

T.C.
ZONGULDAK KARAEKİMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**⁶⁷GALYUM İLE İŞARETLİ KATYON DEĞİŞTİRİCİ
REÇİKENİN (DOWEX 50W) FONKSİYONEL KONSTİPE
HASTALARDA VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE KOLON
TRANSİTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANIMI**

Dr. Özden SAVAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ZONGULDAK
2006**

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**⁶⁷GALYUM İLE İŞARETLİ KATYON DEĞİŞTİRİCİ
REÇİKENİN (DOWEX 50W) FONKSİYONEL KONSTİPE
HASTALARDA VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE KOLON
TRANSİTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANIMI**

Dr. Özden SAVAŞ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇABUK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ZONGULDAK
2006**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarını, anlayışını ve sabrını esirgemeyen değerli hocam, bölüm başkanımız ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çabuk' a; Eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitime olan katkılarından dolayı bölüm öğretim üyemiz Yrd. Doç. Dr. Feyza Şen ve eski öğretim üyelerimiz Dr. Sevil Atavcı ve Dr. İrfan Peksoy'a;

Eğitimimin bir bölümünü geçirdiğim Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bilgilerini benden esirgemeyen başta bölüm başkanı Prof. Dr. İlhami Uslu olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Tez konumun belirlenmesindeki katkılarından dolayı fakültemiz Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Selim Aydemir'e;

Kolon transit değerlendirilmesi ile ilgili deneyimlerini benimle paylaşma nezaketini gösteren Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Halil Turgut Turoğlu'na ;

Çalışmamın istatistiksel hesaplamalarına ve değerlendirmelerine olan katkılarından dolayı Dekan Yardımcımız Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu'na ve fakültemiz KBB Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. M. Birol Uğur'a;

İn vitro çalışmalarına katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Erdal Cevher ve Uzm. Meltem Ocak' a, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Radyofarmasi Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Makbule Aşıkoğlu'na ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Levent Kabasakal' a;

Çalışmamın radyasyon dozimetrisi hesaplamalarına katkılarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mustafa Demir'e

Çalışmalarım sırasında beni özveriyle destekleyen asistan arkadaşlarım Dr. Nilgün Balkan Aksoy'a, Dr. Duygu Yörük'e, anabilim dalımız personeline ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Ufuk Samsar'a ;

Uzmanlık branşı seçimimde beni yönlendiren Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman'a;

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan ve beni bugünlere taşıyan sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Savaş,Ö. ⁶⁷Galyum ile işaretli katyon değiştirici reçinenin (Dowex 50 W) fonksiyonel konstipe hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde kolon transitinin değerlendirilmesinde kullanımı. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2006. Konstipasyon en sık görülen gastrointestinal yakınmalardan biridir. Konstipasyonun değerlendirilmesinde kolon transit bozuklukları hemen her zaman klinisyen tarafından sorgulanır. Kolon transit sintigrafisi, tüm kolon ve segmental kolon transitinin kuantitatif değerlendirilmesinde güvenli ve noninvaziv bir metod olarak bilinir. Bu çalışmada biz, ⁶⁷Galyum ile işaretli katyon değiştirici reçine (Dowex 50 W) içeren test yemeği ile fonksiyonel konstipe hastalarda kolon transitinin değerlendirilmesi ve sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmayla kıyaslanmasını amaçladık. ⁶⁷Galyum-Dowex 50 W in vitro stabilitesini mide, ince barsak ve kolon pH'larına benzer (sırasıyla pH değerleri; 1.2, 5.3, 7.4) pH değerlerine sahip solüsyonlarda gösterdik. ⁶⁷Galyum-Dowex 50 W içeren test yemeği ile 16 fonksiyonel konstipe ve 7 sağlıklı gönüllüde kolon transit sintigrafisi yapıldı. 4 dakikalık anterior-posterior statik görüntüler, test yemeğinin yenilmesinden hemen ve 6, 24, 48, 72, 96 saat sonra, sırtüstü pozisyonunda alındı. Kolon transit sintigrafisinden elde edilen bilgiler, Geometrik merkez (GM), segmental aktivite retansiyon oranları ve görsel olarak değerlendirildi GM değerlerine göre, 24. ve 48. saatlerde kolon transitinin fonksiyonel konstipe hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yavaşlamış olduğunu saptadık (24.sa p=0.039, 48.sa p=0.001). Aktivite retansiyon oranları yöntemiyle karşılaştırdığımızda ise 24. saatte sadece sağ kolonda (p=0.005), 48. saatte ise tüm kolon segmentlerinde anlamlı gecikmenin (sağ kolon p=0.008, sol kolon p=0.002, rektosigmoid kolon p=0.004, feçes p=0.001) gerçekleştiğini gördük. ⁶⁷Ga-Dowex 50 W bileşiğinin kolon transit değerlendirilmesinde ¹¹¹In-katyon değiştirici reçine bileşiklerine bir alternatif olduğu sonucuna vardık. Ayrıca mide ve ince barsak pH'larına benzer pH'ya sahip solüsyonlarda stabil olduğunu gösterdiğimiz bileşiğimiz, mide ve ince barsak transit çalışmalarında da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kabızlık, Galyum, katyon değiştirici reçine, kolon transit sintigrafisi.

ABSTRACT

Savaş,Ö. Usage of ^{67}Ga labelled cation ion exchange resins (Dowex 50 W) in evaluation of colonic transit in functional constipated patients and healthy volunteers. Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Nuclear Medicine, Zonguldak 2006. Constipation is one of the most common gastrointestinal complaints. The abnormality of the colonic transit is almost always questioned by the clinicians in the workup of constipation. Colonic transit scintigraphy is known to be safe, noninvasive method to demonstrate the whole and regional colonic transit, quantitatively. In this study, we aimed to evaluate colonic transit by ^{67}Ga labelled cation ion exchange resins (Dowex 50 W) containing test meal in functional constipated patients and compare healthy volunteers' colonic transit study. We showed in vitro stability of ^{67}Ga - Dowex 50 W compound by testing it in solutions whose pH values are similar to stomach's, small and large bowel's pH values (pH 1.2, 5.3, 7.4, respectively). Colonic transit scintigraphy was performed with ^{67}Ga - Dowex 50 W containing test meal in 16 functional constipated patients and 7 healthy volunteers. Four minute anterior-posterior static images were taken immediately and at 6, 24, 48, 72, 96 hours after ingestion of the test meal in supine position. The data from colonic transit scintigraphy was analyzed with geometric center (GC), segmental activity retention ratios and direct observation. We determined significant slowdown colonic transit in constipated patients than the control group, according to GC values, at 24 and 48 hours (24thhr p=0.039, 48th hr p=0.001). When we made comparison between 2 groups by segmental activity retention values, we saw significant slowdown in right colon at 24thhr (p=0.005) and slowing in whole segments a 48th hr (right colon p=0.008, left colon p=0.002, rectosigmoid colon p=0.004, feces p=0.001). We concluded that ^{67}Ga -Dowex 50 W is an alternative compound to ^{111}In - cation ion exchange compounds in colonic transit evaluation. And it might also be useful in gastric and small bowel transit studies regarding its stability shown in solutions whose pH values are similar to stomach and small bowel.

Key words: Constipation, Gallium, cation exchange resin, Colonic transit scintigraphy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLOLAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fonksiyonel konstipasyon.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	5
2.2. Kolon Fizyolojisi.....	5
2.3. Etyopatogenez.....	9
2.4. Değerlendirme.....	11
2.4.1. Kolon Transit Ölçümleri.....	11
2.4.2. Radyolojik Yöntemler.....	11
2.4.3. Radyonüklid Yöntemler.....	13
2.4.4.Ek Çalışmalar.....	22
2.4.5. Üst Gastrointestinal Sistem Transitinin Değerlendirilmesi..	22
2.5. Tedavi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	33
5.BULGULAR.....	34
6.TARTIŞMA.....	43
7.SONUÇLAR.....	53
8.KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	60
EK 1: Gönüllülerin bilgi ve onam formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ark.	: Arkadaşları
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
Cl ₃	: Klorür
⁵¹ Cr	: Krom 51
ÇK	: Çıkan Kolon
DTPA	: Dietilentriaminopentaasetik asit
g	: Santrifüj birimi
⁶⁷ Ga	: Galyum 67
GM	: Geometrik merkez
HCl	: Hidroklorik asit
5-HT	: Serotonin
¹³¹ I	: İyot 131
¹¹¹ In	: İndiyum 111
İK	: İnen Kolon
K	: Konstipe
kcal	: kilo kalori
MBq	: Mega Becquerel
mCi	: mili Curie
M	: Molar
N	: Normal
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Neuropeptid Y
ROI	: İlgi alanı (<i>Region of interest</i>)
rpm	: Santrifüjün dakikadaki dönüş sayısı
RS	: Rektosigmoid
SG	: Sağlıklı Gönüllü
std	: Standart
TK	: Transvers Kolon
²⁰¹ Tl	: Talyum 201
^{99m} Tc	: Metastable Teknesyum 99

VİP	: Vazointestinal peptid
μCi	: mikro Curie
U/ml	: Ünite/mililitre
Σ	: Sigma, toplam
~	: Yaklaşık

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1 İlgili Alanlarının Çizimi.....	29
Şekil 3.2 Normal Kolon Transiti.....	29
Şekil 3.3 Genel Yavaş Kolon Transiti.....	30
Şekil 3.4 Sağ Kolonda Gecikme.....	30
Şekil 3.5 Distal Kolonda Gecikme.....	31
Şekil 5.1 Sağlıklı gönüllü ve konstipe grupta GM (ortalama±standart sapma).....	38
Şekil 5.2 Sağlıklı gönüllü grupta ölçüm periyotlarında segmentlerdeki ortalama aktivite retansiyon yüzdeleri.....	39
Şekil 5.3 Konstipe grupta ölçüm periyotlarında segmentlerdeki ortalama aktivite retansiyon yüzdeleri.....	40
Şekil 5.4 Konstipe grupta transit özelliklerine göre hastaların dağılımı.....	41

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Fonksiyonel konstipasyon için Roma II kriterleri	2
Tablo 2.2 Konstipasyon: Tanı ve spesifik tedavi	3
Tablo 2.3 Kolon transit çalışmalarında kullanılan ajanlar ve veriliş şekilleri	14
Tablo 2.4 pepsin ve HCl içeren pH'sı 2 ile 4 arasında değişen mide içeriğini taklit eden ortamdaki, bağlanma yüzdeleri.....	16
Tablo 2.5 lipaz, tripsin ve glikokemodeoksikolik asit pH'sı 7.2 olan ince barsak içeriğini taklit eden ortamdaki, bağlanma yüzdeleri.....	16
Tablo 2.6 lipaz, tripsin ve glikokemodeoksikolik asit içeren farklı pH'daki solüsyonlarda ⁶⁷ Ga- aktif karbon bileşiğinin, bağlanma yüzdeleri.....	17
Tablo 2.7 Ratlarda ⁶⁷ Ga'nin kümülatif 3 günlük dışkı ve idrar toplamı.....	19
Tablo 5.1 Bireylerin demografik dağılımı.....	34
Tablo 5.2 ⁶⁷ Ga-Dowex 50 W bileşiğinin; mide, ince barsak ve kalın barsak ortamlarının pH'larına uygun solüsyonlardaki in vitro stabilitesi.....	34
Tablo 5.3 Sağlıklı gönüllü grubunda ölçüm periyotlarına göre GM ölçüm değerleri	36
Tablo 5.4 Konstipe grupta ölçüm periyotlarına göre GM ölçüm değerleri.	36
Tablo 5.5 Cinsiyetlerin gruplara dağılımı.....	36
Tablo 5.6 Sağlıklı gönüllü grubunda ölçüm periyotlarına göre segmentlerdeki aktivite retansiyon yüzdeleri.....	39
Tablo 5.7 Konstipe grupta ölçüm periyotlarına göre segmentlerdeki aktivite retansiyon yüzdeleri.....	39
Tablo 5.8 Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri ve ölçüm periyotlarındaki GM değerleri	42
Tablo 6.1 Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarda GM değerlerinin kıyaslanması.....	48
Tablo 6.2 Çalışmalardaki farklı kolon transit özelliklerinin dağılımı.....	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konstipasyon en sık görülen gastrointestinal yakınmalardan biridir. Konstipasyon şikayeti ile başvuran hastanın klinik değerlendirmesinde, organik bir neden yada sistemik bir hastalık bulunamadığında, tanı basamağında ve tedavi seçiminde objektif tanısal metotlara ihtiyaç vardır. Bu metotlar, birincil olarak konstipasyon şikayetinin mutlak yavaşlamış transit süresine mi yoksa hastanın hatalı algısına mı bağlı olduğunu ayırır ve yavaşlamış transitin yeri ve niteliği hakkında tanısal bilgi verir. İkincil olarak konstipasyon için uygulanan tıbbi veya cerrahi tedavinin etkisini değerlendirmeye olanak sağlar. Kolon transit özelliklerini objektif olarak değerlendirmek için günümüzde çeşitli radyolojik ve radyonüklid yöntemler bulunmaktadır (1-4).

