



Dr. Ayfer Alikışifoğlu*

Yenidoğan bir bebekte "ambigius" genitalya acil bir durumdur. Konunun önemi, bu durumun tıbbi anlamda acil müdahale gerektirebilmesi yanında, cinsiyet seçiminde gecikme ya da uygun olmayan cinsiyetin verilmesine kadar uzanan sosyal boyutu olmasından kaynaklanmaktadır.

Cinsel farklılaşma oldukça karmaşık bir konudur. Bu nedenle ambigius genitalya bu konuda yeterli bilgi ve tecrübesi olan merkezlerde ve uzman bir kadro tarafından incelenip değerlendirilmesi, olabildiğince en kısa süre içinde bebeğin kesin cinsiyeti konusunda karar verilmesi gereken bir durumdur. Bu uzman kadro içinde pediatrik endokrinolog, çocuk cerrahı ya da ürolog, psikiyatrist ve genetik uzmanı yer almalıdır.

Ambigius genitalya'da tanıya yaklaşım ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme ile başlar, ardından gereken laboratuvar incelemelerinin hızlı bir biçimde yapılması ile sürer. İncelemelerin tamamlanmasından sonra, hastayı değerlendiren ekibin hastalığın etyolojisi ve cinsiyet seçimi konusunda verdiği karar aileye bildirilir. Bu döneme kadar hasta ile ilgilenen sağlık ekibi üyelerinin aile ile görüşmelerinde son derece dikkatli olması gerekmektedir. Cinsiyet konusunda son ve ortak karar verilmeden ekip üyeleri aile ile "kızınız" ya da "oğlunuz" biçiminde cinsiyet belirten sözler kullanmadan; "bebeğiniz" ya da "çocuğunuz" diyerek konuşmaya özen göstermelidir.

Doğumda cinsiyet karışıklığına neden olan dört ana grup hastalık vardır:

1. Kız psödohermafroditizm
2. Erkek psödohermafroditizm
3. Gerçek hermafroditizm
4. Gonadal disgenezis

Kız psödohermafroditizm:

Kız psödohermafroditizm kromozom yapısı 46,XX, gonadları normal over yapısı gösteren, ancak dış genital yapıda değişik derecede virilizasyon saptanan hastaları tanımlar. Bu durum fetusun virilizasyonu ya fetal adrenalenden kaynaklanan androjen artışı ya da plasenta yolu ile fütusa geçen maternal androjenler ile gerçekleşir. Her iki durumda da

androjenler dış genital organın değişik derecelerde virilizasyonuna neden olur. Hafif virilizasyon; klitoriste fazla belirgin olmayan büyüme, hafif posterior labial füzyon ile bulgu verirken, ağır virilizasyonu olan olgularda tam bir labial füzyon ve penil üretra oluşumu söz konusudur. Over gelişimi etkilenmez ve Müllerian kanal farklılaşmasında (uterus, fallop tüpleri ve vajenin 1/3 üst kısmı) bir bozukluk yoktur.

Bu nedenler dışında, daha ender olarak konjenital gelişimsel anomaliler dışı fetusun dış genital organında virilizasyona neden olabilmektedir. Bu grup non-hormonal kız psödohermafroditizm olarak adlandırılmaktadır. Kız psödohermafroditizm nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kız psödohermafroditizm nedenleri.

I. Fötal androjen artışı:
A. Konjenital adrenal hiperplazi
a. 21 hidroksilaz eksikliği
b. 11β-hidroksilaz eksikliği
c. 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3βHSD) eksikliği
II. Maternal androjen artışı:
A. Annenin virilizan ilaç alımı (Progesteron türevleri, Danazol)
B. Annede virilizan hastalık (over ve adrenal tümörler)
C. Plasental aromataz eksikliği
III. Hormonal olmayan nedenler.

Kız psödohermafroditizmin en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). KAH, kolesterolden kortizol biyosentezi için gerekli enzimlerden birinin eksikliği sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. KAH'ye neden olan enzim eksikliklerinin anlaşılabilmesi için adrenal kortekste gerçekleşen steroid hormon biyosentez basamakları Şekil 1'de gösterilmiştir.

