarda bakır düzeyleri ile kabızlık ve intestinal motilite arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran bir çalışma yoktur. Bakırın büyük çoğunluğu duodenumda verimli bir şekilde emilir. Bağırsak epitel hücreleri bu nedenle, gıdalarla değişken miktarlarda bakıra maruz kalır. Bakırın çeşitli sitotoksik etkiler sergileyebilen reaktif oksijen türlerinin üretilmesine yol açarak, intestinal “tight junction” bütünlüğünü bozduğu ve geçirgenliği değiştirdiği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Carson ve ark., bir kadın hastada bakır bazlı intrauterin kontrasepsiyon cihazının uterusu perfora ederek apendiks lümenine geçtiğini bildirmişlerdir. Bu olguda majör semptomların bulantı, kusma, iştahsızlık ve kabızlık olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Son yıllarda

yapılan bazı araştırmalar bakır dengesindeki bozuklukların aynı zamanda bağırsak florasını değiştirerek bağırsak sağlığı ve fonksiyonlarını etkilediğini belgelemiştir.<sup>5,12-14</sup> Dai ve ark. erken yaşamda bakır maruziyetinin disbiyoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>15</sup> Disbiyozun kabızlık etiolojisindeki önemli rolü göz önüne alındığında, kabızlığın bakır dengesi bozukluklarında önemli bir semptom olarak ortaya çıkabileceği düşünülebilir. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmasa da kronik kabızlığı olan çocuklarda Cu düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Cu seviyesinin artmasının disbiyoz ve intestinal permeabilitede değişikliklere neden olarak kabızlığa neden olabileceğini düşünüyoruz.

Çinko, vücutta çok sayıda yapısal, katalitik ve biyokimyasal fonksiyondan sorumlu olan temel bir eser elementtir. Yetersiz diyet alımı, takviye olmaksızın uzun süreli parenteral beslenme ve malabsorpsiyon gibi nedenler nedeniyle eksiklikler meydana gelebilir. Çinkonun, özellikle ağızdan alındığında nispeten toksik olmadığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Literatürde çinko toksisitesine bağlı kabızlığı bildiren bir çalışma yoktur. Öte yandan, gastrointestinal sistem homeostazı için şüphesiz çok önemli bir eser element olan çinko eksikliğinin bağırsak epitel disfonksiyonuna ve

TABLO 3: Cinsiyete göre eser element düzeylerinin karşılaştırılması.

	Cu	Zn	Cr	Se
Kız	93,36±19,23	90,75±16,4	0,17±0,17	60,83±11,91
Erkek	95,44±19,46	90,80±15,06	0,12±0,01	59,88±4,64
p değeri	0,681 <sup>1</sup>	0,990 <sup>2</sup>	0,952 <sup>3</sup>	0,247 <sup>3</sup>

Değerler, ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur; <sup>1</sup>Bağımsız örneklem t-testi;

<sup>2</sup>Mann-Whitney U testi; Cu: Bakır; Zn: Çinko; Cr: Krom; Se: Selenyum.

TABLO 4: Eser element seviyeleri ve ağırlık, boy, BKİ z skorları arasındaki ilişki (hasta grubu).

Eser elementler	Ağırlık z skoru	Boy z skoru	BKİ z skoru
Cu	-0,140 (0,283)*	-0,213 (0,100)	0,028 (0,833)*
Zn	<b>-0,260 (0,043)*</b>	<b>-0,317 (0,013)*</b>	-0,004 (0,974)*
Cr	0,071 (0,587)	0,091 (0,487)	-0,027 (0,835)
Se	-0,043 (0,740)	-0,018 (0,892)	-0,051 (0,697)

Değerler, korelasyon katsayısı (p değeri) olarak sunulmuştur; \*İşareti olan hücreler için Pearson korelasyon testi, diğer hücreler için ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır; BKİ: Beden kitle indeksi; Cu: Bakır; Zn: Çinko; Cr: Krom; Se: Selenyum.

