

DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT ÎN CONSTIPAȚIA CRONICĂ LA COPIL (Partea a II-a)

**Claudia Olaru, Smaranda Diaconescu, Nicoleta Gimiga, Elena Tataranu,
Alexandru Lăcătuș, Marin Burlea**

*Clinica a V-a Pediatrie, Spitalul de Pediatrie „Sf. Maria“, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași*

REZUMAT

Constipația este o problemă comună care afectează copiii de toate vârstele. De cele mai multe ori etiologia este de natură funcțională, fiind rezultatul retenției voluntare a scaunului. Un rol important în stabilirea diagnosticului îl au obținerea unei anamneze complete și efectuarea unui examen fizic detaliat. În majoritatea cazurilor investigațiile paraclinice nu sunt necesare pentru diagnostic, ele fiind indicate atunci când există suspiciunea unei cauze organice de constipație (boala Hirschsprung, pseudoobstrucție, hipotiroidism, diabet insipid, fibroză chistică, malformații anorectale congenitale) sau în cazurile cu rezistență la tratament. Diagnosticul precoce este extrem de important, fiind asociat cu un răspuns mai bun la terapie. Acesta include efectuarea tușeului rectal, colonoscopia, scintigrafia colonică, videocapsulă și manometria anorectală. Prima etapă a tratamentului constipației funcționale constă în dezimpactare. Polietilen glicolul este eficient și bine tolerat. După dezimpactare este inițiat un program de întreținere pe termen lung, din cauza frecvenței crescute a recidivelor, cu medicamente ca uleiul mineral, lactuloza, polietilenglicolul și sorbitolul. Regimul alimentar bogat în fibre alimentare asociat cu educația familiei și, atunci când este posibil, a copilului este esențial. Întârzierea diagnosticului și implicit a tratamentului poate duce la progresia spre o problemă cronică semnificativă de sănătate cu implicații fizice, psihologice și sociale.

Cuvinte cheie: constipație, colonoscopie, manometrie anorectală, copil

Conform criteriilor Roma III (2006), constipația se manifestă prin: 2 sau mai puține scaune pe săptămână; cel puțin 1 episod de incontinență fecală pe săptămână; adoptarea unor posturi de retenție sau retenție voluntară excesivă a materiilor fecale în antecedente; eliminarea dificilă sau eliminarea unor materii fecale de consistență crescută; prezența de mase fecale în rect; eliminarea de materii fecale cu diametru crescut. Constipația funcțională este diagnosticată la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-4 ani dacă cel puțin 2 criterii au fost prezente cel puțin 1 lună, iar la copiii peste 4 ani dacă cel puțin 2 criterii au fost prezente cel puțin 1 dată pe săptămână timp de minimum 2 luni. (1)

Simptomele constipației pot varia de la ușoară și de scurtă durată până la severă și cronică. Ea poate afecta copiii din toate grupele de vârstă, de la sugari la adolescenți, și se poate extinde la vârsta adultă.

Constipația este asociată cu o gamă largă de consecințe. Acestea includ durere fizică și discon-

fort, stres psihologic (în primul rând în legătură cu incontinența fecală) și un risc crescut de disfuncție urinară.

Aceasta poate avea impact asupra calității vieții, dinamicii familiale și socializării, prin zilele pierdute de la școală (2). La unii copii, un diagnostic întârziat poate duce la progresia spre o problemă cronică semnificativă de sănătate cu implicații fizice, psihologice și sociale. Anamneza completă și examenul fizic pot exclude cele mai multe cauze secundare de constipație; aceasta trebuie să cuprindă antecedentele perinatale (megacolon congenital, trecerea de la alimentația naturală la formule de lapte), informații privind educația utilizării oliței, adaptarea la grădiniță/școală (pierderea intimității), istoricul alimentar privind aportul de lapte și fibre alimentare, precum și detalii privind frecvența, consistența și cantitatea de scaun eliminată. Evaluarea formei scaunului poate fi folosită pentru a estima timpul de tranzit colonic.

Adresa de corespondență:

Dr. Smaranda Diaconescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

e-mail: turti23@yahoo.com

Istoricul familial de aganglioneză, hipotiroidism, neurofibromatoză, miopatie indică existența unor factori genetici implicați în etiologia bolii. Antecedente de intervenții chirurgicale, enterocolita ulcero-necrotică pot sugera existența de bride aderențiale apărute postoperator sau postinflamator.