Bu çalışmada Roma II kriterlerini taşıyan fonksiyonel konstipe hastalarda, ⁶⁷Galyum(Ga) ile işaretlenmiş katyon değiştirici reçine içeren test yemeği ile kolon transitinin belirlenmesi, sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışma ile kıyaslanması ve bu yöntemin kliniğimiz için rutin bir tetkik haline gelmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FONKSİYONEL KONSTİPASYON

Yazılı metinlerde bulunan konstipasyon tanımı genellikle barsak hareketi sıklığına dayanır (örneğin < 3 dışkılama/ hafta). Ancak bu tanımlama, kendini kabız olarak tanımlayan çoğu hastanın dışkıları zorlanma, sert dışkılama gibi eşlik eden diğer semptomlarını gözardı eder. Bu tanımlama kargaşasını gidermek için 1999 yılında Roma II kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.1). Bu kriterler transit ve defekasyon bozukluklarını içerir (1, 5).

Tablo2.1 Fonksiyonel konstipasyon için Roma II kriterleri (1, 5)

Geçtiğimiz 12 ayın ikisinde veya daha fazlasında, en az 12 haftadır (birbirini takip etmek zorunda değildir) aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunması:
1) Dışkılamaların ¼'den fazlasında zorlanma, 2) Dışkılamaların ¼'den fazlasında topak topak, pütürlü veya sert dışkılarının bulunması, 3) Dışkılamaların ¼'den fazlasında tam boşalamama hissinin bulunması, 4) Dışkılamaların ¼'den fazlasında anorektal tıkanıklık hissinin oluşu, 5) Dışkılamaların ¼'den fazlasında el yardımı (parmakla boşaltmak, pelvik tabanın desteklenmesi gibi) ile kolaylık sağlamak, ve/veya 6) Haftada üçten daha az dışkılama
İrritabl barsak sendromunda yumuşak dışkı görülmez ve yumuşak dışkı geçersiz bir kriterdir.

Konstipasyon bir hastalık değil, semptomdur. Bu yüzden konstipe hastalarda, konstipasyona neden olabilecek tıbbi nedenler araştırılmalıdır (Tablo 2.2) ve tedaviye dirençli olgularda daha spesifik tedavilere yanıt verebilecek fizyolojik alt gruplar belirlenmelidir (1).

Tablo 2.2 Konstipasyon: Tanı ve spesifik tedavi (1)

Patoloji	Tanı	Spesifik Tedavi
Kabızlığa neden olan ilaçlar (opiyatlar, psikotropikler, antikolinerjikler, dopaminerjikler, kalsiyum kanal blokerleri, safra asidi bağlayıcılar)	hikaye	İlacın bırakılması yada alternatifi ile değiştirilmesi
Endokrin rahatsızlıklar (gebelik, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm, feokromasitoma)	Klinik durum, endokrin fonksiyon testleri	Hormon replasmanı, operasyon, vb
Nörolojik rahatsızlıklar -sistemik (ör.,diabetik nöropati, Parkinson hastalığı) -travmatik (ör., spinal kord hasarı)	Hikaye, nörolojik muayene	-özel bir tedavi yoktur. -programlanmış barsak egzersizleri, süpozatuarlar ve lavmanlarla kolaylaştırma
Kolonik sinir ağı nöropatisine bağlı yavaş transit	Transit zamanı ölçümü, transmural kolon biyopsisi	İnce barsak zamanı normal ise kolektomi (laksatifler başarısızdır)
Megakolon	X-ray	kolektomi (laksatifler başarısızdır)
Pelvik taban dissinerjisi (anismus)	Doğrulayıcı bir test mevcut değildir.Proktolojik muayene, anorektal manometri, elektromyografi, defakografi, balon expulsion test	Davranış eğitimi Biyofeedback eğitimi
Kısa segment Hirschsprung hastalığı	Rektal biyopside asetil kolinesteraz reaksiyonu	İnternal anal sfinktere miyotomi
Megarektum	X-ray	Lavmanlar ve laksatiflerle düzenli boşaltım
İnternal rektal prolapsus, Soliter Rektal Ülser	Proktolojik muayene,defekografi	Lif eklenmesi, transabdominal rektopeksi, Delorme prosedürü
Dışkı retansiyonlu rektosel	Proktolojik muayene, defakografi	Transanal tamir

Eğer klinik değerlendirmede konstipasyona neden olabilecek bir hastalık veya ilaç kullanımı saptanamadıysa hasta fonksiyonel konstipe olarak düşünülmelidir. Başlanacak ampirik tedavi diyetle lif eklenmesidir. Bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda fizyolojik alt grubu belirlemek için ileri tetkiklere ihtiyaç vardır (1).

Bir semptom olan konstipasyon uzamış mide boşalımına, jejunoileal transitteki değişikliklere veya gecikmiş kolon transitine bağlı olabilir. Uzamış geçişin kesin lokalizasyonu hastalığın temel nedenini saptamada önemlidir. Kolondaki geçişin gecikmesi; yavaş geçişli konstipasyona bağlı olabileceği gibi, pelvik çıkış engellenmesine de (*pelvic outlet obstruction*) bağlı olabilir (6). Mc Lean ve ark.'nın 211 kronik idiyopatik konstipe hastanın klinik değerlendirilmesinde kolon transit sintigrafisinin etkisi üzerine yaptıkları retrospektif çalışmada, kolon transit sintigrafisi sonrası % 51 hastada konstipasyonun alt tiplerinin (yavaş transitli konstipasyon, obstrükte defekasyon, fonksiyonel barsak hastalıkları) tanısının değiştiği saptanmıştır (7). 1009 konstipe hastada yapılan başka bir çalışmada, kolon transit ve pelvik taban fonksiyonu sintigrafik ve manometrik olarak değerlendirilmiş ve 131 hastada yavaş geçişli konstipasyon (yavaş kolon transit, normal pelvik taban fonksiyonu), 249 hastada pelvik taban fonksiyon bozukluğu (normal kolon transit, anormal pelvik taban fonksiyonu), 32 hastada yavaş geçişli konstipasyon ve pelvik taban fonksiyon bozukluğu birlikteliği ve 597 hastada irritable barsak sendromu (normal kolon transit ve pelvik taban fonksiyonu) saptanmış. Sadece yavaş geçişli kolon transit olan hastalar abdominal kolektomi ve ileorektostomi, sadece pelvik taban fonksiyon bozukluğu olan hastalara pelvik taban eğitimi, yavaş geçişli kolon transitinin pelvik taban fonksiyon bozukluğu ile birlikte olduğu hastalarda başarılı pelvik taban eğitimi sonrası kolektomi ve ileorektostomi, irritable barsak sendromlu hastalara ise tıbbi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi öncesi fizyolojik testlerle etiyojolojiyi belirlemeyen serilerde (Yoshioka ve Keighley 1989 (8), Akervall ve ark. 1988 (9), Kamm ve ark. 1988, Vasilevsky ve ark. 1988 (10), Leon ve ark. 1987 (11), Roe ve ark. 1986 (12)) başarı %58 ile 79 arasında değişirken, fizyolojik testlerle etiyojoloji belirlendikten sonra yapılan cerrahi tedavi sonrası (Pemberton ve ark. 1991 (13), Wexner ve ark. 1991 (14), Sunderland ve ark. 1992 (15), Mahendrarajah ve ark. 1994 (16), Redmond ve ark. 1995 (17)) başarı %88 ile 100 arasındadır (18). Kolon transit sintigrafisi sonrası klinik değerlendirmedeki değişiklik ve cerrahi başarıdaki bu farklılıklar bize fizyolojik çalışma ile alt tiplerin belirlenmesinin tedavi metodunun seçiminde ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Klinikte sık görülen konstipasyon yakınmasının, batı dünyasında tanımına göre yaygınlığı (prevelansı) %2 ile %20 arasında değişir (4). Amerika Bileşik Devletlerinde konstipasyon yakınması, doktora başvuruların %1,2'sini oluşturur (1). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar (1, 4, 19, 20). (Yapılan literatür taramasında Türkiye'deki konstipasyon sıklığına ait epidemiyolojik çalışmaya rastlanmamıştır.)

2.2 KOLON FİZYOLOJİSİ

Tüm gastrointestinal sistem çeperinde olduğu gibi kolonda anatomik olarak dıştan, içe; 1) Seroza 2) Longitudinal kas tabakası 3) Sirküler kas tabakası 4) Submukoza 5) Mukoza ve bunlara ek olarak içinde kas lifleri bulunan muskularis mukoza tabakalarından oluşur. Kas tabakası düz kas niteliğindedir (21).

Kolonun başlıca fonksiyonları; kimustan su ve elektrolit emilimi, fekal maddenin dışarı atılncaya kadar depolanması ve uygun olduğunda dışkının boşaltılmasıdır (2). Her gün 1200 ile 1500 ml ileal sıvı kolona girer ve 200 ile 400ml dışkı ile atılır. Kolon; suyun, elektrolitlerin ve kısa zincirli yağ asitlerinin transmural emilebilmesi için uzun süre dışkıyı depolar ve karıştırır (22). Bu fonksiyonlar için şiddetli hareketler gerekmediğinden kolon hareketleri normalde ileri derecede yavaştır (21). Ritmik ileri-geri hareketler içeriğin adım adım hareketiyle beraber yaklaşık saatte 1 cm akış hızı sağlar (22). Lümen içeriğinin karıştırılması ve ilerlemesi miyojenik, nörojenik ve hormonal kontrol altında olan motor aktiviteye bağlıdır. Lümen içi basınç incelemelerinde kolonda üç tip motor aktivite kaydedilmiştir. Bunlar; fazik kontraksiyonlar, organize kontraksiyon grupları ve dev ilerleyen kontraksiyonlardır.

Fazik kontraksiyonlar

Kolonun bireysel bir noktasında oluşan, yayılım göstermeyen, uzun yada kısa süreli olabilen kontraksiyonlardır. Esas rolleri lümen içeriğini karıştırmaktır.

Organize kontraksiyon grupları

Kolonun birçok alanında oluşurlar. Birçok alanda eş zamanlı veya kısa bir kolon parçasında eş zamanlı olarak oluşabildikleri gibi (ilerlemeyen, *non-migrating*) kolonun yarısından fazla uzunlukta ardı ardına oluşabilir (ilerleyen, *migrating*). Kolonda ilerleyen kontraksiyon gruplarıyla, sindirim işlemleri arasında (*interdigestive*) görülen ilerleyen motor kompleksleri (*migrating motor complexes*, *MMC*) arasında önemli farklar vardır.

Dev ilerleyen kontraksiyonlar

Bunlar kütle (*mass*) hareketlerinin ve defekasyonun nedenidir. İnsanlarda günde bir veya iki kez görülürler. Etiyolojileri bilinmemektedir, ancak uyandıktan sonra ve zaman zaman yemek yedikten sonra oluşma eğilimindedirler. İnsanlarda ilerleme hızı yaklaşık 10 cm.'dir ve proksimal kolondan başlarlar. Bir kısmına defekasyon hissi eşlik eder. Dev ilerleyen kontraksiyonların miyoelektriksel korelasyonu henüz belirlenmemiştir. Defekasyon ise, bir dev ilerleyen kontraksiyon sonucu oluşabilecek, rektal retansiyonu takip eden istemli bir harekettir (2).