KAH'ye neden olan olguların %90-95'ini 21-hidroksilaz eksikliği oluşturmaktadır. 21-hidroksilaz eksikliği olgularının %25'ini basit virilizan tip, %75'ini ise ise tuz kaybı ile giden tip oluşturmaktadır. Tuz kaybı ile giden formda glukokortikoid eksikliği ile birlikte mineralokortikoid eksikliği de bulunduğundan genellikle doğumdan 1-2 hafta sonra beslenmeyi reddetme, halsizlik, kusma gibi

*Doç.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Endokrinoloji Ünitesi, Ankara

yakınmalar ortaya çıkar. Biyokimyasal olarak hiponatremi, hiperkalemi, asidoz, hipoglisemi saptanır. Tedaviye zamanında başlanmaz ise hipotansiyon, vasküler kollaps gelişir ve ölüm ile sonlanabilir.

Erkek psödohermafroditizm:

Erkek psödohermafroditizm; karyotipi 46,XY ve bilateral gonadları testis olan bireylerin dış genital organlarının yetersiz maskülinizasyonu olarak tanımlanır.

Tablo 2. Erkek psödohermafroditizmin nedenleri

I. Testis farklılaşma bozuklukları:
A. XY pür gonadal disgenезis
B. Multipl konjenital anomaliler ile birlikte XY gonadal disgenезis
II. Testiste hormon yapımındaki bozukluklar:
A. Leydig hücre aplazisi, hipoplazisi, hCG/LH reseptör defektleri
B. Antimüllerian hormon sentez bozukluğu ya da AMH yanıtsızlığı
C. Testosteron biyosentez bozuklukları
a. Adrenal steroid yapım bozukluğu ile birlikte olanlar
- StAR eksikliği (konjenital lipoid adrenal hiperplazi)
- 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) eksikliği
- CYP17 (P450 _{C17} 17α-hidroksilaz/17, 20 liyaz) eksikliği
b. Yalnızca androjen sentezini etkileyenler
- CYP17 (P450 _{C17} 17, 20 liyaz) eksikliği
- 17 β-hidroksisteroid dehidrogenaz (17β-HSD) eksikliği
III. Androjen metabolizmasındaki bozukluk:
5-redüktaz enzim eksikliği
IV. Androjenlere yanıtsızlık:
A. Komplet androjen yanıtsızlığı
B. Parsiyel androjen yanıtsızlığı
V. Diğer nedenler:
A. Dismorfik sendromlarla beraber görülen erkek psödohermafroditizm (Meckel sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Fraser sendromu)
B. Gebelikte ilaç kullanımı
VI. İdiopatik.

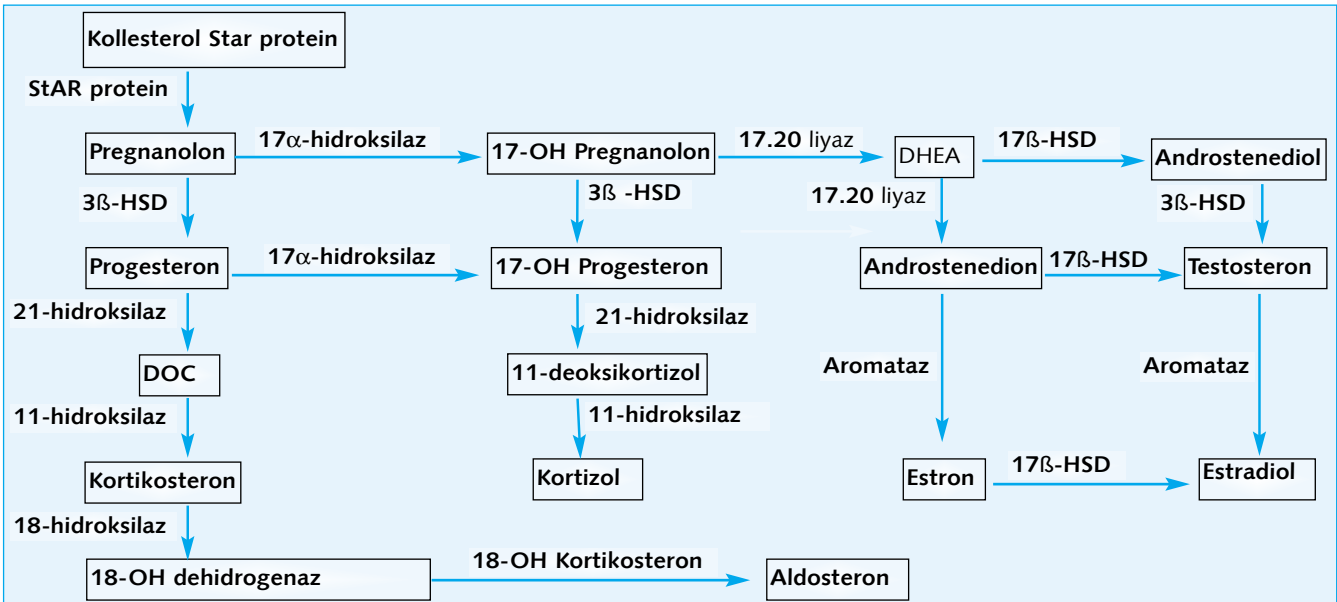
Erkek psödohermafroditizmde klinik tablo oldukça değişkendir ve bu duruma yol açan nedenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Tabloda görülenler içinde en sık erkek psödohermafroditizm nedenleri androjen direnci ve androjenlerin yetersiz biyosentezidir. Testosteron biyosentez defektlerinin bir kısmında seks steroid sentezi yanında, adrenal bezde glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi de yetersizdir. Bu olgular tuz kaybı ve adrenal yetmezlik bulguları gösterirler.