Abuzul sexual la copiii mari poate fi o cauză de constipație rezistentă la tratament.

Examenul fizic ține cont de creșterea în greutate, examenul glandei tiroide, existența distensiei abdominale, a zgomotelor intestinale, palparea de fecaloame.

Cea mai importantă parte o reprezintă examenul rectal. La inspecția anusului sunt urmărite: poziția, prezența inflamației, fisurilor, ulcerelor, hemoroizilor și tonusul canalului anal.

Efectuarea unui examen rectal la orice copil cu constipație cronică, indiferent de vârstă, este obligatorie pentru a exclude eventuale anomalii anatomice: anus neperforat cu fistulă de perineu, obstrucție intestinală, boala Hirschsprung. La copiii cu boala Hirschsprung, rectul este de obicei mic, cu absența scaunului în ampula rectală. Copiii cu constipație funcțională au rectul mărit, iar scaunul este prezent dincolo de marginea anusului.

Investigațiile paraclinice vizează excluderea unei boli organice care ar putea determina constipația. În acest sens, în funcție de contextul clinic, se efectuează: hemoleucograma, probele inflamatorii, hormonii tiroidieni (TSH, fT4), Ac. antiendomisiu și Ac. antitransglutaminază tisulară, calcemia, potasemia, test pentru hemoragii oculute, RMN de coloană lombosacrată.

Radiografia abdominală determină cantitatea de scaun prezentă în colon și confirmă sau infirmă istoricul de constipație. Este utilă în evaluarea copiilor obezi sau la cei care refuză examenul rectal.

Irigografia poate fi utilă în excluderea sau diagnosticarea bolii Hirschsprung. Deși diagnosticul se bazează pe examenul histologic (absența celulelor ganglionare), el poate fi deseori sugerat prin evidențierea unei schimbări în diametru a colonului, de la segmentul îngust aganglionar la un segment ganglionar mai dilatat.

Manometria anorectală poate fi utilă în diagnosticul diferențial dintre constipația funcțională și boala Hirschsprung. În timpul acestui test se introduce în rect un cateter cu balon; în mod normal, atunci când balonul rectal este umflat, sfincterul anal intern se relaxează în mod reflex. La pacienții cu boala Hirschsprung, sfincterul anal intern nu reușește să se relaxeze ca răspuns la distensia rectală. (3)

Biopsia rectală este metoda golden standard de stabilire sau excludere a bolii Hirschsprung. (4) Această procedură este, de obicei, necesară atunci când tabloul clinic și rezultatele radiologice sunt caracteristice constipației idiopatice. În cazul absenței celulelor ganglionare, diagnosticul de boală Hirschsprung se confirmă.

TRATAMENT

Tratamentul constipației este unul complex, de lungă durată, având ca obiectiv obținerea și, mai important, menținerea unui tranzit intestinal normal. Ca și principiile generale trebuie amintite:

- Regim alimentar corect, cu creșterea aportului de lichide, precum și a aportului de fibre la 20-25 g/zi. De asemenea, va fi redus aportul de lapte de vacă până la maximum 500 ml/zi, deoarece poate favoriza apariția constipației. Un studiu pe un lot de 38 de copii în vârstă de 5-36 luni diagnosticați cu constipație cronică, a demonstrat remiterea simptomatologiei în 78% dintre cazuri atunci când laptele de vacă a fost substituit cu lapte de soia. În majoritatea cazurilor, constipația a reapărut odată cu reintroducerea laptelui de vacă (5). Carbohidrații și în special sorbitolul din unele sucuri de fructe (prune, pere, mere) cresc prin efect osmotic cantitatea de apă din materiile fecale. (6)

- Exercițiu fizic: în cazul sugarilor foarte eficient este masajul abdominal în sensul acelor de ceasornic.

- Educarea reflexului de defecație: important este ca în momentul folosirii oliței timpul „petrecut” să nu depășească 5, maximum 10 minute.

Tratamentul psihologic este indicat la copiii la care este prezentă teama de defecație din cauza unor accidente sau unor afecțiuni locale care provoacă durere.