Kolonun motor aktivitesinin nörojenik kontrolü intrinsik (enterik sinir sistemi) ve ekstrinsik (otonom sinir sistemi) yollarlar ile sağlanır.

2.2.1 Enterik sinir sistemi

Tamamen organ duvarında yer alır ve internal anal sfinktere kadar devam eder (4). Temel olarak iki pleksustan ibarettir: 1) longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan miyenterik veya Auerbach pleksusu denilen dış pleksus ve 2) submukozada yer alan submukozal veya Meissner pleksusu denilen iç pleksus.

Miyenterik pleksus, tüm gastrointestinal kanal boyunca birbiriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla meydana gelir. Temel olarak barsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Uyarıldığında temel etkileri şunlardır:

- 1) artmış tonik kontraksiyon,
- 2) ritmik kontraksiyonlarının yoğunluğunda artma,
- 3) kontraksiyon ritminin hızında hafifçe artma,
- 4) peristaltik dalgaların hızlanmasına neden olan uyarıcı dalgaların ileti hızında artmadır.

Miyenterik pleksus tamamen uyarıcı olarak düşünülmemelidir. Çünkü bazı nöronlar inhibitördür ve terminal uçlarından vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi

inhibitör peptidler salgılayarak gastrointestinal kanalın birbirini takip eden segmentleri arasında gıdanın hareketini engelleyen sfinkter kasları inhibe ederler.

Submukozal pleksus, myenterik pleksusun tersine her bir küçük barsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Birçok duysal sinyal gastrointestinal epitelden kaynaklanır ve daha sonra submukozal pleksusta toplanarak lokal intestinal sekresyon, lokal absorpsiyon ve lokal kan akımını kontrol eder (21).

Enterik sinir sisteminin önemli kabul edilen nörotransmitterleri; asetilkolin, taşikininler (P maddesi, neurokinin A), nitrik oksit (NO), adenosin trifosfat (ATP), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nöropeptid Y (NPY), opioid peptidler ve serotonin (5-HT)dir. Asetilkolin, taşikininler eksitasyona neden olurken, NO, ATP, VIP, NPY inhibisyona neden olur (23). Serotonin ise enterik sinir sisteminde nöronlar arası işlev gördüğüne inanılır (24).

2.2.2.Otonom sinir sistemi

Sempatik ve parasempatik liflerden oluşur. Kraniyal parasempatikler tamamen vagus siniri içinde taşınır ve kolonun birinci yarısına kadar olan bölgeyi innerve ederler. Sakral parasempatikler ise ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral spinal segmentlerden doğarlar (S2-S4) ve pelvik sinirler içerisinde kolonun distal yarısına ulaşırlar. Sigmoidal, rektal ve anal bölgeler parasempatik lifler tarafından diğer barsak alanlarına göre daha iyi innerve edilirler, bu özellik defekasyon refleksi için önemlidir. Parasempatik sistemin postganliyonik nöronları miyenterik ve submukozal pleksus içerisine yerleşmişlerdir ve parasempatik sinirlerin uyarılması, enterik sinir sisteminin tamamında genel bir aktivite artışına neden olur. Kolonun birinci yarısına kadar olan kısmının sempatik lifleri; çöliyak ve superior mezenterik pleksusdan, transvers kolonun ikinci yarısı, inen ve sigmoid kolonun sempatik lifleri; inferior mezenterik ve superior hipogastrik pleksustan, rektumun sempatik lifleri ise inferior hipogastrik pleksustan kaynaklanır. Sempatik pleksuslarda yer alan postganliyonik nöronların lifleri enterik sinir sistemi içerisindeki nöronlarda sonlanır ve parasempatik sistemden farklı olarak tüm kolonda eşit şekilde dağılım gösterir. Sempatik sistemin uyarılması kolon aktivitesinde inhibisyona neden olur. Bu etkiyi; norepinefrinin düz kas üzerine (muskularis mukoza hariç) direkt hafif inhibisyon etkisi ve enterik sinir sistemi nöronlarına norepinefrinin güçlü inhibitör etkisi ile

oluşturur. Böylece sempatik sinir sisteminin kuvvetli uyarılması kolonda dışkının hareketini durdurabilir.

Parasempatik nöronlar kolinerjik, sempatik nöronlar adrenerjiktirler. Asetokolin salınımı yukarıda da bahsedildiği gibi barsak hareketini ve sekresyonunu arttırıp internal anal sfinkterde gevşemeye neden olurken, norepinefrin salınımı asetokolinin zıttı etki oluşturur.

Eksternal anal sfinkter pudental sinir (S2-S4) tarafından innerve edilir. Internal anal sfinkterin sempatik sinir lifleri inferior hipogastrik pleksusdan, parasempatik lifleri pelvik splanknik sinirlerden kaynaklanır (4, 21).

Yemeklerden sonra görülen kitle hareketleri gastrokolik ve duodenokolik reflekslerle kolaylaştırılır. Bu refleksler mide ve duodenumun gerilmesinden kaynaklanır. Ekstremsinirler kesildiği zaman, bu refleksler ya hiç oluşmazlar ya da çok zor meydana gelirler. Bundan da, bu reflekslerin hemen hemen tamamen otonom sinir sistemi tarafından başlatıldığı anlaşılmaktadır.

Kolon aktivitesini etkileyen diğer otonomik refleksler; peritoneointestinal, renointestinal, vezikointestinal ve somatointestinal reflekslerdir. Peritoneointestinal refleks peritonun iritasyonu sonucu oluşur. Özellikle peritonitli hastalarda, uyarıcı enterik sinirleri kuvvetle inhibe ederek intestinal paraliziye neden olabilirler. Renointestinal ve vezikointestinal refleksler sırasıyla böbrek ve idrar kesesi iritasyonu sonucu intestinal aktiviteyi inhibe ederler. Son olarak, karın derisi iritasyonu ile uyarılan somatointestinal refleks de barsakta inhibisyona neden olur (21).

Motor uyarıdan başka, ekstrinsik sinir sistemi parasempatik ve sempatik duysal lifler aracılığıyla duysal bilgiyi de taşırlar. Distansiyon ve bazı lümen içi kimyasal uyarılara karşı duyarlıdırlar. Böylece distal kolonun distansiyonunun daha proksimaldeki tüm gastrointestinal kanalın motilitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (25).

Defekasyon kısmen istemli, kısmen istemsiz bir eylemdir. Çoğu zaman rektumda feçes bulunmaz. Bu kısmen anüsten yaklaşık 20 cm yukarıda, sigmoid kolonla rektum arasındaki kavşakta zayıf bir fonksiyonel sfinkterin bulunmasından ileri gelir. Burada keskin bir açının varolması rektumun dolmasına karşı direnç oluşumuna katkıda bulunur. Kitle hareketi feçesi rektuma ittiği zaman, anorektal alandaki mekanik reseptörler uyarılır, defekasyon ihtiyacı doğar ve bu esnada rektumda kasılma, internal anal sfinkterde gevşeme görülür. Eğer kişi defekasyon

için uygunsa, istemli olarak eksternal anal sfinkter kasılır ve ondan sonra internal anal sfinkter tonusunu yeniden kazanır. Boşalma gerçekleştiğinde, her iki sfinkter ve puborektal kaslar gevşer ve anorektal açığı azalır. Karın içi basıncın artırılması ve rektumun peristaltik dalgalarında dışkıının çıkarılmasına yardımcı olur (4, 21).

2.3 ETYOPATOGENEZ

Konstipasyon etiolojisinde birçok faktör araştırılmış ve fonksiyonel konstipasyonun zemininde çeşitli mekanizmaların olduğu kabul edilmiştir.

Konstipasyonun kolonda artmış su absorpsiyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüş, ancak bu konuda herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Benzer oranlarda sıvı alımı olan konstipe hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (26).

Akut ya da kronik egzersizin kolon aktivitesi üzerine etkisi araştırılmış ve anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır (27, 28). Ancak konstipe hastalarda benzer çalışmalar yapılmamıştır.

Çeşitli topluluklar arasında günlük diyet içerisinde kullanılan liflerin laksatif özellikleri bilinmektedir. Bu durum topluluklar arasında günlük dışkı ağırlığındaki farklılıkların başlıca nedenidir (1, 28). Bununla birlikte, diyetle birlikte lif alımı konstipasyon için esas belirleyici faktör değildir. Britanya popülasyonunda günlük diyetle lif alımı ve barsak transit zamanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine de liften zengin beslenme konstipasyon tedavisinde yararlıdır. Diyetteki lifin laksatif etkisi oldukça karmaşık olup halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemel sebebi sindirilmemiş barsak içeriğinin oluşturduğu mekanik distorsiyon ve suyla ilişkili bakterilerin artışıdır. İşlenmemiş kepeğin ince kepekten daha etkili oluşu, barsak mukozasındaki multimodal reseptörlerin katı parçacıklarla taktile uyarılması ile açıklanabilir. Sonuçta yüksek lif içerikli diyetin net etkisi daha fazla ve daha yumuşak dışkıdır.

Dışkılama özellikleri, barsak motilite değişiklikleri ve konstipasyon semptomları kişilerin stres düzeyleri ve erken tuvalet eğitimi ile ilişkili olabilir. Psikolojik stres altındaki bireylerde normal transit zamanına rağmen ciddi konstipasyon vakaları bildirilmiştir (29). Bu durumda klinisyenin yaklaşımı psikolojik değerlendirme ile belirlenebilir.

Konstipasyon davranışı erken yaşta öğrenilebilir. Bir çocuk dışkısını tutmak için anal sfinkterini kasma ve defekasyonu engellemesini öğrenebilir. Drossman,

defekasyonun verdiği memnuniyet ile ailenin çocuktan dışkısını tutmasını istemesi arasındaki çelişkinin konstipasyona neden olabileceğini ileri sürmüştür. Bazı araştırmalar hatalı tuvalet eğitiminin pelvik taban dissinerjisi ve enkoprezis gibi anorektal bozukluklara neden olabileceğini desteklemektedir.

Dışkılama dürtüsünün baskılanması toplumda sıktır ve olguların 1/4'ünde saatler sonra bile dürtü tekrar hissedilmeyebilir (30). Gönüllülerde defekasyonun kasıtlı engellenmesi, dışkının sıklığının ve ağırlığının azalmasına neden olduğu gibi, total ve segmental transit zamanında da uzamaya neden olmuştur. Dışkının istemli olarak tutulması mide boşalmasının gecikmesi de eşlik eder ve sonuçta konstipe hastalarda mide boşalımında ve ince barsak transitinde yavaşlama görülür.

Ciddi konstipasyon enterik sinir sistemindeki bozukluğa, bu bölgedeki nörotransmitter veya reseptörlerindeki anormalliğe veya merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi arasındaki akstaki problemlere bağlı olabilir. Ciddi konstipasyonu olan bazı hastalarda kolektomi materyallerinde myenterik ve submukozal pleksuslarda morfolojik değişiklikler gösterilmiştir (31), ancak fonksiyonel konstipasyondaki durum bu değildir.

Myenterik pleksusun hasarlanmasının yaygın olarak inanılan nedeni kullanılan laksatiflerdir. Ancak insanlar ve rodentlerdeki yeni kanıtlar bu hasarın karşıındadır. Radyolojik olarak tanımlanmış bir bozukluk olan "Katartik kolon" son yıllarda gözlenmemektedir. Bu durumun muhtemel sebebi toksik laksatiflerin piyasadan kaldırılmış olmasıdır.

İntestinal sistemde yavaş transitli kolon disfonksiyonu ve anorektal disfonksiyon, fonksiyonel konstipasyona yol açabilir. Gecikmiş veya yavaş kolon transiti, yüksek lif içerikli diyetle rağmen radyoopak belirleyicilerin kolondan yavaş boşalmasıyla tanımlanabilir. Referans kliniklerde bu hastalar konstipe hastaların 1/3'n oluşturmaktadır.