Gerçek hermafroditizm:

Aynı bireyde hem testis hem over dokusunun bulunması ile belirgin, ender bir durumdur. Over dokusunun primordial follikülleri, testis dokusunun seminifer tübülleri içermesi gerekir. Over ve testis dokusu aynı gonad içinde (ovotestis) yer alabileceği gibi farklı gonadlarda ayrı ayrı da bulunabilir. Gonadların yerleşimine göre gerçek hermafroditizm üç tipe ayrılır.

1. Unilateral tip: Bir tarafta ovotestis, karşı tarafta over ya da testis bulunur.
2. Lateral tip: Bir tarafta testis, diğer tarafta over vardır.
3. Bilateral tip: İki tarafta ovotestis bulunur.

Dış genitelya, testiküler dokunun işlev derecesine göre değişkendir. Hastalar genellikle ambigüus genitelya nedeniyle hastaneye getirilirler, fakat erkek ya da dişi fenotipinde de olabilirler. Hastaların yarısında gonadlardan en az birini palpe etmek olanaklıdır. İç genital organların farklılaşması



Şekil 1. Adrenal kortekste kolesterolden mineralokortikoid (aldosteron), glukokortikoid (kortizol) ve seks steroidlerinin oluşumu.

genellikle gonada yöneliktir: Testis bulunan tarafta vas deferens ve epididim, over bulunan tarafta fallop tüpleri saptanır. Gonad ovotestis ise, her ikisi birden bulunabilir. Uterus olguların çoğunda vardır ve genellikle normal boyut ve biçimdedir. Lateral tip gerçek hermafroditizmde, over bulunan tarafta cornusu olan "uterus unicornus" görülebilir. Bu durum testisten salgılanan MIF'nin lokal etkisi ile o tarafta Müllerian yapıların gelişmemesine bağlıdır.

Olguların çoğu 46,XX karyotipindedir. Bunun dışında 46,XX/46,XY kimerizm, 45,XO/46,XY ya da diğer mozaik kombinasyonlar ve ender olarak 46,XY karyotipi saptanabilir. Gerçek hermafroditizmin kesin tanısı gonad biyopsisi ile konur.

Gonadal disgenезis:

Gonadal disgenезis 46,XX; 46,XY ya da mozaik karyotipteki hastalarda görülebilir. Bu grup içinde özellikle miks gonadal disgenезis olguları ambigius genitallya ile başvurlar. Dış ve iç genital organlarının farklılaşmasındaki bozukluk yanında boy kısalığı, boyunda yelesenme, kubitus valgus gibi Turner sendromunun somatik özelliklerini gösterebilirler. Bu hastalarda genellikle 45,XO/46,XY karyotipi bulunur. Hastaların fenotipik özellikleri heterojendir. Gonadal disgenезisli olgularda gonadoblastoma ve disgerminoma gibi gonadal tümörlerin gelişme riski vardır. Özellikle Y kromozomu taşıyan disgenetik gonadda neoplastik değişiklik riski artmaktadır.

Ambigius genitallyalı hastada tanısal yaklaşım ayrıntılı bir öykü alınması ile başlar, fizik ve laboratuvar incelemeleri ile sürer.