Puțini copii vor discuta în mod voluntar despre constipație sau incontinență, chiar și cu persoanele apropiate. (7) Este esențial, prin urmare, ca atât copilul, cât și familia să beneficieze de consiliere și sprijin pe tot parcursul tratamentului. Problemele frecvente la care se impune o abordare psihologică includ: stres familial, stimă de sine scăzută și lipsa aderenței la tratament. (8)

Tratamentul medicamentos este asociat cu dieta și activitatea fizică, mai ales în formele mai severe, unde nu se obține normalizarea tranzitului intestinal numai prin corectarea alimentației.

Prima etapă a tratamentului constipației funcționale este reprezentată de dezimpactare. Aceasta constă în eliminarea materiilor fecale de consistență crescută acumulate în rect prin administrare de:

- Clisme: 6 ml/kgc (maximum 135 ml) de 2 ori pe zi, timp de 3 zile;
- Supozitoare cu glicerină, recomandate la sugari, intermitent, pe termen scurt;
- Ulei mineral, la copiii cu vârsta peste 1 an (risc de pneumonie chimică în cazul aspirării în căile respiratorii);
- Polietilenglicol (25 ml/kg/h, maximum 1.000 ml, timp de 4 ore).

A doua etapă în tratamentul constipației cronice o reprezintă medicația de întreținere pentru menținerea unui tranzit intestinal normal. Se folosesc:

- Laxative osmotice: Polietilenglicol (PEG): 1 g/kgc/zi, în 2 doze;
- Lactuloza: 1-3 ml/kg/zi, în 3 doze;
- Hidroxid de magneziu: 1-3 ml/kg/zi, în 2 doze;
- Laxative iritante: Bisacodil: 10-15 mg/zi, în 3 doze; (9)

Studii pe termen lung dovedesc o eficiență aproximativ egală în cazul utilizării uleiului mineral, hidroxidului de magneziu sau lactulozei. (10)

Cheia farmacoterapiei este reprezentată de utilizarea unei cantități suficiente de laxativ pentru a produce efectul dorit. Utilizarea intermitentă de laxative stimulante poate fi necesară în unele cazuri; cu toate acestea, folosirea de rutină a acestor agenți la copiii mici nu este recomandată. Tratamentul continuu poate fi necesar până când copilul nu mai asociază durerea cu tranzitul intestinal. (9)

ROLUL PRE- ȘI PROBIOTICELOR

Există puține date în literatură referitoare la rolul pre- și probioticelor în tratamentul constipației.

Prebioticele sunt definite ca substanțe care rezistă digestiei în intestinul subțire, ajung în colon nealterate și acționează ca substrat de creștere pentru bacteriile benefice. Exemplele includ oligozaharide precum FOS și GOS care sunt de obicei adăugate în formulele de lapte.

Un studiu randomizat, controlat, nu a arătat nici o diferență semnificativă între frecvența scaunului și aportul de oligozaharide din formulele îmbogățite vs formula standard. (11) Nu există studii pe termen mediu și lung privind siguranța și utilitatea utilizării de prebiotice.

Probioticele sunt culturi de bacterii benefice care rezistă digestiei și colonizează intestinul gros. Acestea au rolul de a restabili echilibrul digestiv.

Există foarte puține dovezi care să susțină utilizarea de probiotice ca tratament în constipație. Un studiu randomizat care a inclus 44 de sugari a evidențiat o creștere a frecvenței scaunului de la 2, 4 și 8 săptămâni de la suplimentarea cu *L. reuteri*. (12)

Cu toate acestea, nu a existat nici o diferență în consistența scaunului și nu au fost influențate episoadele de plâns necontrolat, acestea fiind indicatori mai buni ai constipației în curs de desfășurare decât numărul de scaune/săptămână.