Artmış mukoza teması su absorbsiyonunu arttırır, bu da dışkının pütürlü olmasına, dışkılamanın seyrekleşmesine, dışkılarken zorlanmaya ve tam boşalmama hissine sebep olur. Bazı yazarlar yavaş transitli konstipasyonu, tüm tedavi yöntemlerine kötü cevap veren çok yavaş transit ile sınırlamışlardır.

Anorektal disfonksiyon, anal sfinkterin ve pelvik tabanın defekasyon sırasında normal fonksiyon göstermemesidir. Bu durum aynı zamanda yavaş transite de neden olabilir.

Yavaş transitli çok az hastada megakolon mevcuttur. Ancak megakolonun yavaş transitin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir (1).

2.4. DEĞERLENDİRME

Hastanın hikayesinden konstipasyona neden olabilecek veya konstipasyonu şiddetlendirebilecek faktörler belirlenebilir. Bu faktörler;

- 1) kötü genel sağlık durumu,
- 2) ilaç kullanımı (opiyatlar, psikotropikler, antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokerleri, antikolinergikler, dopaminerjikler, safra asiti bağlayıcıları),
- 3) psikolojik durum (depresyon, psikolojik stresler),
- 4) liften fakir beslenme,
- 5) medikal hastalıklardır (diabet, hipotiroidizm, porfiri, amiloidoz, psödoobstrüksiyon, hiperkalsemi).

Semptomların kronikliği ve doğası tanı amaçlı çalışmaları etkileyecektir. Rektal muayene ile dışkıının kıvamı, anal striktür, eksternal veya internal rektal prolapsus, zorlanmaya veya rektal kitleye bağlı anormal perineal iniş saptanabilir. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, kan kalsiyumu ve bazal TSH yapılmalıdır. 50 yaş üzeri hastalarda yeni ortaya çıkan dışkılama değişikliklerinde; baryum lavman ile beraber sigmoidoskopi veya kolonoskopi ile kitle varlığı dışlanmalıdır.

Eğer değerlendirmede konstipasyona neden olabilecek hastalık veya ilaç kullanımı (Tablo 2.2) saptanamaz ise hasta fonksiyonel konstipe olarak düşünülmelidir. Bu hastalarda bir sonraki aşama diyetlerine lif eklenmesi olmalıdır. Eğer hasta diyetine lif eklenmesine tatminkar cevap vermiyorsa, fizyolojik alt tipinin belirlenmesi için ileri tetkiklerin yapılması gerekir (1).

2.4.1.Kolon transit ölçümleri

Ölçümlerin tarihsel gelişimine baktığımızda birçok teknik denenmiştir. Burada ayrıntılı olarak kolon transit ölçümünde genel kabul görmüş olan radyolojik ve radyonüklid yöntemlerden bahsedilecektir (1-3).

2.4.2.Radyolojik yöntemler

İlk olarak barsak transit zamanı oral yoldan verilen markerların dışkıda görülmesiyle değerlendirilmiştir. Bu yöntemi ilk kez bizmut kullanarak yapan Hertz

1907'de yayınlamıştır. Ardından Alvarez ve Freedlander 1924'de boyalı cam parçacıkları, Mulinos 1935'de, Carmine ve Burnett 1923'de ve Hoelzel 1930'da keten bilyeleri kullanarak transit zamanı ölçümü çalışmaları yapmışlardır. 1960'da Connell ve Rowland ile 1970'de Holdstock ve Misiewick radyotelemetrik kapsül kullanmışlardır. Hinton ve arkadaşları 1969'da radyoopak polietilen parçacıkları kullanmışlar ve dışkının radyografisini çekerek oral yoldan verilen parçacıkların %80'ninin dışkıda görüldüğü zamanı, transit zamanının %80'i olarak tanımlamıştır. Genelde %80'i beş günün sonunda görülmüştür. 1976'da Cummings ve arkadaşları, Hinton ve arkadaşlarının tekniğini modifiye etmişler ve değişik tipte radyoopak markerlar kullanarak tek bir dışkının analizi ile transit zamanı ölçümü yapmışlardır.

1979'da Becker ve Elsborg dışkı toplanmasına gerek olmayan karın radyografileri ile değerlendirilen bir metod yayınlamışlardır ve 1981'de Arhan ve arkadaşları bu metodu birçok karın radyografisi ile segmental kolon transit zamanı ölçülebilecek hale getirmiştir (2, 32). 1987'de Metcalf ve arkadaşları 3 gün boyunca farklı boyutlarda radyoopak markerların alındığı ve 4-7. gün arası tek bir karın radyografisinin total ve segmental kolon transitini belirlediği bir yöntem yayınlamışlardır. Bu yöntem radyasyon dozimetrisinin az olması ve dışkı toplanmasına gerek olmaması nedeniyle daha avantajlıdır. Bu yöntemle 24 sağlıklı kişide yapılan çalışmada; total kolon transit zamanı 35 ± 2.1 saat, sağ kolon segmental kolon transit zamanı 11.3 ± 1.4 saat, sol kolon segmental kolon transit zamanı 11.4 ± 1.1 saat, rektosigmoid segmental kolon transit zamanı ise 12.4 saat olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde total kolon transit zamanı kadınlardan belirgin olarak daha kısadır (erkeklerde 33.3 ± 4.3 saat; kadınlarda 46.9 ± 3.7 saat, $p < 0.05$). Bu fark sağ kolonda sol kolondan daha belirgindir. Yaşın transiti önemli derecede etkilemediği bulunmuştur (33). 1989'da Chaussade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kolon transit zamanı (34.4 saat) için benzer sonuçlar bulmalarına rağmen segmental kolon transit zamanları farklıdır (sırasıyla 6.9 saat, 9.1 saat, 18.4 saat). Bu araştırmacılar, yöntemi 91 idiyopatik konstipasyonlu hastaya uygulamışlar ve farklı segmentlerde bozulmuş transit zamanını ve tedaviye cevabı belirlemişlerdir (34).

Radyasyon dozimetrisi; iki karın grafisi çekildiğinde 10 mSv'dir (35).

2.4.3.Radyonüklid yöntemler

İlk çalışmayı 1962’de sintilasyon sayıcıda dışkıda radyoaktif ^{51}Cr (kromik oksit tozu veya sodyum kromat solüsyonu şeklinde) ölçümü yapan Hansky ve Connell yapmıştır. Ancak bu yöntemin radyoaktif kromun emilimine ve idrarla atılımına bağlı kısıtlılıkları vardı. 1967’de Rosswick ve arkadaşları ve 1974’de Kirwan ile Smith radyoizotop kapsül kullanmışlar ve eksternal monitör ile ölçüm yapmışlardır. Ancak kapsülün özgül ağırlığındaki değişiklikler, kolon transit ölçümünde değişikliklere neden olmuştur. Yinede sağlıklı ve konstipe hastalarda; kolon transit zamanı radyoizotop kapsül ile ölçülen ile radyoopak markerlarla ölçülen arasında iyi bir korelasyon vardır. Ancak ishalli hastalarda iki yöntem arasında korelasyon kötü bulunmuştur (2, 32).

1970’lerin sonlarında ve 1980’lerin başlarında ileokolonik motilitenin ölçümü için ^{51}Cr –klorit ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretlenmiş kepek kullanılmışsada, radyoizotopların karakteristikleri nedeniyle kolon transit zamanı ölçülememiştir (2). Daha sonraları yapılan çalışmalara baktığımızda birçok farklı radyonüklid ajan noninvaziv veya invaziv olarak kolona ulaştırılmışlardır. Tablo 2.3’de günümüze kadar kullanılan ajanlar ve veriliş şekilleri özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Kolon transit çalışmalarında kullanılan ajanlar ve veriliş şekilleri

Yazar ve yılı	Ajan	Dozu	Veriliş şekli
Hardy ve Perkins,1985 (2)	¹¹¹ In ile işaretlenmiş katyon değiştirici reçine (0.5-1.8mm çapında)	1 MBq	Jelatin kapsül içerisinde
Krevsky ve ark.,1986 (36)	¹¹¹ In-DTPA	50µCi	Oroçekal tüp ile çekum içerisine bolus şeklinde
Moreno-Osset ve ar.,1989 (37)	^{99m} Tc –DTPA	1 mCi	Kolonskopi ile splenik fleksuraya
Camilleri ve ark.,1989 (38)	¹¹¹ In ile işaretlenmiş katyon değiştirici reçine (Amberlite 120-IRP,0.5-1.8mm çapında) ¹³¹ I ile işaretlenmiş selüloz	250 µCi	yağda pişmiş yumurta içerisinde, beraberinde tam buğday ekmeği ve kaymaksız süt ile, toplam 219 kcal
		100 µCi	
Madsen ve Jensen,1989 (39)	^{99m} Tc ile işaretlenmiş iyon değiştirici selüloz lifleri	40 MBq	yoğurt içerisinde, beraberinde 382 kcal katı gıda ve su ile
	¹¹¹ In ile işaretlenmiş plastik parçacıklar	2 MBq	
Kaufman e ark.,1990 (40)	¹¹¹ In-DTPA	50µCi	Jejunal beslenme tüpü ile proksimal jejunuma
McLean ve ar.,1990 (41)	¹³¹ I ile işaretlenmiş selüloz	4 MBq	Oral
Ercan ve ark., 1991 (42), (43)	^{99m} Tc ile işaretlenmiş monodisperse polystrene/polyacrylate latex parçacıkları	37 MBq	150 ml su içerisinde
Stubbs ve ark., 1991 (44)	¹¹¹ In	100 µCi	2 cm boyutunda sindirelemeyen kapsüller içerisinde
Smart ve ark.,1991 (45)	¹³¹ I ile işaretlenmiş selüloz	4 MBq	Oral
	¹¹¹ In-DTPA	4 MBq	
van der Sijp ve ark.,1993 (35)	¹¹¹ In ile işaretlenmiş Amberlite reçineleri (0,5-1mm çapında)	250 µCi	krep içerisinde (630 kcal)
Notghi ve ark.,1994 (46)	¹¹¹ In ile işaretlenmiş Amberlite IR-120H	100 µCi	Eudragit-S ile kaplanmış kapsül içerisinde
Burton ve ark.,1997 (47)	¹¹¹ In ile işaretlenmiş katyon değiştirici reçine (Amberlite 120-IRP,0.5-1.8mm çapında)	100 µCi	Her iki ajanda metakrilat kaplı jelatin kapsül içerisinde
	^{99m} Tc –DTPA ile işaretlenmiş aktif karbon	8 mCi	
Bartholomeusz ve ark.,1999 (48)	⁶⁷ Ga-citrate ¹¹¹ In-DTPA	3 MBq 4 MBq	Oral
Cheng ve ark.,2003 (49)	⁶⁷ Ga-citrate ile işaretlenmiş aktif karbon	11 MBq	Enterik kapsül içerisinde
Kekilli ve ark.,2005 (50)	¹³¹ I veya ²⁰¹ Tl , mini plastik taşıyıcılar içerisinde	(0.178 ± 0.06 mCi) (0.255 ± 0.06 mCi)	Kapsül içerisinde

Konstipe hastalarda kolon transitini değerlendirebilmek için bir ajanın řu özellikleri taşıması gerekmektedir: 1) alışma boyunca gastrointestinal kanal boyunca tam retansiyon (pH 2 ile 7.5 arasında, radyoizotop ile substratı arasındaki ilişki optimal olmalıdır), 2) Gastrointestinal kanal duvarına bağlanmama, 3) Uygun yarı ömre sahip olma, 4) Görüntüleme ve dijital analiz için uygun gama enerjisine sahip olma (47, 51).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve kliniklerdeki rutin uygulamalarda tercih edilen ajanlar; ^{111}In -DTPA (30, 34, 39, 42), $^{111}\text{InCl}_3$ ile işaretli katyon değiştirici reçine [metakrilat kaplı terminal ileum hedefli kapsül içerisinde(40, 41, 59) veya test yemeği içerisinde (29, 32)], ^{67}Ga sitrat (42, 58) ve $^{99\text{mTc}}$ -DTPA (31) veya ^{67}Ga sitrat ile işaretlenmiş aktif karbondur (43).

