

Fonksiyonel Konstipasyonu Olan Çocuklarda 0-2 Yaştaki Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Kesitsel Araştırma

Evaluation of Etiological Factors at Age 0-2 in Children with Functional Constipation: Cross-Sectional Study

^{ID} Nurgül BALDEMİR^a, ^{ID} Melike ARSLAN^b, ^{ID} Fırat ÖZKEÇECİ^b, ^{ID} Edibe Gözde BAŞARAN^b,
^{ID} Bülent ÜNAY^a, ^{ID} Necati BALAMTEKİN^b

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, fonksiyonel konstipasyonu olan çocuk hastalarda 0-2 yaşta etiyolojik faktörlerin belirlenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ekim 2016-Haziran 2021 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine konstipasyon şikayeti ile başvuran ve Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel konstipasyon tanısı alan, 0-18 yaş arası 530 hasta çalışmaya dâhil edildi ve bu hastaların 0-2 yaş dönemlerindeki etiolojik faktörler değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların, %52,6'sı kız idi. Hastaların %56,2'si ilk 24 ayda fonksiyonel konstipasyon tanısı almıştı ve %52,5'i sezaryen doğumdu. İlk 2 yaşta inek sütü alım oranı %52,3, ilk 6 ayda formül mama alan hasta oranı %45,7 idi. Hastaların %3,2'sinde de inek sütü protein alerjisi öyküsü mevcuttu. Tamamlayıcı beslenmeye 6. ayda başlanan hasta oranı %61,1 idi. İlk 2 yaşta; probiyotik kullanım oranı %26,2 idi. 0-2 yaş grubunda poliklinik başvuru sayısının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda probiyotik kullanım oranının anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). İlk 6 ay formül mama alanlarda konstipasyonun daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,014$). Tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanının ($p=0,13$) ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminin ($p=0,47$) fonksiyonel konstipasyon üzerine etkisi gözlemlenmedi. **Sonuç:** Fonksiyonel konstipasyonun her yaşta görülmesine karşın, 0-2 yaşta daha sık olduğu ve bu grupta poliklinik başvuru sayısının daha fazla olduğu görüldü. Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda probiyotik kullanım oranının anlamlı düşük olduğu görüldü ve ilk 6 ay formül mama alanlarda konstipasyonun daha sık görüldüğü saptandı. Tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanının ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminin fonksiyonel konstipasyon üzerine etkisi gözlemlenmedi.

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to determine the etiological factors at the age of 0-2 in pediatric patients with functional constipation. **Material and Methods:** Between October 2016 and June 2021, 530 patients aged 0-18 years, who applied to the Gülhane Training and Research Hospital, Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic with a complaint of constipation and were diagnosed with functional constipation according to the Rome IV criteria were included in the study and the etiological factors in the 0-2 years of age of these patients were evaluated. **Results:** 52.6% of the patients were girls. 56.2% of the patients were diagnosed in the first 24 months and 52.5% were cesarean delivery. The rate of cow's milk intake in the first 2 years was 52.3%, and the percentage of patients taking formula in the first 6 months was 45.7%. 3.2% of the patients had a history of cow's milk protein allergy. The percentage of patients who started complementary feeding at the 6th month was 61.1%. In the first 2 years; the probiotic use rate was 26.2%. It was observed that the number of outpatient clinic visits was higher in the 0-2 age group ($p<0.001$). It was observed that the rate of probiotic use was significantly lower in patients with functional constipation ($p<0.001$). Constipation was found to be more common in those who received formula for the first 6 months ($p=0.014$). The time of giving gluten-containing foods during the complementary feeding period ($p=0.13$) and the transition period to complementary feeding ($p=0.47$) had no effect on functional constipation. **Conclusion:** Although functional constipation is seen at all ages, it was seen to be more common in 0-2 years of age and the number of outpatient visits was higher in this group. It was observed that the rate of probiotic use was significantly lower in patients with functional constipation, and constipation was found to be more common in those who received formula for the first 6 months. No effect of the timing of giving gluten-containing foods during the complementary feeding period and the transition period to complementary feeding on functional constipation was observed.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel konstipasyon;
etiolojik faktörler; çocuk; 0-2 yaş

Keywords: Functional constipation;
etiological factors; child; 0-2 years

Correspondence: Melike ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye
E-mail: melikearslan190@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 20 Mar 2023

Received in revised form: 05 Oct 2023

Accepted: 30 Oct 2023

Available online: 14 Nov 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/>).