CONCLUZII

Constipația este o problemă comună care afectează copiii de toate vârstele. Un rol important în stabilirea diagnosticului îl au obținerea unei anamneze complete și efectuarea unui examen fizic detaliat. Investigațiile paraclinice sunt indicate atunci când există suspiciunea unei cauze organice de constipație sau în cazurile cu rezistență la tratament. Identificarea și tratamentul precoce sunt extrem de importante, acestea fiind asociate cu un răspuns mai bun la tratament. Există o variație largă a frecvenței defecației și consistenței scaunelor. Indicațiile esențiale pentru tratamentul constipației sunt durerea la defecare, incontinența fecală și incomprezibilul. La cei cu simptome ușoare, regimul dietetic poate fi suficient. Un copil care prezintă simptome mai severe și/sau probleme psihosociale are nevoie de tratament suplimentar, care necesită adesea implicarea unei echipe calificate de medici, asistente medicale, asistenți sociali și psihologi, care lucrează împreună cu copilul, părinții și profesorii. Nu toate medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru a trata constipația sunt licențiate pentru utilizare la copiii mici și nici nu au fost investigate în studii corespunzătoare. Cu toate acestea, în cazul în care tratamentul dietetic nu are efect, se începe terapia cu laxative folosindu-se diverse combinații atunci când este necesar. Laxativele pot fi necesare pentru uz îndelungat și dozele trebuie reduse lent. În cazul în care acestea nu sunt eficiente, se apelează la tehnici de evacuare intestinală (clisme sau evacuare manuală). Acestea ar trebui să fie utilizate numai sub supravegherea unui medic pediatru.

În absența inițierii unui tratament eficace asistăm la progresia bolii spre o problemă cronică semnificativă de sănătate cu implicații fizice, psihologice și sociale.

Diagnosis and management in chronic constipation in children age (Part II)

**Claudia Olaru, Smaranda Diaconescu, Nicoleta Gimiga, Elena Tataranu,
Alexandru Lacatus, Marin Burlea**

*Vth Pediatrics Clinic, „Sf. Maria“ Pediatric Hospital, Iasi
“Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

ABSTRACT

Constipation is a common health problem that affects children of all ages. The etiology is often functional, being the result of voluntary retention of the stool. A complete case history and a detailed physical examination are essential for an appropriate diagnosis. In most cases laboratory investigations are not required; they are indicated when a suspicion of an organic cause occurs (Hirschsprung disease, pseudoobstruction, hypothyroidism, diabetes insipidus, cystic fibrosis, congenital anorectal malformations) or in treatment-resistant cases. Early diagnosis is extremely important being associated with a better response to therapy. This includes performing DRE, colonoscopy, scintigraphy, colon videocapsule and anorectal manometry. The first stage of functional constipation treatment consists in desimpaction. Polyethylene glycol is effective and well tolerated. After desimpaction, a long-term maintenance program is necessary, due to increased frequency of relapses. Maintenance drugs include mineral oil, lactulose, polyethylene glycol and sorbitol. A diet rich in dietary fiber associated with family support and, when possible, child education are essential. The delay in diagnosis and treatment can lead to the progression into a chronic health problem with physical, psychological and social implications.

Key words: constipation, colonoscopy, anorectal manometry, child

According to Rome III (2006) criteria, constipation consists of: 2 or less stool/week; at least 1 episode of fecal incontinence/week; history of different retention postures of excessive voluntary retention of feces; difficult defecation or feces of high consistency; presence of feces in the rectum, feces with a large diameter. Child functional constipation is diagnosed between 0 and 4 years of age when at least 2 criteria are present at least 1 month, and in children above 4 years of age if at least 2 criteria were present for at least once/week, at least 2 months (1). The symptoms can vary from light and short lasting, up to severe and chronic. A large group of age can be affected by this condition (from suckling, teenagers, up to adult age).

Constipation is correlated with a large group of consequences: physical pain, discomfort, psychological stress (in relation with the fecal incontinence) and a high risk of urinary disorders.

This has a huge influence on the life's quality, family dynamics and has a social impact, considering the lost schooldays (2). In some children, a delayed diagnose can take to a severe chronic health problem, with physical, psychological and social elements.

A complete patient history and body check-up can exclude the most of the secondary causes of constipation. The history must include perinatal antecedents (congenital megacolon, the switch between natural breast feeding with milk formulas), information regarding the use of the potty and the

kindergarden/primary school adaptation (the lost of the privacy), the history regarding the intake of milki and dietary fibres, details regarding the frequency, consistency and amount of the stool. The evaluation of the stool's shape can be used for estimating the colon passing time.

Family history of aganglionosis, hypothyroidism, neurofibromatosis, myopathy shows the presence of some genetic factors involved in the condition's ethiology. Surgical interventions in antecedents, ulceronecrotic enterocolitis may suggest the presence of adherent ties that came out after the surgery or after an inflammatory process.

Sexual abuse in children can cause a treatment resistant constipation.

The body check-up assesses the weight gain, thyroid examination, the presence of the abdominal inflation, bowel sounds, feces palpation.