Camileri ve ark. bir katyon değiştirici reçine olan Amberlite 120-IRP (0.5-1.8mm çapında) ile $^{111}\text{InCl}_3$ ile işaretleyerek (reçineler 0.04 M HCl ile bulamaç haline getirildikten sonra zerine 0.04 M HCl solüsyonu içerisinde $250\mu\text{Ci}$ $^{111}\text{InCl}_3$ eklenmiş ve daha önceden ısıtılmış 100°C deki elektrikli ısıtıcı (hot plate) zerinde 4-5 dakika içerisinde kurutulmuş.) ince tabaka kromatografisi ile bağlanma verimliliğini %98' in üzerinde bulmuşlar ve yağda pişmiş yumurtanın içerisine karıştırdıktan sonra 3 saat boyunca in vitro mide modelinde enkbasyona bırakmışlar ve katı fazdan (^{111}In -katyon değiştirici reçine bileşiği) serbestleşen ^{111}In 'in %3.6 olduğunu bulmuşlardır (38). Proano ve ark. aynı işaretleme metodunu kullanarak, pişmiş yumurta içerisindeki bileşiği pH'sı 7.2 olan fosfat tamponu içerisine koyarak, üzerine ayrı ayrı 8mM glikokenodeoksikolat, 5000U/ml lipaz ve 5000U/ml tripsin ekleyerek 4 saat enkbasyona bırakmışlar ve katı fazdan ortama serbestleşen ^{111}In oranının sırasıyla % 0.6, % 0.8 ve % 0.4 olduğunu bulmuşlar (52) ve ^{111}In - Amberlite 120-IRP bileşiğinin insanlarda katıların mide boşalımları ve ince barsak transitini çalışması için mkemmел bir marker olduğunu öne sürmüşler.

Mather ve ark. krep içerisindeki ^{111}In -Amberlite IR-120 bileşiğini Proano ve ark.'na benzer şekilde in vitro stabilitesini test etmiş ve krep içerisinde verilen ^{111}In -iyon değiştirici reçinelerin uzun süreli mide boşalımları çalışmalarında kullanılacağı sonucuna varmışlardır (53). Van der Jipp aynı metod ile 12 idiyopatik hasta ve 12 sağlıklı gönüllüde kolon transit çalışması yapmıştır (35).

Mullan ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 5 mg aktif karbon (~0.15mm) ile farklı radyoizotoplar ($^{99\text{mTc}}$ -DTPA, ^{111}In -DTPA, $^{111}\text{InCl}_3$, $^{201}\text{TlCl}$ ve ^{67}Ga sitrat, 0.2-0.3 ml içerisinde 18.5 MBq) karıştırılmış ve serum fiziyolediğinin sıvı

fazı elektrikli ısıtıcı (hot plate) ile 15 dakikada buharlaştırılmış. Aktif karbona adsorbe ettirilen radyoaktif markerlar 33 μ M pepsin ve 0.2 M HCl içeren pH'sı 2 ile 4 arasında değişen mide içeriğini taklit eden ortam ve 2000U/ml lipaz ve tripsin 1mM glikokenodeoksikolat (glycochenodeoxycholate) içeren pH'sı 7.2 olan ince barsak içeriğini taklit eden ortamda, 37 °C'de 3 saat boyunca, manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak bekletilmişler, ölçüm zamanlarında 900 g'de 5 dakika santrifuj edildikten sonra katı aktif karbon parçacıkları ve supernatanttaki (sıvı faz) serbest radyofarmasötik miktarı doz kalibratöründe ölçülmüş. Sonuçlar Tablo 2.4 ve 2.5 'de gösterilmiştir. Yazarlar 67Ga sitrat'ın bağlanma yüzdesinin düşük olmasını, solüsyon içerisinde tuz halinde bulunmasına bağlı olduğunu, yine tuz halinde bulunan 99mTc perteknetatın bağlanma yüzdesinin yüksek olmasını aktif karbonla yaptığı bağın daha sıkı olmasına bağlı olduğunu öne sürmüşler (54).

Tablo 2.4 pepsin ve HCl içeren pH'sı 2 ile 4 arasında değişen mide içeriğini taklit eden ortamdaki, bağlanma yüzdeleri (n=3)

İnkübasyon zamanı	Na99mTcO4	99mTc-DTPA	111In-DTPA	111InCl3	201TlCl	67Ga sitrat
0 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	50.0±0.0
30 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	45.6±2.1
1 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	42.0±1.8
1 sa 30 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	44.1±2.3
2 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	45.7±5.0
2 sa 30dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	99.6±0.1	100.0±0.0	43.2±1.1
3 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	99.9±0.3	100.0±0.0	46.7±2.3

Tablo 2.5 lipaz, tripsin ve glikokemodeoksikolik asit pH'sı 7.2 olan ince barsak içeriğini taklit eden ortamdaki, bağlanma yüzdeleri (n=3)

İnkübasyon zamanı	Na99mTcO4	99mTc-DTPA	111In-DTPA	111InCl3	201TlCl	67Ga sitrat
0 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	59.9±7.1
30 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	74.1±1.4
1 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	72.6±1.2
1 sa 30 dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	71.7±0.6
2 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	74.4±0.9
2 sa 30dak	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	99.6±0.1	100.0±0.0	71.0±1.6
3 sa	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	99.9±0.3	100.0±0.0	68.3±1.0

Cheng ve ark., Mullan ve ark.'nın metodunu, ortama alkol ve % 5'lik glukoz solüsyonu ekleyerek modifiye etmişler ve ⁶⁷Ga-sitrat ile aktif karbonun bağlanma oranını arttırmışlardır. ⁶⁷Ga- aktif karbon bileşiğinin in vitro ortamdaki stabilitesi Tablo 2.6'de gösterilmiştir (49).

Tablo 2.6 lipaz, tripsin ve glikokemodeoksikolik asit içeren farklı pH'daki solüsyonlarda ⁶⁷Ga- aktif karbon bileşiğinin, bağlanma yüzdeleri

İnkübasyon zamanı	pH=6.0	pH=7.0	pH=7.4	pH=8.0
0 dak	96.58±0.19	96.17±0.33	92.73±0.85	93.16±3.34
24 sa	96.97±0.18	95.39±1.57	93.32±0.28	90.88±1.36
48 sa	90.95±2.41	92.7±3.79	90.39±1.19	89.28±0.80
72 sa	93.03±0.61	92.19±0.23	91.24±0.84	88.62±0.52
96 sa	93.49±0.53	92.±0.03	91.22±0.30	88.30±0.30

Burada ayrıntılı olarak çalışmamızda kullandığımız ⁶⁷Ga-sitrat ve iyon değiştirici reçinelerden bahsedilecektir.

2.4.3.1 ⁶⁷Ga- sitrat

Başlangıçta kemik ajanı olarak bulunmasına rağmen klinikte ilk kez olarak 1969 yılında Hodgkin Hastalıklı hastalarda tümör taraması için kullanıldı. Daha sonra birçok farklı tümörde tutulduğu görüldü. ⁶⁷Ga'nin Hodgkin Hastalığı, non-Hodgkin Lenfoma, metastatik melanoma ve hepatosellüler karsinoma saptamada yüksek sensitivitesi olduğu bulundu. Ayrıca ⁶⁷Ga nin akciğer, baş-boyun ve yumuşak doku tümörleri gibi birçok başka tümörde tutulmasına rağmen, bu hastalıklardaki klinik önemi daha az belirlidir. Son günlerde Hodgkin hastalığı ve Non-Hodgkin lenfoma'da tedavi öncesi evreleme ve tedavi sonrası hastaların değerlendirilmesi ⁶⁷Ga sintigrafisi için en sık klinik endikasyon haline geldi. Ayrıca kronik osteomyelit, nedeni bilinmeyen ateş, Pnömositis karini enfeksiyonu, sarkoidoz, asbestozis, retroperitoneal fibrosis gibi enfeksiyon ve enflamasyonla giden hastalıklarda da kullanım endikasyonu vardır.

Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri:

Galyum, biyolojik davranışı demire benzeyen periyodik cetvelde grup III elemanıdır. Radyonüklid ⁶⁷Ga, siklotronda Çinko 68 (⁶⁸Zn) bombardımanı sonucu oluşur. 78.2 saatlik yarı ömür sonrasında bir elektron yakalayarak (*electron capture*)

67Zn ye dönüşür ve bozunurken 91-394 keV arası enerji spektrumunda gama ışını yayar. Bunlar;

1- 93 keV (%41)

2- 185 keV (%23)

3- 300 keV (%18)

4- 394 keV (%4) dir.

67Ga sintigrafik görüntüleme için optimal fiziksel karakteristiklere sahip değildir. Ne düşük ne de yüksek enerjili fotonları günümüz gama kamera kristalleri için uygun değildir. Yüksek enerjili fotonları kolimatör septalarından geçer ve engellenemez saçılımlara neden olur. Görüntü kalitesini arttırabilmek için kameralarda ilk üç pencereden aynı anda foton toplanarak sayım istatistikleri artırılır.

Farmakokinetiği ve normal dağılımı

67Ga intravenöz yoldan verildiğinde kanda ferrik iyon analogu gibi davranır ve transferrine bağlı olarak sirküle olur. Radyofarmasötik sellüler reseptörlere taşınır ve hücre içine alınır. Weiner'in 1996'da öne sürdüğü hipoteze göre sitoplazmada lizozom benzeri organellere bağlanır. Enfeksiyon alanlarında polimorfonükleer lökositlerin salgıladığı laktoferrine bağlanır. Diğer bir teoriye göre 67Ga tutulumu hücre zarındaki galyuma yüksek affinite gösteren transferrin spesifik reseptörlerle düzenlenir. Hücrelerdeki transferrin reseptörleri DNA sentezindeki demir ihtiyacını karşılamak üzere düzenlenir. Proliferasyon hızı yüksek olan tümör hücrelerinde transferrin reseptörleri arttırılmıştır, böylece daha çok 67Ga tutarlar. Kemoterapötik ajanlar, radyoterapi ve fazla alınan demir DNA sentezini baskılar, dolayısıyla 67Ga tutulumu da baskılanır.

İlk 24 saatte böbrek verilen dozun %15 ile %25 ini ekskrete eder. Bu noktadan sonra esas atılım kalın barsak yoluylaadır. Tüm vücuttan atılım yavaştır, biyolojik yarı ömrü 25 gündür. Enjeksiyondan 2 gün sonra verilen dozun %75 i vücutta kalır. 67Ga'nin en yoğun tutulumu karaciğerdedir, daha az yoğunlukta tükrük bezlerinde , dalak, kemik iliği ve lakrimal glandlarda tutulum gösterir (55, 56).

67Galyum'nin oral yoldan kullanımını Bellen ve ark. 1995' de bildirmişlerdir. Dişi ratlarda 67Ga sitratın gastrointestinal transiti ve eliminasyonunu ve aynı zamanda renal ekskresyon ve cesetlerindeki retansiyonu değerlendirmişlerdir. 3 günün sonunda 67Ga' nin tama yakın feçesle beraber

sindirim sisteminden atıldığını, ihmal edilebilir düzeyde de idrarla atıldığını saptamışlardır (Tablo2.7) (51).

Tablo 2.7 Ratlarda ^{67}Ga 'nin kümülatif 3 günlük dışkı ve idrar toplamı

	%Fekal ekskresyon	%İdrar ekskresyonu	% Ceset retansiyonu	Total
^{67}Ga sitrat	97.2 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.0	97.9 ± 0.2

Ratlarda ^{67}Ga sitratın %98'nin dışkıyla atıldığının ve barsaktan emilmediğinin gösterilmesi üzerine, insanda oral ^{67}Ga sitratın segmental kolon transit zamanı ölçümünde kullanımı ilk kez Bartholomeusz ve ark. tarafından 1999 yılında bildirilmiştir. 16 sağlıklı ve 20 konstipe gönüllüde, ^{111}In -DTPA ve radyopak markerlarla kıyaslamalı yapılan çalışmada ^{67}Ga sitratın segmental kolon transitini belirlemede, güvenilir, hastalar tarafından iyi tolere edilen, radyasyon dozimetrisi düşük ve ucuz bir ajan olduğu sonucuna varmışlardır (48).