Öykü

Ambigius genitallyalı bir yenidoğanda annenin hamileliği sırasında özellikle ilk trimesterde aldığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Hamileliğin ilk trimestrinde progesteron alan annelerin erkek çocuklarında yetersiz virilizasyon görülmektedir. Hidantoin kullanan annelerin erkek çocuklarında hipospadias bildirilmiştir. Endometriozis tedavisi nedeniyle androjen kullanan annelerin kız bebekleri virilize olmaktadır. Ender olmakla birlikte annede ilk trimesterde ortaya çıkan virilizan tümörler, dişi fetusta değişik derecelerde virilizasyona yol açmaktadır.

Öyküde anne-baba arasındaki akrabalık, erkek çocuklarda neonatal dönemde

açıklanamayan ölümler, kardeş ve akrabalarda ileri derecede boy kısalığı, pubertenin gelişmemesi, hirsutizm, adet düzensizliği ya da amenore, ambigius genitallya, kriptorşidizm, hipospadiyas ile birlikte mikropenis bulunması tanı konusunda yönlendirici olmaktadır.

Fizik Muayene

Ambigius genitallyalı bir çocukta fizik muayene son derece önemlidir ve altta yatan patolojiye yönelik bazı ipuçları sağlayabilir. Fizik incelemede; kan basıncı, hidrasyon durumu, ciltte pigmentasyon varlığı dikkat edilmesi gereken ana noktalar. Konjenital adrenal hiperplazide özellikle genital bölge ve meme başlarında pigmentasyon dikkati çeker. Ambigius genitallyanın bir çok sendromla birlikte görülmesi nedeni ile dismorfik bulgular açısından da hastalar değerlendirilmelidir.

Dış genital muayenede organlarda asimetri, labioskrotal cildin görünümü, labioskrotal füzyonun varlığı, fallus uzunluğu, fallusta frenilum ya da kordee'nin varlığı, fallusun kavernoöz dokusunun özelliği, üretral me'a'nın lokalizasyonu, vajinal açıklığın ve palpe edilen gonad ya da gonadların varlığı değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede önemli nokta labioskrotal şişlikler içinde ya da inguinal kanalda gonadların varlığının değerlendirilmesidir. Palpabl gonad yoksa kız psödohermafroditizm olasılığı yüksektir. İki tarafta da gonadların palpe edilmesi öncelikle erkek psödohermafroditizmi düşündürür. Var olan gonadların pozisyonu önemlidir. Dış genitallyada asimetri miks gonadal disgenезis ve gerçek hermafroditizmin bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Labaratuvar İncelemeleri

Öykü ve fizik inceleme ayırıcı tanı için önemli ipuçları sağlar. Bu bilgi ve bulgular ile aşağıda belirtilen incelemeleri yapılır.

1. Karyotip: Tanı için gereklidir. Bazı merkezlerde 48 saat içinde sonuç verilebilmektedir.

2. Hormonal ve biyokimyasal çalışmalar:

Konjenital adrenal hiperplazi düşünülen hastalarda artan ara metabolitler artırılmalıdır. Bunlardan; 17-hidroksiprogesteron (21-hidroksilaz eksikliğinde artar), 11-deoksikortizol (11-hidroksilaz eksikliğinde artar), dehidroepiandrosteron (3 -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde artar) önemlidir. Erkek psödohermafroditizm ön tanılı

Kaynaklar

- 1-Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, W.B. Saunders Company. 1998, pp1303-1425.
- 2-Hannon TS, Fuqua JS. Sexual Differentiation. In: Eugster EA, Pescovitz OH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th Ed. Humana Press. 2002, pp 261-291.

3-Hadjithanasiou CG, Brauner R, Lortat-Jacob S, Nivot S, Jaubert F, Fellous M, Nihoul-Fékété C, Rappoport R. True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. J Pediatr. 1994;125:738-744.

4-Witchel SF, Lee PA. Ambiguous Genitalia. In: Sperling MA. Ed. Pediatric Endocrinology. Saunders, Second Edition. 2002, pp 111-133.

5-Parker KL. Sexual Differentiation. In: Griffin JE, Ojeda SR. Eds. Textbook of Endocrine Physiology. 4th Ed. Oxford University Press. 2000; pp 183-201.

6-Danon M, Friedman SC. Ambiguous Genitalia, Micropenis, Hypospadias, and Cryptorchidism. In: Lifshitz F. Ed. Pediatric Endocrinology. Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. 1996, pp 281-303.

hastalarda testosteron biyosentez defektini değerlendirmede bazal ve hCG uyarısından sonra testosteron ölçümü; 5 -redüktaz enzim eksikliği açısından ise testosteron/ dihidrotestosteron oranının saptanması yararlıdır.