The most important part of the body check is represented by the rectal examination. The following elements must be investigated: the position, the existence of the inflammation, anal fissure, ulcers, hemorrhoids and anal channel tonus.

Proceeding a rectal investigation in a child with chronic constipation is mandatory, no matter the age of the child, in order to exclude anatomical anomalies: unperforate anus along with perineal fistula, intestinal obstruction, Hirschsprung disease. In children with Hirschsprung disease, the rectum is usually small, and there is no stool in the rectal ampula. Children with functional constipation have an en-

larged rectum, and there are evidences of stool beyond the anus edge.

Paraclinical investigations have the aim of excluding a organic disease that could cause constipation. Considering the clinical context, the following investigations may be done: CBC (complete blood count), inflammatory probes, thyroidian hormones (TSH, fT4) antiendomisiun antibodies, antitransglutaminase antibodies, bood calcium and kalium levels, occult bleeding, lombosacrate spinal chord MRI.

Barium enema is used for excluding or diagnosing the Hirschprung disease. Even though the diagnosis of the Hirschprung disease is based on the histological examination of the tissue (the lack of the ganglion cells), this diagnosis is often suggested by the presence of diameter changes of the colon, form a narrow aganglionic part to a wider ganglionic part of the colon.

Anorectal manometry may be useful in different diagnosis between functional constipation and Hirschprung disease. During this test a balloon catheter is introduced in the rectum. Normaly, when the rectal balloon is inflated, the internal anal sphincter relaxes instantly. In patients with Hirschprung disease internal anal sphincter is not able to relax as a response of rectal distention. (3)

Rectal biopsy is the golden standard method of confirming or exluding the Hirschprung disease. (4) This procedure is usually necessary when clinical and radiological assessments are characteristic to the idiopathic constipation. The absence of the ganglionic cells confirms the presence of the Hirschprung disease.

TREATMENT

It is usually very complex and long lasting, having the major objective the achievement and the maintenance of a normal intestinal transit. Some general principles must be taken in consideration:

- A proper diet with a increased fluid intake, as well as dietary fiber intake (20-25 g/day). Cow milk should be limited to 500 ml/day, as it may cause the onset of the constipation. A study made on 38 children of 5 between 36 months with chronic constipation revealed the remission of the symptoms in 78% of the cases in which the cow milk was replaced with soy milk. (5) carbohydrates and sorbitol content in some juices (plum-, pear-, apple-juice) increase the amount of water consisted in the feces through an osmotic effect. (6)

- Sport practicing: the efficiency of the abdominal massage (clockwise) has been proven.

- The defecation reflex education: it is very important the time spent on the potty not to be over 5 to 10 minutes.

The psychological treatment is to be done in children that have defecation fear caused by some accidents or because of the pain caused local lesions. Not too many children choose to voluntary speak about constipation or incontinence even with close persons. (7) It is essential, therefore, that the child and the family to benefit of counseling and support as long as the treatment lasts. The most frequent problems that may need psychological support include: family stress, low self esteem, low treatment-adhesion. (8)

The drug-based treatment must be associated with a proper diet, and with sport, especially in the severe forms, where a normalization of the bowel transit isn't to be gotten only with adjusting the diet.

The first step in treating the functional constipation consists of desimpaction. This means the taking out the feces of hard consistency, administrating:

- enema: 6 ml/kgb (max. 135 ml) twice a day, 3 days;
- glycerin suppositories recommended to suckling children, intermittent, on a short period;
- mineral oil in children above 1 years of age (!!risk of chemical pneumonia in case of aspiration in respiratory pathways);
- polyethylene (25 ml/kgb/h, maxim 1,000 ml, 4 hours).

The second step in treating chronic constipation is represented by the supporting medication for a normal bowel transit. Following may be used:

- osmotic laxatives: polyethyleneglycol (PEG): 1 g/kgb/day, in 2 dosis;
- Lactulosis 1-3 ml/kgb/day in 3 doses;
- Magnesium hydroxide 1-3 ml/kgb/day in 2 doses;
- Irritating laxatives: Bisacodil: 10-15 ml/day in 3 doses (9).

Long term studies show a similar effect after using as well mineral oil, magnesium hyroxyde as lactulose (10).