2.4.3.2 İyon değiştirici reçineler

Yaklaşık olarak 0.5-1.2 mm çapında, genellikle sarı renkli, opak, küresel boncuklardır. 1950' den beri farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadırlar. 1956'da Saunders ve Srivatsava iyon değiştirici reçinelerin uzun süreli salınım formülasyonları içi uygun bir kimyasal taşıyıcı olduğunu öne sürdükten sonra kontrollü salınım, transdermal, alan-spesifik (*site-specific*), hızlı çözünen, iyontoferik (iyon geçirici) aracılıklı transdermal, topikal ve nasal sistemler için ilaç taşıyıcısı olarak yaygın olarak kullanılmışlardır.

İyon değişimi; bir katı ve bir sıvı faz arasında, katının yapısında ve özelliklerinde köklü değişiklikler olmadan benzer yükteki iyonlar arasındaki değişimdir. İyon değişimindeki katı faz iyon değiştirici reçinelerdir. Değişen yükün cinsine göre, katyon değişimi (katyon değiştirici reçinelerle) ve anyon değişimi (anyon değişimi reçinelerle) olarak adlandırılır. İyon değişimi kompetitiftir.

Pratikte genelde solüsyon halinde bulunan ilacın iyonik formu uygun iyon değiştirici reçine ile bir kompleks oluşturmak üzere karıştırılır ve reçinat (*resinate*) oluşur. Reçinatın kimyasal yapısı ilacın özelliklerine sahiptir ancak ilaç katı desteği üzerinde hareketsizdir. İlacın reçinattan salımı sadece ortamın iyon yükü ile ilişkilidir. Ortamın enzim içeriğinden etkilenmez.

Radyonüklid yöntemlerde kullanılan Amberlite IR120 ve çalışmamızda kullandığımız Dowex 50 W reçineleri fenilpropanolamin taşıyıcısı olarak da kullanılmışlardır (57). Katyon değiştirici reçinelerin farmasötik kullanımı *Food and Drug Administration (FDA)* tarafından onaylanmıştır (58).

2.4.3.3 Hasta hazırlığı, görüntüleme yöntemi ve analiz

Literatüre bakıldığında görüntüleme yöntemi ile ilgili bir uzlaşma olmadığı görülür. Hastalardan gecedен aç olmaları ve en az 48 saat önce laksatif ve barsak motilitesini etkileyici ilaçları bırakması istenmiştir. Çalışmalarda görüntüler; oral yada invaziv olarak ajanların verilmesinden hemen sonra, ilk 4-6 saatte 15-30 dakikada bir ve 8., 12., 24., 36., 48., 72., 96. saatlerde birer kez olmak üzere farklı zamanlarda alınmıştır.

Statik görüntüleme süreleri 1 ile 10 dakika arasında değiştiği görülmüştür. Geniş görüş açılı gama kamera ile görüntüleme matrisi 64X64 veya 128X128 alınmıştır. Görüntüler doku atenuasyonunu ekarte etmek için anterior ve posterior olarak alınmıştır. Referans noktası olarak anterior krista iliakalara ve ksifoide marker konmuştur. Hasta sırtüstü veya ayakta pozisyonda görüntülenmiştir. Verilen aktivite miktarları çok küçük olduğundan görüntüleme öncesi, görüntüleme odasının geri plan aktivitesi sayılmıştır.

Görüntülerin analizinde de farklı teknikler kullanılmıştır. Her bir kolon segmentinde aktivitenin zaman içindeki retansiyonunun, tüm kolonun (veya çıkan kolonun) yarı boşalım zamanının ($t_{1/2}$) ve geometrik merkez değerinin hesaplanması çalışmalarda sıklıkla kullanılmış tekniklerdir. Proano ve ark. tarafından 12 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmada, çıkan kolonun boşalımının mide boşalımına benzer şekilde, önce yavaş bir faz (lag phase) ve bunu takiben lineer bir fazla boşaldığı ve zaman zaman boşalma periyotlarını, boşalma olmayan periyotların takip ettiğini bulmuşlar ve çıkan ve transvers kolonun esas görevinin depolama ve karıştırma olduğunu, inen ve rektosigmoid kolonun ise kanal gibi davrandığını belirtmişlerdir (52). Kolon transitini değerlendirmek için Krevsy ve ark. (36) tarafından tanımlanan Geometrik Merkez (*Geometric Center*, GM) tekniği, zaman dağılım analiz (*time distribution analysis*) bilgisini kullanarak aktivitenin kütle merkezini (*Center of mass*) veya fekal maddenin genel ilerleyişini yansıtır. Bir başka söylemle GM, farklı kolon segmentlerindeki sayımların ağırlıklı ortalamasıdır. GM'i hesaplayabilmek için her ilgi alanına bir numara verilir. Çekum ve çıkan kolon (1),

hepatik fleksura (2), transverse kolon (3), splenik fleksura (4), inen kolon (5), rektum ve sigmoid kolon (6), feçes (7). Her ilgi alanındaki (ROI) sayım toplam aktivite miktarına bölünüp, alan numarasıyla çarpılır. Her ilgi alanı için yapılan bu hesaplamaların toplamı, verilen zamandaki GM değerini verir (2.1).

$$\text{Geometrik Merkez} = \sum_{i=1}^7 ROI_i \times i / \text{toplam aktivite} \quad (2.1)$$

i ROI numarası, ROIli ilgi alanındaki sayımı gösterir.

Mayo kliniği Krevsky'nin kullandığı 7 ilgi alanına alternatif olarak 5 alan kullanmıştır [Kolon ilgi alanları; hepatik fleksurayıda içeren çıkan kolon (1), splenik fleksurayıda içeren inen kolon (3), çıkan kolon ile inen kolon arasında kalan alan transvers kolon (2), sağ iliak kristadaki belirteç (*marker*) hizasının altında sol tarafta kalan kolon segmenti rektosigmoid kolon (4) ve feçes (5)].

Düşük bir GM değeri (1-2), aktivitenin proksimal kolona yakın olduğunu, daha yüksek bir GM değeri (4-5) ise aktivitenin sol kolona ilerlediğini ve dışkıyla atıldığını gösterir (6, 7, 18-20, 35, 36, 38, 39, 44-46, 48, 49, 52, 59, 60-72).

Çalışmalarda; ham görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi, her bir kolon segmentindeki radyoizotop retansiyonunun hesaplanması ve/veya hesaplanan GM değerlerinin sağlıklı gönüllülerin değerleriyle kıyaslanmasıyla dört tip kolon transitisi belirlenmiştir (2, 3, 38, 46, 59, 60, 62, 65, 69, 76):

- 1) Normal gönüllülerin transitine benzer normal transit
- 2) Tüm kolonda yaygın aktivite retansiyonu; genel yavaş transit
- 3) Sağ kolon ağırlıklı retansiyon (splenik fleksuranın proksimalinde retansiyon)
- 4) Distal kolonda retansiyon (transvers kolonun ikinci yarısı ile beraber inen kolonda (sol kolon) veya rektosigmoidal kolonda retansiyon; çalışmalarda fonksiyonel rektosigmoid obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır)

2.4.3.4 Dozimetri

Dozimetri kullanılan ajana, konstipasyonun olup olmamasına göre değişir. 4 MBq ¹¹¹In oral olarak kullanıldığında normal kişilerde efektif doz eşdeğeri 1.2 mSv, konstipe kişilerde ise 2.8 mSv'dir. Kritik organ distal kolondur ve sağlıklı kişilerde

6.4mSv, konstipe kişilerde 11.6 mSv doz alır (45). Konstipe kişilerde 3 MBq 67Ga sitratın efektif doz eşdeğeri 2.94 mSv 'dir (48).

2.4.4 Ek Çalışmalar

Eğer semptomlar ve transit çalışmaları anorektal fonksiyon bozukluğu düşündürüyorsa, defekografi ile intussusepsiyon, dışkı retansiyonu olan rektosel gibi anatomik etyolojileri saptayabilir. Rektal manometri, balon ekspulsiyon testi ve elektromyografi ile pelvik taban dissinerjisi veya anismus gibi defekasyon bozuklukları tanımlanabilir (1).

2.4.5 Üst Gastrointestinal Sistem Transitinin Değerlendirilmesi

Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada, konstipasyon yakınması ile başvuran 46, üst gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, hazımsızlık gibi) ile başvuran 45, diare ile başvuran 18, altta yatan organik bir neden bulunamayan, fonksiyonel bozukluk düşünülen 65 hastada, tüm gastrointestinal kanal fonksiyonel görüntüleme ile değerlendirilmiş. 35 konstipe hastanın 12'sinde mide boşalımı, ince barsak ve kolon transitisi yavaşlamış, 24 üst gastrointestinal sistem yakınması olan hastanın 8'inde mide boşalımı, 6'sında ince barsak transitisi, 3'ünde kolon transitisi yavaşlamış, diareisi olan 6 hastadan 1'inin ince barsak ve kalın barsak transitisi yavaşlamış olarak bulunmuş (54). Bonapace ve arkadaşlarının üst gastrointestinal sistem semptomları ve konstipasyon yakınması olan 104 hastada yaptığı benzer bir çalışmada, üst gastrointestinal semptomları olan 35 hastanın 14'ünde gecikmiş mide boşalımı, 11'inde gecikmiş ince barsak transitisi, 11'inde gecikmiş kolon transitisi, konstipasyon yakınması olan 69 hastadan 13'ünde gecikmiş mide boşalımı, 5'inde gecikmiş ince barsak transitisi, 43'ünde gecikmiş kolon transitisi saptanmış (52). Günay ve ark.'nın 18 idiyopatik yavaş transitli konstipe hastada yaptıkları çalışmada safra kesesi ve mide motilitesi araştırılmış, 8'inde safra kesesi dismotilitesi, 9'unda mide boşalımında gecikme bulunmuş (56). Tüm bu çalışmalar motilite bozukluklarının bir bölgeye özel olabileceği gibi tüm gastrointestinal kanalı da kapsayabileceğini göstermiştir.

2.5 Tedavi

2.5.1.Genel önlemler

Hastalara düzenli tuvalet ziyaretleri, sıvı alımının artırılması ve fiziksel egzersiz gibi genel önerilerde bulunulabilir.

2.5.2 Lif desteği ve hacim arttırıcı laksatifler

Hafif-orta şiddette konstipasyonda, lif içeriğinin artırıldığı diyet sıklıkla barsak transitini, dışkılama sıklığını ve dışkı kıvamını artırır. Buğday kepeği, tahıl ürünleri, çözünebilir hacim arttırıcı lifli laksatifler, metilselüloz veya bunların kombinasyonları lif tedavisi için uygundur. Eğer lif tedavisine hasta uyumu iyi olursa, şikayetlerin %80 azalmasına yardımcı olur. Ancak defekasyon bozuklukları veya yavaş kolon transitinde tedaviye yanıt çok iyi değildir. Ciddi kolonik atalet (*colonic inertia*)da (yaygın yavaş transitli konstipasyon) lif tedavisinin faydası yoktur çünkü buradaki sorun düz kasların kasılmasındaki azalmadır.

2.5.3.Osmotik laksatifler

İki gruba ayrılırlar; absorbe edilmeyen mono ve disakkaritler ve salin laksatifler. Absorbe edilmeyen mono ve disakkaritler; laktuloz, laktitol ve sorbitoldur. Osmotik etkileriyle lümen içi kütleyi arttırırlar ve peristaltizmi uyarırlar. Hafif derecedeki konstipasyonda 15-30 ml günde 2 kez etkilidir ancak ciddi konstipasyonda etkisi yoktur. Abdominal kramp yada gaz oluşturabilirler. 3 gr süppozotivar formunda alınan gliserin de osmotik olarak etkilidir. Salin laksatifler; magnezyum sitrat, sodyum fosfat ve magnezyum sülfat gibi tam olarak emilmeyen tuzlardır. Bu tuzlar ince barsak ve kolona net su akışını sağlar. Fazla kullanımı, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda elektrolit dengesizliğine neden olur.