Konstipasyon, çocukluk çağında sık görülen gastrointestinal bozukluklardan biridir ve genel pediatri poliklinik başvurularının %3'ünü, çocuk gastroenteroloji poliklinik başvurularının %30'unu oluşturur.¹ Bir yaş ve üzeri sağlıklı çocuklarda, konstipasyon vakalarının %95'i fonksiyoneldir.²

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar; çocuklarda her yaşta görülebilen ve gastrointestinal sistemle ilgili olduğu düşünülen, ancak yapısal veya biyokimyasal anormallikler ile açıklanamayan bir dizi bozukluğu içerir. Bu fonksiyonel bozukluklar ile ilgili semptomların; ebeveynlerin ve hastaların yaşam kalitesi, okul devamsızlığı ve sağlık hizmeti kullanımını ile ilgili maliyetler üzerinde önemli bir etkisi vardır.³ Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan biri olan, fonksiyonel konstipasyon; 2016 yılında son olarak revize edilen semptom temelli Roma IV kriterlerine göre teşhis edilir.⁴ Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel konstipasyon; haftada 2'den az dışkılama, haftada en az bir kez fekal inkontinans (enkoprezis), dışkı tutma davranışı ve defekasyonda ağrı ya da zorlanma olması, tuvaleti tıkayacak düzeyde geniş çaplı dışkılama; fizik muayenede rektumda büyük fekal kitle varlığı kriterlerinden en az ikisinin olması olarak tanımlanmaktadır.⁴ Fonksiyonel konstipasyon, her yaşta görülebilse de; tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemi, tuvalet eğitiminin verildiği dönem (2-3 yaş) ve okula başlama döneminde sık olarak gözlenir.²

Uzun süreli takip çalışmaları, çocukluk çağında fonksiyonel konstipasyon tedavisi gören hastaların %25'inin ergenlik ve erişkinlik döneminde hâlâ konstipasyon semptomları yaşadığını göstermiştir.⁵ Literatürde, özellikle fonksiyonel konstipasyon gelişiminde rol alan 0-2 yaştaki etkili faktörleri inceleyen az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada, fonksiyonel konstipasyonu olan çocuk hastalarda, 0-2 yaştaki etiyolojik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine, Ekim 2016-Haziran 2021 tarihleri arasında konstipasyon şikâyeti ile başvuran ve fonksiyonel konstipasyon tanısı alan 0-18 yaş arasındaki

530 hasta ile gerçekleştirilmiştir. 46418926 sayılı, 20 Ocak 2022 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır ve çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma hastane tabanlı, tek merkezli, retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Ekim 2016-Haziran 2021 tarihleri arasında konstipasyon şikâyeti ile başvuran 0-18 yaş arası hastalar, hastane otomasyon sistemi ile "K59.0 ICD" kodu kullanılarak tespit edildi. Hastaların dosya kayıtları, hastane otomasyon sisteminden taranarak; hastaların medikal bilgileri ve iletişim bilgilerine erişildi. Hastane otomasyon sistemine kayıtlı iletişim numaraları aracılığıyla hastaların ebeveynleri ile yaklaşık 5 dk'lık telefon görüşmeleri gerçekleştirildi. Yenidogan dönemindeki hastalar, konstipasyon etiolojisinde yer alan organik nedenlerden herhangi biri tespit edilmiş olan hastalar, kronik hastalığı olanlar, düzenli ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda, 0-2 yaş dönemlerindeki konstipasyona yol açabilecek etiyolojik faktörler değerlendirildi. Bu amaçla; hastaların sosyodemografik özellikleri, cinsiyet, tanı yaşı, konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı, doğum haftası, doğum kilosuna, doğum şekli, 0-2 yaşta anne sütü alımı ve anne sütü alım süresi, inek sütü alımı, inek sütü protein alerjisi (İSPA) öyküsü, ilk 6 ay formül mama alımı, tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı, tamamlayıcı beslenmede verilen besin içeriği, tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanı, probiyotik kullanımı, oral demir preparatı kullanımı ve oral demir preparatı kullanım süresi, D vitamini kullanımı ve D vitamini kullanım süresi ile hastalara rotavirüs aşısı uygulanıp uygulanmadığı sorgulandı.

Konstipasyon şikâyeti ile tanı yaşına kadar olan sürede, hastaların poliklinik başvuru sayıları "<5, 5-10 ve >10" olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Doğum haftaları, "<37 hafta ve 37 haftanın altı (prematüre), 38-42 hafta (term) ve >42 hafta (postmatür)" olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Doğum şekli; sezaryen veya normal doğum olarak kaydedildi. Tamamlayıcı beslenmeye ilk hangi besin türü ile başladığı, ebeveynlerin verdikleri yanıtlara göre; "çorba, sebze püresi, meyve püresi, yoğurt ve yumurta" olmak üzere 5 gruba ayrılarak incelendi.

Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel konstipasyon; <4 yaş hastalarda, en az bir ay süresince haftada iki ya da daha az dışkılama, aşırı dışkı birikmesi öyküsü, ağrılı ve sert dışkılama, büyük çaplı dışkılama, rektumda büyük bir dışkı kütesinin bulunması kriterlerinden en az ikisinin bulunması olarak tanımlandı. >4 yaş tuvalet becerisini edinmiş hastalarda, haftada en az bir kere dışkı kaçırmaya öyküsü ve tuvaleti bile tıkaabilecek kadar geniş çaplı dışkılama öyküsü kriterleri de kullanıldı.⁴

Verilerin analizi, IBM SPSS 26.0 (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2019) paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İleri ikili analiz (“post hoc”) testlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların, %52,6’sı (n=279) kız idi. Hastaların %56,2’si (n=298) ilk 24 ayda, %43,8’i (n=232) ise 2 yaşından sonra tanı almıştı. Hastaların %77,7’sinin (n=412) doğum haftası term; %87,9’unun (n=466) doğum ağırlığı 2.500-4.000 g aralığında ve %52,5’i (n=278) sezaryen doğumdu. Hastaların %96,8’i (n=513) anne sütü almıştı ve ilk 2 yaşta inek sütü alım oranı %52,3 (n=277) idi. İlk 6 ayda formül mama alan hasta oranı %45,7 (n=242) idi. Hastaların %3,2’sinde (n=17) de inek sütü protein alerjisi öyküsü mevcuttu. Tamamlayıcı beslenmeye 6. ayda başlanan hasta oranı %61,1 (n=324), 6. aydan erken başlanan hasta oranı %20,9 (n=111), 6. aydan sonra başlanan hasta oranı ise %17,9 (n=95) idi. İlk 2 yaşta; probiyotik kullanım oranı %26,2 (n=139), oral demir preparatı kullanım oranı %78,9 (n=418), D vitamini kullanım oranı %87,5 (n=464), rotavirüs aşısı uygulanan hasta oranı %12,8 (n=68) idi (Tablo 1).

Hastaların tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı, ortalama 6±1 ay, tamamlayıcı beslenmede gluten içeren besinlerin ortalama verilme zamanı ise 8,7±2,5 ay idi. İlk 2 yaşta D vitamini kullanım süresi ortalama 10,6±6,4 ay, oral demir preparatı kullanım süresi ise ortalama 8,0±6,1 ay idi.

Konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı <5, 5-10, >10 olanlar arasında anne sütü alımı, D vitamini kullanımı, oral demir preparatı kullanımı, ilk 6 ayda formül mama kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,69, p=0,39, p=0,52, p=0,39). Konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı <5 olan hastaların; %79,4’ünün; poliklinik başvuru sayısı 5-10

TABLO 1: Hastalara ait demografik özellikler ve risk faktörleri.

Özellikler		n (%)
Cinsiyet	Erkek	251 (47,4)
	Kız	279 (52,6)
Konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı	<5	355 (67,0)
	5-10	86 (16,2)
	>10	89 (16,8)
Doğum haftası	<38	116 (21,9)
	38-42	412 (77,7)
	>42	2 (0,4)
Doğum kilosu (g)	<2.500	41 (7,7)
	2.500-4.000	466 (87,9)
	>4.000	23 (4,3)
Doğum şekli	Normal	252 (47,5)
	Sezaryen	278 (52,5)
Anne sütü alımı		513 (96,8)
Anne sütü alım süresi (ay)	1-6 ay	88 (16,6)
	7-12 ay	84 (15,8)
	13-24 ay	340 (64,2)
İnek sütü alımı		277 (52,3)
İnek sütü protein alerjisi öyküsü		17 (3,2)
İlk 6 ayda formül mama alımı		242 (45,7)
Tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı (ay)	<6. ay	111 (20,9)
	6. ay	324 (61,1)
	>6. ay	95 (17,9)
Tamamlayıcı beslenmede verilen besin içeriği	Çorba	157 (29,6)
	Meyve püresi	84 (15,8)
	Sebzeye püresi	62 (11,7)
	Yoğurt	192 (36,2)
	Yumurta	35 (6,6)
Probiyotik kullanımı		139 (26,2)
Oral demir preparatı kullanımı		418 (78,9)
D vitamini kullanımı		464 (87,5)
Rotavirüs aşısı		68 (12,8)

arasında olanların %59,3'ünün; poliklinik başvuru sayısı >10 olanların ise %65,2'sinin ilk 2 yaşta probiyotik kullanmadığı görülmüştür ($p<0,001$). Her üç grupta da probiyotik kullanmayanların oranı, probiyotik kullananlardan fazladır. Probiyotik kullanmakla poliklinik başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (Tablo 2). 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastaların D vitamini kullanım süresi ortalama $10,9\pm 6,3$ aydır. İki yaşından sonra tanı alan hastalarda ise D vitamini kullanım süresi ortalama $10,1\pm 6,5$ aydır. İki grup arasında D vitamini kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,04$) (Tablo 3). Fonksiyonel konstipasyonun her yaşta görülmesine karşın, 0-2 yaşta daha sık olduğu (%56,2) ve bu grupta poliklinik başvuru sayısının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda; 0-2 yaşta inek sütü alım oranının yüksek (%52,3), probiyotik kullanım oranının anlamlı düşük olduğu ($p<0,001$) görüldü. İlk 6 ay formül mama alanlarda konstipasyonun daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,014$). Tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanının ($p=0,13$) ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminin ($p=0,47$) fonksiyonel konstipasyon üzerine etkisi gözlemlenmedi. 0-2 yaşta fonksiyonel