The key in drug-therapy is represented by use of an enough quantity of laxative for the wanted effect to appear. Sometimes, two or more laxative may be needed to be used simultaneously. Even though, it is not to be performed this way in small children. The continuous laxative treatment should be used until the children doesn't relate the pain with the intestinal transit. (9)

THE ROLE OF PRE- AND PROBIOTICS

There are few information in the literature about the role of pro- and prebiotics in the treatment of the constipation.

Prebiotics are substances that last over the digestion in the small intestine, they get to the colon undestroyed and act like a growth substrate for good bacteria. Some examples are FOS and GOS, oligosaccharides that usually are added in milk formulas. A randomized, controlled study showed up no significant difference between the stool frequency and oligosaccharides from enriched formulas vs standard formula. There are no studies regarding the safety and the utility of using prebiotics.

Probiotics are good bacteria that last the digestion and make colony in the large intestine. They play a role in reestablishing the balance of the digestion.

There are a few evidences that support the use of the probiotics as treatment for constipation. A randomized study (12), including 44 sucklings showed up an increase of the stool frequency from 2, 4 and 8 weeks after adding *L. reuteri*.

Even though, there has been no difference in the consistency of the stool and it has not influenced the crying episodes, as these having been better indicators of ongoing constipation than the stool number/week.

CONCLUSIONS

Constipation is a common problem, affecting children of all ages. Taking a complete history and

proceeding a complete body-check up plays an important role in diagnosing constipation. Paraclinical investigation must be proceeded when there is a suspicion of organic constipation or when treatment resistant constipation occurs. Identifying and precocious treatment is extremely important, as they are associated with a better treatment response. There is a large variation of the defecation frequency and stool consistency. The most important indications in treating a constipation are defecation pain, fecal incontinence and encopresis. Patient with lighter symptoms may need only an appropriate diet. A children with severe symptoms and/or psychological problems needs an extra- treatment, which most of the time needs the involvement of a qualified doctors-team, nurses, social workers, psychologists who work together with the child, the parents and the teachers. Not every drugs usually used to treat constipation are approved for young children and they have not been studied yet in appropriate trials. Even though, when the drug-based treatment has no effect, a laxative-based treatment needs to be applied; sometimes, a combination of drugs is needed to be used. Laxatives may be needed for a longer period, so that the doses must be reduced in a slow manner. In case of inefficiency, enemas or manual evacuations may be taken into account. They should only be performed under the surveillance of a pediatrician.

When there is no initiation of a treatment, we assist on the progression of the disease to a major chronic health problem, that implies as well physical, psychological, as social aspects.

REFERENCES

1. **Hye-Kyung Jung** – Rome III Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders: Is There a Need for a Better Definition?. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 July; 17(3):211-212
2. **Belsey J., Greenfield S., Candy D., & Geraint M.** – Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 31(9):938-949
3. **Pensabene L., Youssef N.N., Griffiths J.M., DiLorenzo C.** – Colonic manometry in children with defecatory disorders: role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1052-1057
4. **Coffin C.M., Spilker K., Zhou H.** – Frozen section diagnosis in pediatric surgical pathology; a decade's experience in a children's hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129(12):1619-1625
5. **Iacono G., Cavataio F., Montalto G., et al.** – Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med.* Oct 15 1998; 339(16):1100-4
6. **Corkins M.R.** – Are diet and constipation related in children?. *Nutr Clin Pract.* Oct 2005; 20(5):536-9
7. **Ozokutan B.H., Zoroglu S., Ceylan H., Ozkan K.U.** – Psychological evaluation of children with idiopathic constipation and their parents. *Pediatr Int.* 2005 Jun; 47(3):311-5
8. **Van Dijk M., Benninga M.A., Grootenhuys M.A., Nieuwenhuizen A.M., Last B.F.** – Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program. *Patient Educ Couns.* 2007 Jul; 67(1-2):63-77. Epub 2007 Mar 19
9. **(Guideline) North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition** – Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Sep 2006; 43(3):405-7
10. **Reid H., Bahar R.J.** – Treatment of encopresis and chronic constipation in young children: clinical results from interactive parent-child guidance. *Clin Pediatr (Phila).* 2006 Mar; 45(2):157-64
11. **Bongers M. E.J., De Lorijn F., Reitsma J.B. et al.** – The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutrition Journal* 2007; 6:8
12. **Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., et al.** – Lactobacillus reuteri (DSM 17938) Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, PlaceboControlled Study. *Pediatrics* 2010; 157(4):598-602