2.5.4.Su bağlayıcı bileşikler

Rutinde polietilen glikol (PEG) içeren 4 litre oral solüsyon kolonoskopi öncesi barsakları temizlemek için kullanılır. Yavaş transitli konstipasyonda düşük dozlarda çok etkilidir. PEG kullanımı, emilmediğinden, düşük sodyum içeriğinden ve net iyon kaybına neden olmadığından güvenlidir. Kalsiyum polikarbofil benzer etki mekanizmasına ve etkiye sahiptir.

2.5.5.Uyarıcı laksatifler

Fenolfitaleyn, bisakodil ve sodyum pikosülfat gibi difenilmetan türevleri ve cascara sagrada, aloin ve senna gibi konjuge antrakinon türevleri içerirler. Her iki grubun da ikili etki mekanizması vardır; prokinetik etki ve *antiabsorptive-secretagogue* (emilimi engelleyen, sekresyonu uyaran madde) etki. Sodyum

picosülfat (örn; sülfat ile konjuge bisakodil) ve antrakinin türevleri kolondaki bakteriler tarafından yıkılırlar, böylece unkonjuge formları enterik sinirleri uyarır. Bu ilaçlar reçetesiz olarak satıldığından, suistimal edilmişlerdir. Uzun süreli antrakinin türevlerinin kullanımına bağlı melanosiz koli oluşabilir. Antrakinin türevlerinin bırakılmasından 6 ay sonra düzelir.

2.5.6.Prokinetik ajanlar

Sisaprid asetilkolin salgılanmasını arttıran ancak antidopaminerjik etkisi olmayan bir 5-HT₄ agonistidir. Hafif-orta şiddetteki konstipasyonda etkili olabilir, ancak ciddi yavaş transitli konstipasyonda etkisizdir. Potasyel yan etkileri konusunda hasta dikkatli olmalıdır. Betanekol, domperidon veya metoklorpromid gibi diğer prokinetik ajanların kullanımının etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Tegaserod bir parsiyel 5-HT₄ reseptör antagonisttir. Dışkılama sıklığını arttırdığına ait yayınlar vardır (1, 73, 74).

2.5.7.Lavmanlar

Lavmanın hacmi rektumda defekasyonu uyarır.

2.5.8.Özel tedaviler

Ciddi kolonik atalet (*colonic inertia*) ve normal anorektal fonksiyonu olan hastalara subtotal kolektomi önerilir. Klinik iyileşme %50-100 arasında rapor edilmiştir. Ancak bu prosedürün; 1/3 vakada ince barsak obstrüksiyonu, daire, inkontinans ve konstipasyonun devam etmesi gibi yan etkileri vardır. Bu yüzden cerrahi tedaviyi, cerrahi dışı tedavinin başarısız olduğu, kolonik atalet (*colonic inertia*)sı kanıtlanmış olgularda tercih etmek gerekir. Sakral sinir stimülasyonu, öncelikle mesane disfonksiyonu ve fekal inkontinansla kullanılmakla birlikte son yıllarda konstipasyon tedavisinde denenmektedir (1, 4).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 In vitro çalışmalar

In vitro çalışmalarımızın amacı; kolon transit değerlendirmek için çekuma kadar radyoaktiviteyi güvenle taşıyabilecek, ⁶⁷Ga sitratı kuvvetle bağlayacak bir adsorban denemektir. Bunun için ⁶⁷Ga sitrat ile kimyasal kuvvetli bağ yapabilecek ancak yapısında değişiklik oluşturmeyecek bir katyon değiştirici olan Dowex 50W (Dowex-50W, 10 X, ~30-840 µm, Dow Chemical Co., USA) tercih ettik.

3.1.1 Hazırlanışı

1gr Dowex 50W üzerine 1 ml hacminde 1 mCi ⁶⁷Ga sitrat (Mallincrodt Diagnostica, Petten, The Netherlands) konulup beher içindeki solüsyon distile su ile 10 ml'ye tamamlandı. 45 dakika 50°C ve dakikada 600 devirde (rpm) ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak karıştırıldı (150M, Termal Laboratuvar Aletleri, İstanbul). Karıştırıldıktan sonra 10 dakika bekletilip, sıvı faz pipetle alındıktan sonra doz kalibratöründe (CRC-15R, Capintech, NJ, USA) sayım yapıldı ve aktivite saptanmadı. Daha sonra reçineler 50°C'de kurutuldu.

⁶⁷Ga - Dowex 50 W bileşiğinin in vitro stabilitesini test etmek amacıyla mide (pH:1.2), ince barsak (pH:5.3) (39) ve kalın barsak (pH:7.4) (49, 52) pH'larına uygun solüsyonlar hazırlandı.

pH'sı 1.2 olan solüsyonun hazırlanması: 2gr NaCl ve 3,2 gr pepsin hazırlandı. 7 ml HCl asit içinde çözüldü. 1000 ml.'ye distile su ile tamamlanarak, pH =1.2'ye ayarlandı (75).

pH'sı 5.3 ve 7.4 olan solüsyonların hazırlanması (Fosfat tamponu): 6.8 gr monobazik potasyum fosfat alınıp 250 ml distile su içerisinde çözüldü. 190 ml 0.2 N sodyum hidroksit solüsyonu 400 ml distile suya eklendi. İki çözelti karıştırılıp ve pH'sı 0.2 N hidroklorik asit ile 5.3'e ve 7.4'e ayarlandı (39, 75).

3 ayrı santrifüj tüpü içerisine yerleştirilen bileşiğin üzerine, ayrı ayrı 10'ar ml pH'sı 1.2, 5.3 ve 7.4 olan solüsyonlar eklendi. Bu işlemin hemen ardından ve 3, 24, 48, 72 ve 96 saat sonra, tüpler 10 dakika 4000 devir/dakika (rpm)da santrifüj edildi, daha sonra reçinelerdeki ve supernatanttaki (sıvı faz) ⁶⁷Ga aktivite miktarı ayrı ayrı doz kalibratöründe ölçüldü. Bağlanma verimliliğinin yüzdesi (2.2) kullanılarak hesaplandı (pH'sı 1.2 olan solüsyon için 3 saatten sonra sayım yapılmadı.).

$$\text{Bağlanma verimliliği} = \frac{\text{Reçinelerdeki sayım}}{\text{Reçinelerdeki sayım} + \text{supernatanttaki sayım}} \times 100(42) \quad (2.2)$$

3.2 In vivo çalışmalar

Normal ve konstipe gönüllülerde ⁶⁷Ga-kasyon değiştirici reçine içeren test yemeği ile kolon transitini inceledik.

3.2.1 Hastalar ve özellikleri

Çalışmamız Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran hastalarda yapıldı.

Çalışma grubu Roma II kriterlerine göre (1) (Tablo 2.1), fonksiyonel konstipasyon yakınması olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 17 (12 kadın, 5 erkek) hastadan oluşturuldu. Bu hastaların hepsi haftada 3 veya daha az dışkılaması olan, daha önce motilite düzenleyici ilaç kullanmamış veya kullanıyorsa çalışma süresince bırakabilecek, konstipasyon yapıcı ilaç kullanmayan, diabeti olmayan, apendektomi dışında gastrointestinal cerrahi geçirmemiş bireylerdi.

Kontrol grubu gönüllü olarak çalışmaya katılan sağlıklı 7 (3 kadın, 4 erkek) bireyden oluşturuldu. Bu gönüllülerin hepsi her gün düzenli dışkılayan, tam boşalmama ve karında ağrı, gaz yakınması olmayan kişilerdi. Çalışmaya radyasyon güvenlik kurulu ve etik kurul kararıyla (08/06/2005 tarih, 205/05 no'lu toplantının 24 no'lu kararı) onay alındıktan sonra 15.07.2005 tarihinde başlanıp, 27.01.2006 tarihinde tamamlandı.

Çalışmaya katılan her bireyin, çalışmadan önce aydınlatılmış onamı alındı.

3.2.2 Çalışma grubu dışlama kriterleri

Apendektomi dışında gastrointestinal sistem cerrahisi geçiren, diyabetik olan, konstipasyona neden olabilecek ilaç kullanan ve gebelik ihtimali bulunan hastalar çalışmaya kabul edilmediler.

3.2.3. Hasta hazırlığı

Konstipe hastalardan motilite düzenleyici ilaçları, laksatifleri ve lavmanları testten 1 hafta öncesinden kesmeleri ve çalışma süresince kullanmamaları istendi. Hastalara çalışma öncesi özel bir diyet programı önerilmedi. Premenapozal hastalar (9 konstipe, 1 normal) progesteron etkisini ekarte etmek için foliküler fazda (mensesin başlangıcından sonraki ilk 10 gün içerisinde) (59) çalışmaya kabul edildi.

Hastalar ilk gün randevularına gece 24:00 den sonra aç olarak geldiler. 24., 48., 72. ve 96. saat görüntülemelerinde aç olma şartı aranmadı.

3.2.4 Yöntem

Çalışmamızda kolon transit zamanı hesaplanması hedeflenmiştir. Gece 24:00' den sonra aç kalan (35, 36, 52, 70) hastalar bölümümüze sabah 09:00'da kabul edilmişler, her birisine içerisinde 80-100 μCi (2,96-3,7MBq) ^{67}Ga sitrat ile işaretli boyutları 30-840 μm arasında değişen, katyon değiştirici reçine (Dowex-50W,10 X, ~30-840 μm , Dow Chemical Co., USA) içeren 630 kcal'lik krep (57gr un, 142 g süt, 14 g yağ, 1 yumurta) (35, 53) yedirilmiştir. Hastaların test yemeğini 10 dakika içerisinde bitirmeleri istenmiştir. Test yemeğinin yanında hastaya 200cc radyoaktif olmayan içme suyu verilmiş, hastaların ağızlarını çalkalaması ve yutması istenerek ağız içinde radyonüklid artığı kalması engellenmiştir. Hastalar test yemeğini yedikten hemen sonra supine pozisyonundayken tek başlı geniş görüş açılı (LFOV) gamma kamera (Argus, Philips, ADAC Laboratories, 1999, USA) ve MEGP (orta enerjili genel amaçlı) kolimatör kullanılarak 128x128x16 matriks (45), 1 zoom faktörü ve ^{67}Ga için 93, 185, 296 keV fotopeakleri ve %20 pencere ile 4 dakikalık anterior ve doku atenuasyonunu ekarte etmek için hemen takiben posterior görüntüleme yapıldı. Görüntüleden 2 saat sonra hastalara standart kahvaltı (%35 protein, %52 karbohidrat, %13 yağ, 219 kcal), 4 saat sonra standart öğlen yemeği (%18 protein, %47 karbohidrat, %35 yağ, 536 kcal) verildi ve saat 15:00'de (6.saat) tekrar servisimize gelmek üzere normal aktivitelerine dönmeleri istendi.

6., 24. ve 48. saatlerde anterior ve posterior görüntüleme tekrarlandı. Kolondaki aktivitenin boşalmadığı durumlarda 72. ve 96. saatlerde anterior ve posterior görüntüleme tekrarlandı. Hastaların tümü 96. saatte aktivitenin tamamına yakını boşalttığından 96. saatten sonra görüntüleme yapılmadı.

Her görüntüleme sırasında kolon ilgi alanlarını belirlerken referans noktası olması için sağ krista iliakaya dış belirteç (*eksternal marker*) kondu.

Hastalara verilen aktivite çok düşük olduğundan görüntüleme öncesi her sabah 4 dakika oda geri plan aktivitesi sayıldı (36, 52).