konstipasyon tanısı alan hastalar ile 2 yaşından sonra tanı alan hastaların, bazı risk faktörleri yönünden karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Fonksiyonel konstipasyonun çocuklarda cinsiyet dağılımı ile ilgili yapılmış iki farklı çalışmada; Wu ve ark., kızlarda daha yüksek bir prevalans, Lewis ve ark. ise erkeklerde daha yüksek bir prevalans saptamıştır.^{6,7} Yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise cinsiyet prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.⁸ Çalışmamızda ise fonksiyonel konstipasyonu olan çocuklarda kız cinsiyet %52,6 oranında izlenmiştir.

Fonksiyonel konstipasyon, tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemi, tuvalet eğitiminin verildiği dönem (2-3 yaş) ve okula başlama döneminde sık görülmektedir.² Çalışmamızda hastaların %56,2'sinin ilk 24 ayda, %15,7'sinin ilk 12 ayda konstipasyon tanısı aldığı görülmüştür. Çalışmamız fonksiyonel konstipasyonun her yaşta görülmeyle beraber ilk 2 yaşta daha sık görüldüğünü göstermektedir. Fonksiyonel konstipasyonu olan çocuklarda çoğu zaman uzun süreli tedavi gereksinimi, relapsın sık gözlenmesi ve tanı yaşının 1 yaşından erken olmasının;

TABLO 2: Konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısına göre bazı risk faktörlerinin karşılaştırılması.

	Konstipasyon nedenli poliklinik başvuru sayısı						p değeri
	<5		5-10		>10		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Anne sütü kullanımı	342	(96,3)	84	(97,7)	87	(97,8)	0,699
D vitamini kullanımı	307	(86,5)	79	(91,9)	78	(87,6)	0,399
Oral demir preparatı kullanımı	275	(77,5)	70	(81,4)	73	(82,0)	0,527
İlk 6 ayda formül mama alımı	158	(44,5)	45	(52,3)	39	(43,8)	0,396
Probiyotik kullanımı	73	(20,6)	35	(40,7)	31	(34,8)	<0,001

TABLO 3: 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastalar ile 2 yaşından sonra tanı alan hastaların, bazı risk faktörleri yönünden ortalama değerleri.

	0-2 yaşta tanı alanlar	2 yaşından sonra tanı alanlar	p değeri
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	
Anne sütü alım süresi (ay)	$16,3\pm 7,9$	$17,6\pm 7,4$	0,060
Tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı (ay)	$6,0\pm 0,9$	$6,0\pm 1,0$	0,479
Tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanı (ay)	$8,9\pm 2,6$	$8,5\pm 2,4$	0,134
Oral demir preparatı kullanım süresi (ay)	$8,2\pm 6,0$	$7,6\pm 6,2$	0,159
D vitamini kullanım süresi (ay)	$10,9\pm 6,3$	$10,1\pm 6,5$	0,043

SS: Standart sapma.

TABLO 4: 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastalar ile 2 yaşından sonra tanı alan hastaların, bazı risk faktörleri yönünden karşılaştırılması.

		Tanı yaşı				p değeri
		0-2 yaş (n=298)		2 yaş üzeri (n=232)		
		n	%	n	%	
D vitamini kullanımı		272	91,3	192	82,8	0,003
Probiyotik kullanımı		105	35,2	34	14,7	<0,001
Konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı	<5	174	58,4	181	78,0	<0,001
	5-10	57	19,1*	29	12,5*	
	>10	67	22,5*	22	9,5*	
Doğum şekli	Normal	122	40,9	130	56,0	0,001
	Sezaryen	176	59,1	102	44,0	
Doğum haftası	<38	76	25,5*	40	17,2*	0,023*
	38-42	222	74,5*	190	81,9*	
	>43	0	0	2	0,9	
İnek sütü protein alerjisi		16	5,4	1	0,4	0,001
İlk 6 ay formül mama alımı		150	50,3	92	39,7	0,014

*: İstatiksel anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğu anlamına gelir.

semptomların uzun sürmesiyle ve kötü prognozla ile ilişkili olabileceği bilinmektedir.⁹ Uzun süreli takip çalışmaları, çocukluk çağında fonksiyonel konstipasyon tedavisi gören hastaların %25'inin ergenlik ve erişkinlik döneminde hâlâ konstipasyon semptomları yaşadığını göstermiştir.⁵

Wennerberg ve ark.nın, erken yaşam faktörleri ile erişkinlikte fonksiyonel bağırsak hastalıkları semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir çalışmada; düşük gebelik haftasının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde fonksiyonel bağırsak hastalıkları semptomları geliştirme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük doğum ağırlıklı ve gebelik yaşına göre küçük olmanın, bağırsak semptomlarının varlığı ile ilişkili olmadığı ancak bağırsak semptomlarının günlük yaşam üzerindeki olumsuz etkisi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda ise fonksiyonel konstipasyon, sıklıkla term ve normal doğum ağırlıklı bebeklerde görülmüştür.

Bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde doğum şekline bağlı olarak farklılıklar gözlemlendiği ve vajinal yolla doğan yenidoğanların mikrobiyotasının, annelerinin vajinal mikrobiyotası ile benzer özellik gösterirken, sezaryen ile doğan yenidoğanların mikrobiyotasının annenin cilt mikrobiyotası ile benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Sezaryen ile doğan bebeklerin mikrobiyota çeşitliliği düşüktür.¹¹ Mikrobiyotadaki bozulmaların konstipas-

yon, gastroözofageal reflü ve infantil kolik gibi fonksiyonel gastrointestinal bozukluklara neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹² Sezaryen ile doğan bebeklerde fonksiyonel konstipasyon görülme olasılığı daha fazladır.¹³ Nakamura ve ark.nın, 71.878 anne-bebeğin katıldığı, 3 yaşındaki Japon bebeklerde fonksiyonel konstipasyon prevalansı ile sezaryen doğum ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, sezaryenle doğan bebeklerde, vajinal yolla doğanlara kıyasla fonksiyonel konstipasyon prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³ Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda sezaryen ile doğan bebeklerde fonksiyonel konstipasyon daha sık saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı yaşına kadar, konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı 5'ten az olanlar; hastaların %67'sini oluşturmaktaydı ancak başvuru sayısı 5-10 arasında olanlar ve >10 olanlar da önemli bir yüzdeyi oluşturmaktadır. Bu da fonksiyonel konstipasyonun sık görülmesi nedeniyle ebeveynlerin ve hastaların yaşam kalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı ile ilgili maliyetler üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastalar içerisinde poliklinik başvuru sayısı 5-10 arasında olanlar ile >10 olanların sayısı ve oranı, 2 yaşından sonra tanı alanlardan daha fazladır. Bu da tanı yaşının 2 yaşından önce olmasının kötü prognozla veya kronisiteyle ilişkili olduğuna işaret edebilir.

Kieftede Jong ve ark., tamamlayıcı beslenme döneminde glutenin diyetten erken girişinin ve İSPA öyküsünün, fonksiyonel konstipasyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında, 6 aylıktan önce gluten verilen çocukların; 24 aylıkken anlamlı derecede daha yüksek fonksiyonel konstipasyon prevalansına sahip olduklarını göstermişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda tamamlayıcı beslenmede gluten içeren besinlerin ortalama verilme zamanı 8,7±2,5 ay olarak bulunmuştur ve 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastalara tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanı ile 2 yaşından sonra tanı alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu veri bize, glutenin diyetten girişinin fonksiyonel konstipasyon tanı yaşı üzerinde etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda tamamlayıcı beslenmeye erken başlanılmasının, bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceği bildirilmiştir.¹⁵ Amarrı ve ark., anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerde, tamamlayıcı beslenmeye geçilmesi ile bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler meydana geldiğini göstermişlerdir.¹⁶ Mikrobiyotadaki bu değişiklikler, fonksiyonel konstipasyonun bir nedeni olabilir. Tamamlayıcı beslenmeye erken ya da geç başlanması, fonksiyonel konstipasyonun potansiyel nedenlerinden olsa da çalışmamızda zamanında başlanan hasta yüzdesinin fazla olması, fonksiyonel konstipasyonda tamamlayıcı beslenmeye zamanında başlanılmasından ziyade, verilen besinlerin içeriği gibi farklı birçok faktörün de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların %36,2'si tamamlayıcı beslenmeye yoğurt ile başlamıştır. Yoğurdun genellikle konstipasyon ve ishal gibi gastrointestinal rahatsızlıklarda semptomları hafiflettiği düşünülmektedir.¹⁷ Ancak tek başına yoğurdun konstipasyon üzerine etkisi ile ilgili literatürde az sayıda veri mevcuttur ve bildirilen sonuçlar birbirleriyle çelişkilidir. Probiyotik alımının (*Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium longum*) bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsağın metabolik profilini değiştirebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸ Guerra ve ark.'nın yapmış oldukları 60 çocuğun katıldığı çift kör, kontrollü bir çalışmada *B. longum* suşu içeren keçi yoğurdunun çocuklarda ve ergen-

lerde kronik fonksiyonel konstipasyon tedavisinde etkisi değerlendirilmiş ve hem *B. longum* takviyeli, hem de takviyesiz yoğurt kullanımının konstipasyon semptomlarında iyileşmeye neden olduğu gözlenmiştir.¹⁹ Çalışmamızda tamamlayıcı beslenmeye yoğurt ile başlanması fonksiyonel konstipasyon için risk oluşturur gibi görülse de bu çalışmamızın tasarımından kaynaklanıyor olabilir. Tamamlayıcı beslenme döneminde verilen besin içeriğinin, fonksiyonel konstipasyon gelişimine etkisi çalışmamızda tam olarak değerlendirilememiştir.