Hiponatremi, hiperkalemi, idrarda Na atılımının artışı ve renin artışı tuz kaybı ile giden konjenital adrenal hiperplazi için tipiktir.

3. Görüntüleme yöntemleri:

İncelemelerdeki öncelik sırası karyotipe göre değişkenlik gösterebilmektedir. Kontrast madde ile retrograd yapılan genitogram, abdominopelvik ultrasonografi, gerekirse manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

Ayırıcı tanı

Ambigüus genitelyalı hastalarda ayırıcı tanı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tedavi

Ambigüus genitelyalı hastalarda uygun cinsiyet seçimi olabildiğince erken, tercihen yenidoğan döneminde yapılmalıdır. Bebeğin cinsiyeti ilan edildikten, ismi konduktan ve cinsel kimliğin gelişmesinden sonra tersi yönde bir cinsiyet seçimi ileride tedavisi olanaksız sosyal ve psikolojik sorunlara neden olur.

Ambigüus genitelyalı bir hastada cinsiyeti seçerken erişkin hayatta normal cinsel aktivitesini sürdürmesinin sağlanması ve olanaklı ise üreme işlevinin korunması ilk planda önem taşımaktadır. Karyotipin cinsiyet seçiminde önemi yoktur. Dış genitalyanın

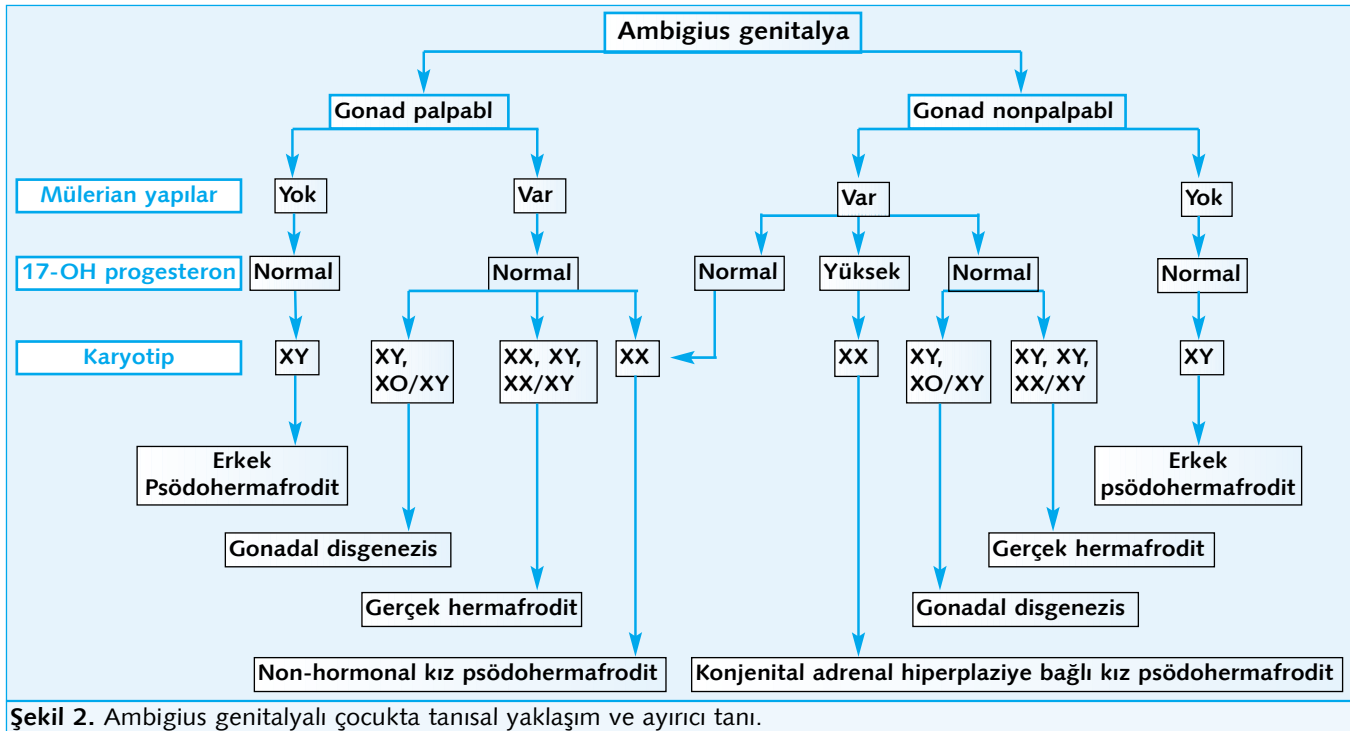
anatomik yapısı belirleyici etmenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkek olarak yetiştirilecek olguların cinsel ilişkide bulunabilecek yeterli büyüklükte ve kavernoöz doku içeren, androjene duyarlı bir fallusunun olması gerekir.