ishale neden olduğu iyi bilinmektedir.<sup>17</sup> Çinko tedavisinin ishal sırasında  $\beta$  adrenerjik reseptör ve L tipi  $Ca^{2+}$  kanalını aktive ederek, dışkı çıkış sıklığını ve bağırsak hareketliliğini azalttığı kanıtlanmıştır.<sup>18</sup> Çinko replasman tedavisinin pek çok gastrointestinal hastalığın iyileşmesinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Çinko ve mikrobiyota ilişkisi incelendiğinde, çinkonun bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir.<sup>19</sup> Reed ve ark., tavuklarda kronik çinko eksikliğinde çekum mikrobiyotasının değiştiğini bildirmiştir.<sup>20</sup> Çinko aynı zamanda hücre farklılaşmasını uyararak ve “tight junction proteini zonula okcludensin” ekspresyonunu artırarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir.<sup>21</sup> Sonuçlarımız, kronik konstipasyonu olan pediatrik hastalar ile kontrol grubu arasında çinko düzeylerinde fark olmadığını, ayrıca konstipasyon süresi ile Zn düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Yüksek dozda ağızdan alınan kromun toksisitesi, gastrointestinal sistemden emilen miktarın az olması ve detoksifikasyon işlemlerinin etkinliği nedeniyle düşüktür.<sup>22,23</sup> İnsanlarda krom toksisitesinin gastrointestinal sistem üzerine etkisine ilişkin literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak *Bufo gargarizans* iribaşlarında yapılan bir çalışmada yüksek doz krom maruziyetinin ince bağırsak histolojisi ve mikrobiyota üzerinde toksik etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>24</sup> Cr eksikliği noktasına baktığımızda, çalışmalar Cr'nin insülinin etkinliğinde ve glukoz dengesinin sağlanmasında rol oynadığını bildirmektedir. Cr eksikliğinin Tip-2 diyabet ile ilişkili olabileceği, Cr replasmanının insülin direncini iyileştirdiği ve hiperlipidemiyi azalttığı bildirilmiştir.<sup>25,26</sup> Tip-2 diyabetli hastalarda konstipasyon sıklığı daha fazladır.<sup>27</sup> Obezite ve Tip 2 diyabetli hayvan modellerinde, sıkı bağlantı proteinlerinin bozulması nedeniyle bağırsak geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Cr eksikliğinin kabızlık ile ilişkisi doğrudan veya dolaylı olarak düşünülebilir. Literatürde Cr düzeyleri ile intestinal motilite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında Cr düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Selenyum, vücutta antioksidan savunma ve antiinflamatuvar etkiler gibi birçok hayati fonksiyonda

rol oynar. Önceki yıllarda selenyumun gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar özel durumlarda selenyum takviyesinin gastrointestinal sistem üzerinde iyileştirici ve koruyucu rolünü ortaya koymaktadır.<sup>29,30</sup> Wang ve ark., diyetle alınan selenyum miktarı ile kronik kabızlık arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdi.<sup>8</sup> Guzel ve ark., ketojenik diyet alan ilaca dirençli epilepsi hastalarında en sık görülen komplikasyonlar arasında selenyum eksikliği ve konstipasyon olduğunu bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Selenyum yüksek dozlarda kullanıldığında, Tip 2 diabetes mellitus ve maligniteye bağlı ölüm oranlarının artması gibi çeşitli sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Ancak toksisite kliniğinde gastrointestinal sistem bulgularının öne çıktığını gösteren veri yoktur.<sup>32</sup> Önceki çalışmalar, Se'nin bağırsak mikrobiyotasını düzenlediğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda, kronik Se eksikliğinin bağırsak florasının bileşiminde değişikliklere yol açarak kronik ishale neden olabileceği bulunmuştur.<sup>33</sup> Ayrıca Se eksikliğinin hayvan çalışmalarında, bağırsakta oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtları indüklediği ve bağırsak geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Se'nin, *Trypanosoma cruzi* enfeksiyonunun neden olduğu bağırsak değişikliği üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bir hayvan çalışmasında, selenyumun kronik fazda bağırsak lümen çapını azaltabildiği ve intestinal motiliteyi artırabildiği gösterilmiştir.<sup>35</sup> Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmasa da literatürdeki sonuçların aksine kronik kabızlığı olan çocuklarda Se düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca yüksek Se düzeyi ile kabızlık süresinin uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Se'nin hem bağırsak mikrobiyotasını hem de intestinal motiliteyi düzenlediği gösterilmiş ancak hangi dozlarda hangi etkinliğinin baskın olduğu daha önce çalışılmamıştır. Ayrıca sonuçlarımızda görüldüğü üzere Se eksikliği gibi fazlalığının da gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz sonuçlarının olduğu aşikârdır, Se'nin doz bağımlı bağırsak etkilerinin araştırılacağı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, fonksiyonel kronik kabızlığı olan çocuklarda eser element seviyeleri ile eş zamanlı mikrobiyota incelemesinin olmamasıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız yüksek Se düzeylerinin çocuklarda kronik kabızlık ve kabızlık süresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Cu, Zn ve Cr seviyeleri ile kabızlık ve kabızlık süresinin uzunluğu arasında bir ilişki bulamadık. Eser elementler ve kabızlık arasındaki ilişkiyi anlamak için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Tasarım:** Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Denetleme/Danışmanlık:** Necati Balamtekin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Melike Arslan, Meral Ören, Hesna Gül; **Analiz ve/veya Yorum:** Hesna Gül, Emel Çağlar; **Kaynak Taraması:** Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Malakalenin Yazımı:** Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Eleştirel İnceleme:** Emel Çağlar, Hesna Gül, Necati Balamtekin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Meral Ören; **Malzemeler:** Meral Ören, Melike Arslan.