Farklı çalışmalarda, konstipasyonun anne sütü ile beslenen bebeklerde daha düşük oranlarda görüldüğü gösterilmiştir.²⁰ Mikrobiyotanın konstipasyon üzerine etkisini destekleyen bir çalışmada, anne sütüyle beslenen bebeklerde, formül mama ile beslenen bebeklere göre, yaşamın ilk dört ayında daha sık defekasyon ve daha yumuşak kıvamlı dışkılarının olduğu tanımlanmıştır; bunun, anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında daha yüksek oranda bifidobakteri bulunmasına bağlı olabileceği ifade edilmiştir.¹⁷ Çalışmamızda anne sütü alımlarına bakıldığında hastaların %96,8'i anne sütü almıştır. Sonuçlarımız anne sütü alım oranları ve alım süresinin fazla olması nedeniyle fonksiyonel konstipasyon üzerinde tek başına bir etken olduğunu düşündürse de anne sütü alım süresince fonksiyonel konstipasyon gelişimini etkileyen birden çok faktörün etkisinin olması da muhtemeldir. Formül mama alımının, anne sütüne kıyasla hem içerik olarak sindiriminin zor olması, hem de mikrobiyota üzerine etkisi ile konstipasyon gelişimine etkisi olabilir. Çalışmamızda ilk 6 ay formül mama alan hastalarda, ilk 2 yaşta konstipasyon daha sık olarak gözlenmiştir.

İSPA, konstipasyonun organik bir nedeni olarak kabul edilse de; İSPA'nın fonksiyonel konstipasyonla ilişkili olup olmadığı tartışma konusudur.²¹ Bazı bebeklerde inek sütünden soya içerikli formül mamalara geçildiğinde konstipasyonda iyileşme olduğu görülmüştür.²² İnek sütü içermeyen diyet ile fonksiyonel konstipasyonu olan çocukların %28-78'inde iyileşme sağlandığı da bildirilmiştir.²³ Mevcut Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği pediatrik kılavuzları, konvansiyonel tedaviye yanıt-

sız konstipasyon vakalarında, İSPA açısından, inek sütünün 2-4 haftalık bir deneme süresi boyunca diyetten eliminasyonu ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesini önermektedir.²⁴ Çalışmamızda ilk iki yaşta inek sütü alım oranı %52,3'tür ve hastaların %3,2'sinde de İSPA öyküsü mevcuttur. Hastaların 0-2 yaşta inek sütü alımının sık olması fonksiyonel konstipasyon gelişiminde etkili olduğunu düşündürmüştür.

Disbiyozun konstipasyonun bir sonucu mu yoksa konstipasyonun bir nedeni mi olduğu tartışma konusudur. Bağırsak mikrobiyotasının yokluğunun; dışkı geçiş süresinin artması, miyoenterik nöronların değişmesi, bağırsak kas fonksiyonunun bozulması ve bağırsak kütesinin azalması gibi bağırsak morfolojisi ve fonksiyonunda bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir.²⁵ Probiyotiklerin konstipasyon tedavisindeki potansiyel etkileri konusunda birkaç hipotez vardır. Bağırsak mikrobiyotasının fermentatif aktivitesinden türetilen ve ana metabolik ürünleri olan kısa zincirli yağ asitlerinin, Gpr41 reseptörü aracılığıyla bağırsak motilitesi üzerinde doğrudan etkili oldukları da bildirilmiştir.²⁶ Başka çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus* veya *Bifidobacterium bifidum* ile ince bağırsak geçişinin hızlandığı gösterilmiştir.²⁷ Çalışmamızda fonksiyonel konstipasyonu olan hastaların probiyotik kullanım oranlarının düşük saptanması, ilk 2 yaşta probiyotik kullanmamakla konstipasyon şikâyeti ile poliklinik başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunması; ilk 2 yaşta probiyotik kullanmanın fonksiyonel konstipasyon gelişiminin önlenmesinde, semptomlarının hafifletilmesinde ve tedavisinde fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların kullandıkları probiyotiklerin içeriğinin ve süresinin sorgulanmaması ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının ana düzenleyicisi olması yanında, potansiyel bir immünomodülatör ve antiinflamatuvar faktördür. Epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve T hücre aracılı inflamasyonun etkili olduğu hastalıkların patogeneğinde D vitamini eksikliğinin rolü olduğunu göstermiştir.²⁸ Yapılan çalışmalarda D vitamininin bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynadığı ve bağırsak mikro-