Kız psödohermafroditizm olgularında dışı cinsiyetin verilmesi en uygundur. Erkek psödohermafroditizmde cinsiyetin seçimi fallusun uzunluğuna ve androjenlere verdiği yanıtı bağlıdır. Testosterona yanıtı olmayan olgularda erkek cinsiyeti seçilmesi önerilmez.

Kız olarak yetiştirilecek çocuklarda füzyon açılması, vajina rekonstrüksiyonu, gonadektomi (karşıt cinse ait ya da disgenetik ise); erkek olarak yetiştirilecek çocuklarda hipospadias onarımı, prostetik testis yerleştirilmesi, gonadektomi (karşıt cinse ait ya da disgenetik ise), Müllarian yapıların çıkarılması cerrahi tedavi planı içinde yer alır. Gereken olgularda pubertede hormon replasmanı yapılır.

Cinsel kimliğin gelişmesinden sonra geç olarak başvuran hastalarda cinsiyet değişimi söz konusu olamaz.

Sonuç olarak birinci basamaktan beklenen ambigüus genitelya ile doğan olguların, uzman bir kadro tarafından incelenmesini ve kesin cinsiyeti konusunda en uygun kararın verilmesini sağlamak amacı ile olası en kısa zamanda bu konuda deneyimi olan bir merkeze sevkini sağlanmasıdır.



Şekil 2. Ambigüus genitelyalı çocukta tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanı.

5. Çöliyak astalığı (glutene hassas enteropati): Hastalık hakkında bilgiler arttıkça klasik malabsorbsiyon formu (kronik ishal, karında distansiyon, kaslarda zayıflık, kilo alamama) dışında geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır. Özellikle iki yaştan sonra atipik seyretme olasılığı fazladır. Hastalar tek başına YKA ile başvurabilir. Karın ağrısının yanında demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, artrit, osteoporoz, transaminaz yüksekliği ya da nörolojik sorunlar olduğunda da Çöliyak hastalığı düşünülmelidir.

6. Ailese Akdeniz ateşi (AAA): Hastalığa neden olan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Homozigot M694V mutasyonu olan hastalar erken bulgu verip, ciddi bir klinik ile seyreder. En önemli klinik bulgu YKA'dır ve yakınmaların %80'ini oluşturur. Diğer yakınmalar artrit, göğüs ağrısı, ateş, cilt bulguları ve kas ağrısıdır.

B-Fonksiyonel Gastrointestinal

Hastalıklar (FGH): Karın ağrısına neden olan FGH'ler Roma kriterlerine göre beşe ayrılır:

1. Fonksiyonel dispepsi (FD): Karnın üst bölgesinde hissedilen ağrı ya da rahatsızlık dispepsi olarak adlandırılır. Rahatsızlık; dolgunluk hissi, erken doyma, gaz, geğirme, bulantı, öğürme ya da kusma şeklinde olabilir. Tanı için; ağrısını anlatabilecek çocuğun bir yıl içinde en az üç ay süreyle;

1- Karnın üst kısmında sürekli ya da yineleyen ağrı ya da rahatsızlık hissi olması,

2-Üst endoskopi dahil incelemelerde belirtileri açıklayacak organik bir hastalık bulunamaması,

3-Dispepsinin dışkılama ya da dışkılama paternindeki değişikliklerle ilişkili olmaması gereklidir. Ülser benzeri ve motilite bozukluğu benzeri belirtiler izlenebilir.