## KAYNAKLAR

- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):3-18. [Crossref] [PubMed]
- Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):193-201. [PubMed]
- Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zemrani B, Bines JE. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(2):110-7. [Crossref] [PubMed]
- Cheng S, Mao H, Ruan Y, Wu C, Xu Z, Hu G, et al. Copper changes intestinal microbiota of the cecum and rectum in female mice by 16S rRNA gene sequencing. *Biol Trace Elem Res.* 2020;193(2):445-55. [Crossref] [PubMed]
- Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):256-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: a review and update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang C, Zhang L, Li L. Association between selenium intake with chronic constipation and chronic diarrhea in adults: findings from the national health and nutrition examination survey. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(9):3205-12. [Crossref] [PubMed]
- Song M, Li X, Zhang X, Shi H, Vos MB, Wei X, et al. Dietary copper-fructose interactions alter gut microbial activity in male rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;314(1):G119-G130. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ferruzza S, Sambuy Y, Rotilio G, Ciriolo MR, Scarino ML. The effect of copper on tight junctional permeability in a human intestinal cell line (Caco-2). *Adv Exp Med Biol.* 1999;448:215-22. [Crossref] [PubMed]
- Carson SA, Gattin A, Mazur M. Appendiceal perforation by Copper-7 intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(5):586-7. [Crossref] [PubMed]
- Tokarnia CH, Döbereiner J, Peixoto PV, Moraes SS. Outbreak of copper poisoning in cattle fed poultry litter. *Vet Hum Toxicol.* 2000;42(2):92-5. [PubMed]
- Klevay LM. Copper deficiency can change the microbiome of swine. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(1):E183. [Crossref] [PubMed]
- Russo AJ. Decreased plasma myeloperoxidase associated with probiotic therapy in autistic children. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015;9:13-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dai J, Yang X, Yuan Y, Jia Y, Liu G, Lin N, et al. Toxicity, gut microbiota and metabolome effects after copper exposure during early life in SD rats. *Toxicology.* 2020;433-434:152395. [Crossref] [PubMed]
- Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):579-84. [Crossref] [PubMed]
- Ohashi W, Hara T, Takagishi T, Hase K, Fukada T. Maintenance of intestinal epithelial homeostasis by zinc transporters. *Dig Dis Sci.* 2019;64(9):2404-15. [Crossref] [PubMed]
- Adeniyi OS, Akomolafe RO, Ojabo CO, Eru EU, Olalaye SB. Effect of zinc treatment on intestinal motility in experimentally induced diarrhea in rats. *Niger J Physiol Sci.* 2014;29(1):11-5. [PubMed]
- Xiang R, Tang Q, Chen XQ, Li MY, Yang MX, Yun X, et al. Effects of zinc combined with probiotics on antibiotic-associated diarrhea secondary to childhood pneumonia. *J Trop Pediatr.* 2019;65(5):421-6. [Crossref] [PubMed]
- Reed S, Neuman H, Moscovich S, Glahn RP, Koren O, Tako E. Chronic zinc deficiency alters chick gut microbiota composition and function. *Nutrients.* 2015;7(12):9768-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shao Y, Wolf PG, Guo S, Guo Y, Gaskins HR, Zhang B. Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem.* 2017;43:18-26. [Crossref] [PubMed]

22. De Flora S, Ilcheva M, Balansky RM. Oral chromium(VI) does not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult mice and of transplantally exposed fetuses. *Mutat Res.* 2006;610(1-2):38-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Starich GH, Blincoe C. Dietary chromium - forms and availabilities. *Sci Total Environ.* 1983;28:443-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Yao Q, Yang H, Wang X, Wang H. Effects of hexavalent chromium on intestinal histology and microbiota in *Bufo gargarizans* tadpoles. *Chemosphere.* 2019;216:313-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Ducros V. Chromium metabolism. A literature review. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:65-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Racek J. Chrom jako biogenní prvek [Chromium as an essential element]. *Cas Lek Cesk.* 2003;142(6):335-9. Czech. [[PubMed](#)]
27. Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(8):670-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(5):559-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD010223. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Senkal M, Haaker R, Deska T, Hummel T, Steinfurt C, Zumtobel V, et al. Early enteral gut feeding with conditionally indispensable pharmacutrients is metabolically safe and is well tolerated in postoperative cancer patients--a pilot study. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1193-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Guzel O, Uysal U, Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: a single center experience from Turkey. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(1):143-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Reid ME, Stratton MS, Lillico AJ, Fakih M, Natarajan R, Clark LC, et al. A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities. *J Trace Elem Med Biol.* 2004;18(1):69-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Wang F, Sun N, Zeng H, Gao Y, Zhang N, Zhang W. Selenium deficiency leads to inflammation, autophagy, endoplasmic reticulum stress, apoptosis and contraction abnormalities via affecting intestinal flora in intestinal smooth muscle of mice. *Front Immunol.* 2022;13:947655. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Yujiao H, Xinyu T, Xue F, Zhe L, Lin P, Guangliang S, et al. Selenium deficiency increased duodenal permeability and decreased expression of antimicrobial peptides by activating ROS/NF-κB signal pathway in chickens. *Biometals.* 2023;36(1):137-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. de Souza AP, Sieberg R, Li H, Cahill HR, Zhao D, Araújo-Jorge TC, et al. The role of selenium in intestinal motility and morphology in a murine model of *Typanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res.* 2010;106(6):1293-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]