biyotası üzerinde potansiyel bir modülatör olduğuna dair de artan kanıtlar elde edilmiştir.²⁹ Literatürde, D vitamininin konstipasyonla ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Yavaş geçişli konstipasyonun, bağırsak mikrobiyotasını olumsuz yönde değiştirebileceği veya tersine değişen mikrobiyotanın, mikrobiyal türevli metabolitlere bağlı olarak esas olarak mukozal bariyeri ve bağırsak hareketliliğini etkileyebileceği düşünülmektedir.^{30,31} Panarese ve ark., kronik fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda D vitamini eksikliğinin bağırsak motilite bozuklukları ile güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.³² Çalışmamızda 0-2 yaşta fonksiyonel konstipasyon tanısı alan hastaların D vitamini kullanım süresi ortalama 10,9±6,3 aydır. İki yaşından sonra tanı alan hastalarda ise D vitamini kullanım süresi ortalama 10,1±6,5 aydır. İki grup arasında D vitamini kullanım süresinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Fonksiyonel konstipasyon tanısı olan hastaların büyük çoğunluğunun 0-2 yaşta olduğu göz önüne alındığında, bu dönemde D vitamini kullanım oranları ve kullanım sürelerinin daha uzun olması beklenen bir bulgudur ancak sağlıklı kontrol grubumuz bulunmadığı için bu sonuç direkt konstipasyon etiyojisi ile ilişkilendirilememektedir.

Günlük demir takviyesi sağlanması, çocuklarda demir eksikliğini önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır, ancak oral demir tedavisi kullanan hastaların %10'dan fazlasında konstipasyon, dışkı renginde koyulaşma, bulantı, kusma, mide krampları gibi gastrointestinal yan etkiler gözlemlenmiştir.³³ Çalışmamızda oral demir kullanım oranının yüksekliği fonksiyonel konstipasyonun etiyojistik bir faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Lau ve ark.nın yaptığı ve birçok ülkenin katıldığı bir Faz III, randomize kontrollü çalışmada, insan rotavirüs aşısının sıvı bir formülasyonunun güvenlik ve reaktogenitesi değerlendirilmiştir. İnsan rotavirüs aşısı uygulanan grupta bir hastada konstipasyon bildirilmiş ve araştırmacı tarafından aşı ile potansiyel olarak ilişkili olarak kabul edilmiştir.³⁴ Bravo ve ark.nın Filipinler, Sri Lanka ve Hindistan'da insan rotavirüs aşısının reaktogenitesi ve güvenliği üzerine yaptıkları çalışmada Filipinler'de aşı sonrası 41 hastada ciddi advers olay kaydedilmiş, bunlardan 6'sının (artan uyku süresi, konstipasyon, azalan oral alım,

pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve invajinasyon) araştırmacılar tarafından aşıyla nedensel olarak ilişkili olduğu kabul edilmiştir.³⁵ Çalışmamızda T.C. Sağlık Bakanlığı rutin aşı takviminde yer almayan, ilk dozu en erken 6 haftalıkken, en geç de 14 hafta 6 günlükken uygulanabilen ve 1 ay ara ile 2 ya da 3 doz oral olarak uygulanabilen rotavirüs aşılardan herhangi birinin uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmış ve hastaların %87,2'sine rotavirüs aşısı uygulanmadığı görülmüştür. Rotavirüs aşısının fonksiyonel konstipasyon etiolojisi üzerinde etkisi düşüktür ancak advers olay olarak hastalarda görülebilmesi muhtemeldir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezde yapılmış olması, tanı yaşından bağımsız olarak yalnızca 0-2 yaştaki etiyojik nedenleri incelemesi, hasta bilgilerinin retrospektif olarak sorgulanması nedeniyle ebeveynlerin hastalara ait verdikleri bilgiler üzerine hafıza faktörünün etkisi, tamamlayıcı beslenme döneminde verilen besin içeriklerinin ve sürelerinin standardize edilememesi, yalnızca tamamlayıcı beslenmeye ilk hangi besin grubu ile başlandığının sorgulanması, formül mama kullanımının yalnızca ilk 6 ay için sorgulanmış olması, kullanım süresinin sorgulanmaması, probiyotik kullanımının yalnızca ilk 2 yaş için sorgulanmış olmasıdır. 2 yaşından sonra da birçok faktörün fonksiyonel konstipasyon gelişiminde etkisinin olması olasıdır. Bu etiyojik faktörlerin daha kapsamlı değerlendirileceği çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamız fonksiyonel konstipasyonun her yaşta görülmekle beraber ilk 2 yaşta daha sık görüldüğünü ve bu grupta poliklinik başvuru sayısının daha fazla

olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel konstipasyon, sıklıkla term, normal doğum ağırlıklı ve sezaryenle doğan bebeklerde görülmüştür. Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda ilk 2 yaşta probiyotik kullanım oranının anlamlı düşük, demir, D vitamini, inek sütü kullanım oranının yüksek olduğu görüldü ve ilk 6 ay formül mama alanlarda konstipasyonun daha sık görüldüğü saptandı. Tamamlayıcı beslenme döneminde gluten içeren besinlerin verilme zamanının ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminin fonksiyonel konstipasyon üzerine etkisi gözlemlenmedi.