2. İrritabil bağırsak sendromu (İBS):

Dışkılama alışkanlığındaki değişikliklerle birlikte görülen karın ağrısı ya da huzursuzluk hissi vardır. Tanı için; ağrıyı tanımlayabilecek olgunluğa erişmiş çocukta bir yıl içinde en az üç ay süreyle;

a. Karın ağrısı ya da huzursuzluğun dışkılama ile rahatlaması ve/ya da dışkılama sıklığında değişiklik ile başlaması ve/ya da dışkının kıvamının değişikliği ile başlaması (en az ikisinin bulunması gerekli),

b. Belirtileri açıklayacak yapısal ya da metabolik bozukluğun olmamasıdır. Ayrıca dışkılama sıklığındaki anormallikler (günde üçten fazla ya da haftada üçten az), dışkı

kıvamındaki değişiklikler (sert ya da sulu), dışkılamada anormallik (ağrılı dışkılama ya da tam boşalmama hissi), müküs dışkılama ve gaz ya da karında gerginlik hissi gibi ek belirtiler de İBS'yi destekleyen bulgulardır. Hastaların %30'unda dispeptik belirtiler olabileceği unutulmamalıdır.

3. Fonksiyonel karın ağrısı (FKA): Ağrı genellikle göbek çevresinde olup, belirgin bir aktivite ile ilişkisi yoktur. Çocukların bir kısmı mükemmeliyetçi, bazıları ise fark edilmeyen bir öğrenme güçlüğüne sahiptir. Tanı için; en az üç ay süreyle;

a. Sürekli ya da çok sık karın ağrısı olması,
b. Ağrının fizyolojik olaylarla (yeme, menstrüasyon ve dışkılama) ilişkisinin olmaması,

c. Bazı günlük aktivitelerin engellenmesi,
d. Çocuğun gerçekten ağrıyı hissetmesi,
e. Karın ağrısını açıklayacak diğer Roma kriterlerinin olmaması gerekmektedir. Çocukta başağrısı, bulantı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi ek yakınmalar olabilir.

4. Abdominal migren: Tanısı için; bir yıl içinde, üç ya da daha fazla, iki saatle birkaç gün arasında sürebilen, karnın orta hattında akut ağrı atağı ve ara dönemlerde çocuğun belirtisiz olması,

a. Metabolik, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde, yapısal ya da biyokimyasal hastalığın bulunmaması,

b. Belirtilen bulgulardan herhangi ikisinin mevcut olması gerekir:

i. Atak sırasında baş ağrısı,
ii. Fotofobi,
iii. Ailede migren öyküsü,
iv. Tek taraflı baş ağrısı,
v. Atak için uyarıcı bulgular (aura): Görme bozukluğu, duyu bozukluğu ya da konuşamama gibi motor anormallikler.

Öyküde baş ağrısı olması tanı için gereklidir. Yoksa ayırıcı tanı zordur.

5. Hava yutma (aerofaji)

Fonksiyonel karın ağrısı olan hastaya ve ailesine hastalık ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Gereksiz incelemelerden kaçınılmalı, hastanın günlük aktivitelerini sürdürmesi sağlanmalı ve bunun için hasta ve ailesi ikna edilmelidir.

Sonuç olarak; YKA çocuk hekimlerinin en sık karşılaştığı sorunlardan biridir. Önemli olan öykü ve fizik incelemeden elde edilen ipuçlarını değerlendirip, uygun incelemeleri yaparak varsa YKA'ye neden olan organik patolojiyi belirlemektir.

Kaynaklar

- 1- Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children. Arch Dis Child 1958; 33: 165-170.
- 2- Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45 (Suppl II): II60-II68.
- 3- Hyams JS, Hyman PE. Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical practice. J Pediatr 1998; 133: 473-478.
- 4- Staiano A, Tozzi A. Chronic constipation in infancy and childhood. Int Sem Ped Gastroenterol Nutr 2000; 9: 10-15.
- 5- Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: A consensus statement. J Ped Gastroenterol Nutr 2000; 30: 207-213.
- 6- Hassall E. Peptic ulcer disease and current approaches to Helicobacter pylori. J Pediatr 2001; 138: 462-468.
- 7- Issenman RM. Inflammatory bowel disease: Presentation and clinical features. Int Sem Ped Gastroenterol Nutr 1997; 6: 2-5.
- 8- Auricchio S, Trancone R, Maurano F. Coeliac disease in the year 2000. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 773-780.
- 9- Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. QMJ 1999; 92: 309-318.
- 10- Wardhaugh A, Cosgrove M. The management of recurrent abdominal pain. Current Paediatrics 2001; 11: 276-280.
- 11- Zeiter DK, Hyams JS. Chronic abdominal pain. In Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice. (Ed. Lifschitz CH), Marcel Dekker Inc., New York, 2002; 537-550.