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: Necati Balamtekin, Nurgül Baldemir; **Tasarım:** Necati Balamtekin, Melike Arslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Melike Arslan, Necati Balamtekin, Bülent Ünay; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Nurgül Baldemir, Edibe Gözde Başaran, Fırat Özkeçeci; **Analiz ve/veya Yorum:** Nurgül Baldemir, Necati Balamtekin, Bülent Ünay; **Kaynak Taraması:** Nurgül Baldemir, Edibe Gözde Başaran, Fırat Özkeçeci; **Makalenin Yazımı:** Nurgül Baldemir, Necati Balamtekin, Melike Arslan; **Eleştirel İnceleme:** Necati Balamtekin, Bülent Ünay; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Necati Balamtekin, Nurgül Baldemir, Bülent Ünay; **Malzemeler:** Nurgül Baldemir, Melike Arslan.

KAYNAKLAR

1. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2401-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Bongers ME, Benninga MA, Maurice-Stam H, Grootenhuys MA. Health-related quality of life in young adults with symptoms of constipation continuing from childhood into adulthood. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. 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](#)]
5. Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics*. 2010;126(1):e156-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Wu TC, Chen LK, Pan WH, Tang RB, Hwang SJ, Wu L, et al. Constipation in Taiwan elementary school students: a nationwide survey. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(2):57-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39-43.e3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2018;198:121-130.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, van Wijk MP, Taminiau JA, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*. 2003;125(2):357-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Wennerberg J, Sharma S, Nilsson PM, Ohlsson B. A possible association between early life factors and burden of functional bowel symptoms in adulthood. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39(4):506-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. de Meij TG, de Groot EF, Eck A, Budding AE, Kneepkens CM, Benninga MA, et al. Characterization of microbiota in children with chronic functional constipation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164731. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Nakamura M, Matsumura K, Ohnuma Y, Yoshida T, Tsuchida A, Hamazaki K, et al; Japan Environment and Children's Study Group. Association of cesarean birth with prevalence of functional constipation in toddlers at 3 years of age: results from the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):419. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Kieft-de Jong JC, Escher JC, Arends LR, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):940-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, et al. PASSCLAIM--gut health and immunity. *Eur J Nutr*. 2004;43 Suppl 2:II118-II173. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Amarri S, Benatti F, Callegari ML, Shakhkhalili Y, Chauffard F, Rochat F, et al. Changes of gut microbiota and immune markers during the complementary feeding period in healthy breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):488-95. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):142. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Adolfsson O, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):245-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol*. 2010;10:4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Guerra PV, Lima LN, Souza TC, Mazochi V, Penna FJ, Silva AM, et al. Pediatric functional constipation treatment with Bifidobacterium-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2011;17(34):3916-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Savino F, Lupica MM. Il latte materno: costituenti biologici per il benessere del bambino [Breast milk: biological constituents for health and well-being in infancy]. *Recenti Prog Med*. 2006;97(10):519-27. Italian. [[PubMed](#)]
21. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(3):217-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):171-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Bergamini M, Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):40-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967;126(1):301-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 2:251-62. [[PubMed](#)]
27. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(3):G368-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Ryz NR, Patterson SJ, Zhang Y, Ma C, Huang T, Bhinder G, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) increases host susceptibility to *Citrobacter rodentium* by suppressing mucosal Th17 responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(12):G1299-311. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, van der Waluw NL, van Wijngaarden JP, Berendsen AAM, van Schoor N, et al. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:228-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Clark A, Mach N. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. *Front Immunol*. 2016;7:627. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Panarese A, Pesce F, Porcelli P, Riezzo G, Iacovazzi PA, Leone CM, et al. Chronic functional constipation is strongly linked to vitamin D deficiency. *World J Gastroenterol*. 2019;25(14):1729-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD009085. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Lau YL, Fan Leung T, Sirvan Cetin B, Cagri Dinleyici E, Huang LM, Halperin SA, et al; Rota-096 study group. Safety and reactogenicity of a liquid formulation of human rotavirus vaccine (porcine circovirus-free): a phase III, observer-blind, randomized, multi-country study. *Vaccine*. 2022;40(14):2184-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Bravo L, Chitraka A, Liu A, Choudhury J, Kumar K, Berezo L, et al. Reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine, Rotarix™ in The Philippines, Sri Lanka, and India: a post-marketing surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2276-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]