Görüntüler gamma kameraya bağlı bir bilgisayar tarafından kaydedildi. Pegasys ROI (*Region of Interest*) Analysis yazılımı (versiyon 4.20, ADAC Laboratories, 1999, USA) kullanılarak MAYO Klinik protokolüne göre (62) (kolon ilgi alanları; hepatik fleksurayıda içeren çıkan kolon (ÇK), splenik fleksurayıda

içeren inen kolon (İK), ÇK ile İK arasında kalan alan transvers kolon (TK), sağ iliak kristadaki marker hizasının altında sol tarafta kalan kolon segmenti rektosigmoid (RS) olarak değerlendirildi, Şekil 3.1) aynı kişi tarafından elle ilgi alanları çizilerek her bir ilgi alanı için hesaplanan sayımların (*count*), radyonüklid bozunma (*decay*) düzeltilmesi (3.1) yapıldıktan ve geriplan aktivitesi çıkarıldıktan sonra geometrik ortalaması [*geometric mean*- (3.2)] alındı.

$$\text{Bozunma sabiti (decay correction factor)} = [\exp(-0.693 \times \text{time} / 78.2)] \quad (6) \quad (3.1)$$

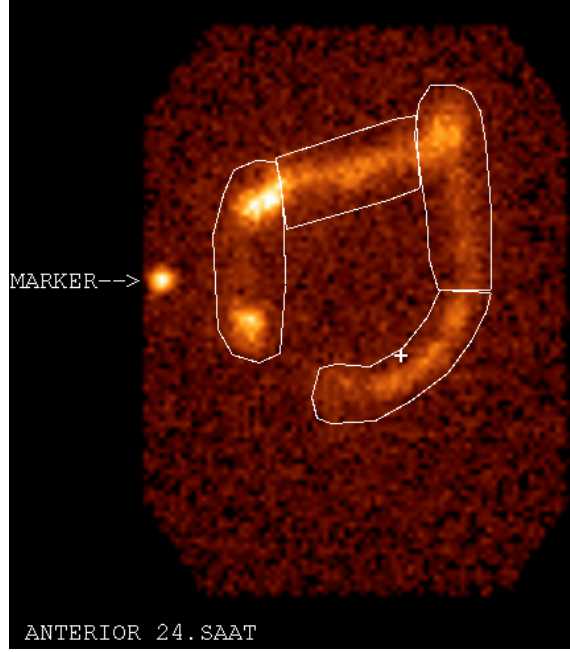
$$\text{Geometrik ortalama} = (\text{anterior sayım} \times \text{posterior sayım})^{1/2} \quad (36, 62). \quad (3.2)$$

Dışkıdaki (D) aktivite miktarı, test yemeği yendikten hemen sonra alınan görüntüdeki toplam sayımdan, radyonüklid bozunma düzeltilmesi yapıldıktan sonra, yukarıda tarif edilen 4 kolon alanının (ÇK,T,İK,RS) sayımlarının çıkartılması ile elde edildi (45).

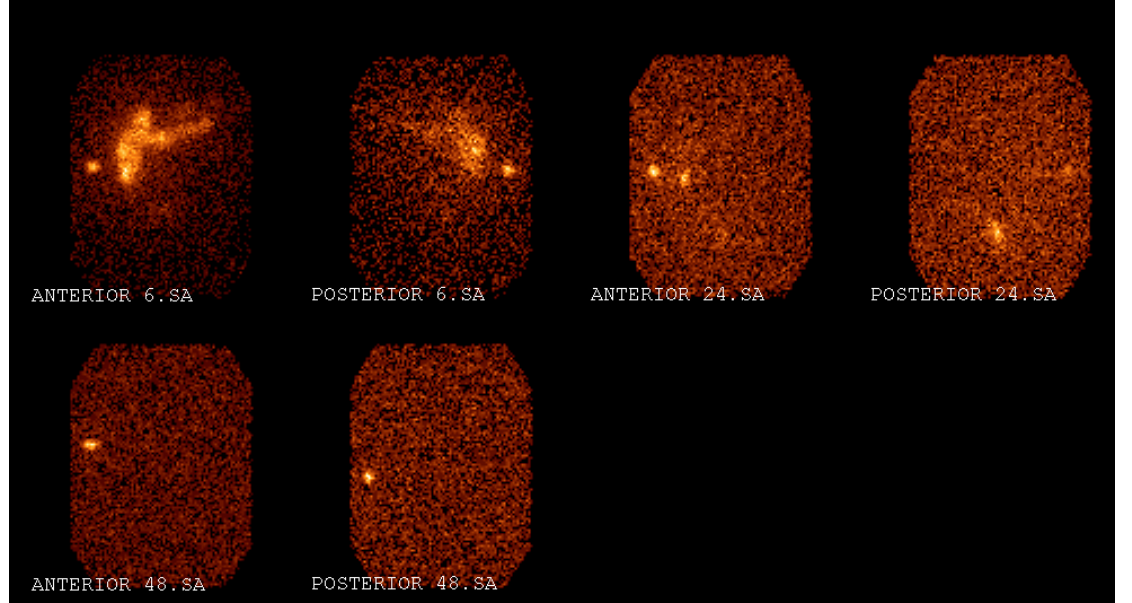
Her ilgi alanı sırasıyla 1'den 5'e kadar numaralandırıldı, her ilgi alanının sayımının toplam sayıma oranı yüzde olarak bulundu ve 6., 24., 48., 72. ve 96. saatler için geometrik merkez (GM) formül (2.1) kullanılarak hesaplandı. Böylece düşük GM değeri çoğu radyonüklidin çekuma yakın olduğunu, yüksek GM değeri ise radyonüklidin dışkıya yakın olduğunu gösterdi. Ham görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi ve her bir kolon segmentindeki radyoizotop retansiyon oranının hesaplanması (buradaki ilgi alanları; sağ kolon [çıkan kolon ve transvers kolonun ilk yarısı], sol kolon [transvers kolonun ikinci yarısı ve inen kolon], rektosigmoid kolon ve dışkı olarak kullanılmıştır) ile dört tip kolon transiti belirlenmiştir:

- 1) Normal gönüllülerin transiti ile benzer, normal transit (Şekil 3.2) (60, 76)
- 2) Tüm kolonda yaygın aktivite retansiyonu; genel yavaş transit (Şekil 3.3) (3, 6, 38, 65, 69, 76)
- 3) Sağ kolon ağırlıklı retansiyon (çıkan kolon ve transvers kolon ilk yarısında) (Şekil 3.4) (64, 66)
- 4) Distal kolonda retansiyon (transvers kolonun ikinci yarısı ile beraber inen kolonda veya rektosigmoidal kolonda retansiyon) (Şekil 3.5) (66, 69)

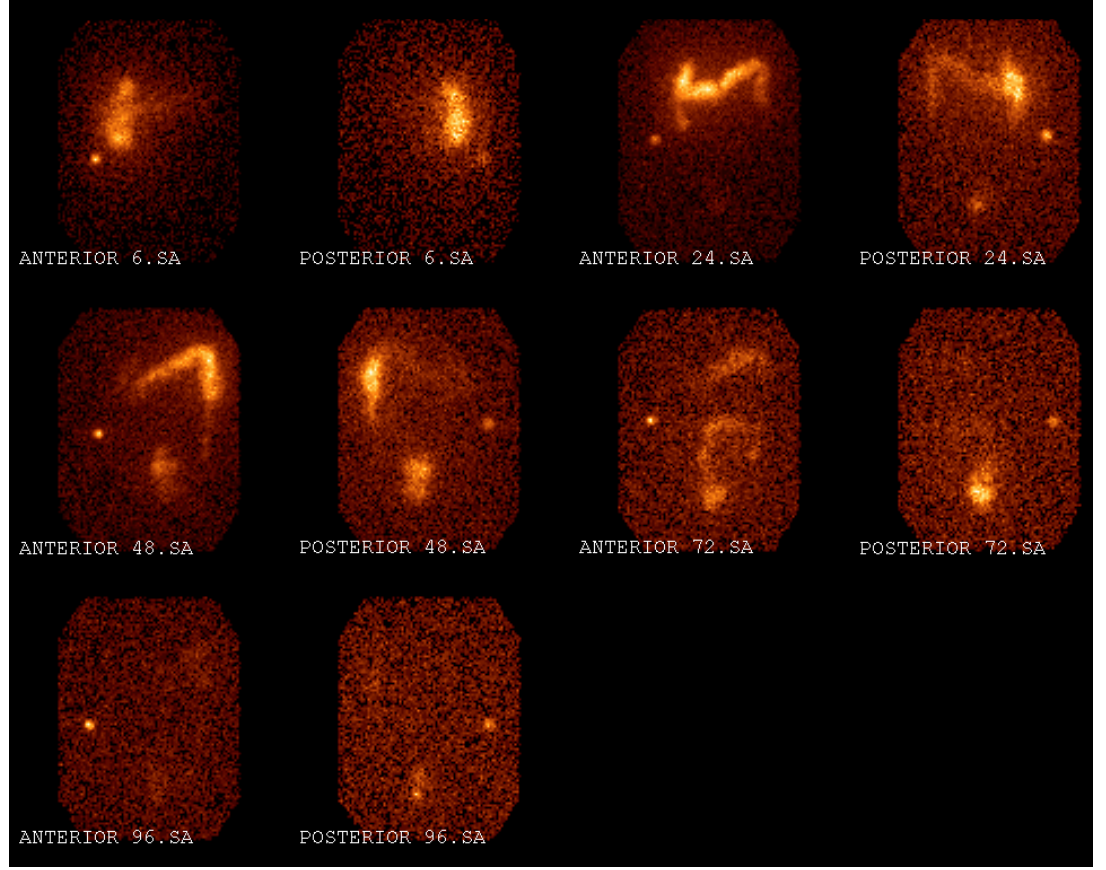
Şekil 3.1 İlgili alanlarının çizimi



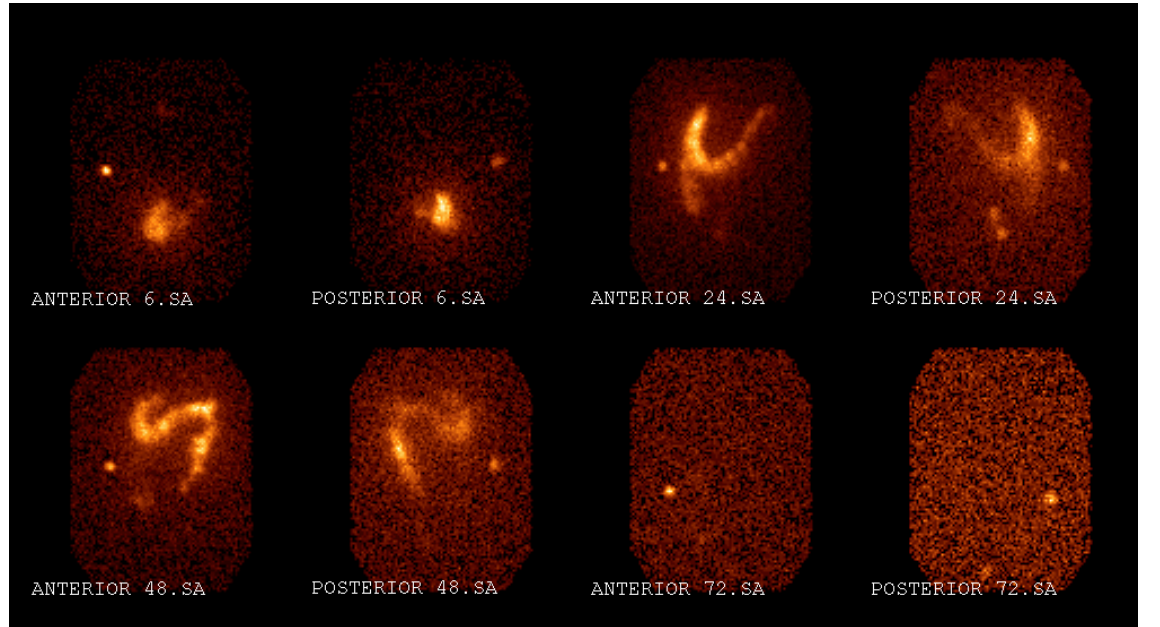
Şekil 3.2 Normal kolon transiti (HT adlı hasta)



Şekil 3.3 Genel yavaş kolon transiti (CA adlı hasta)

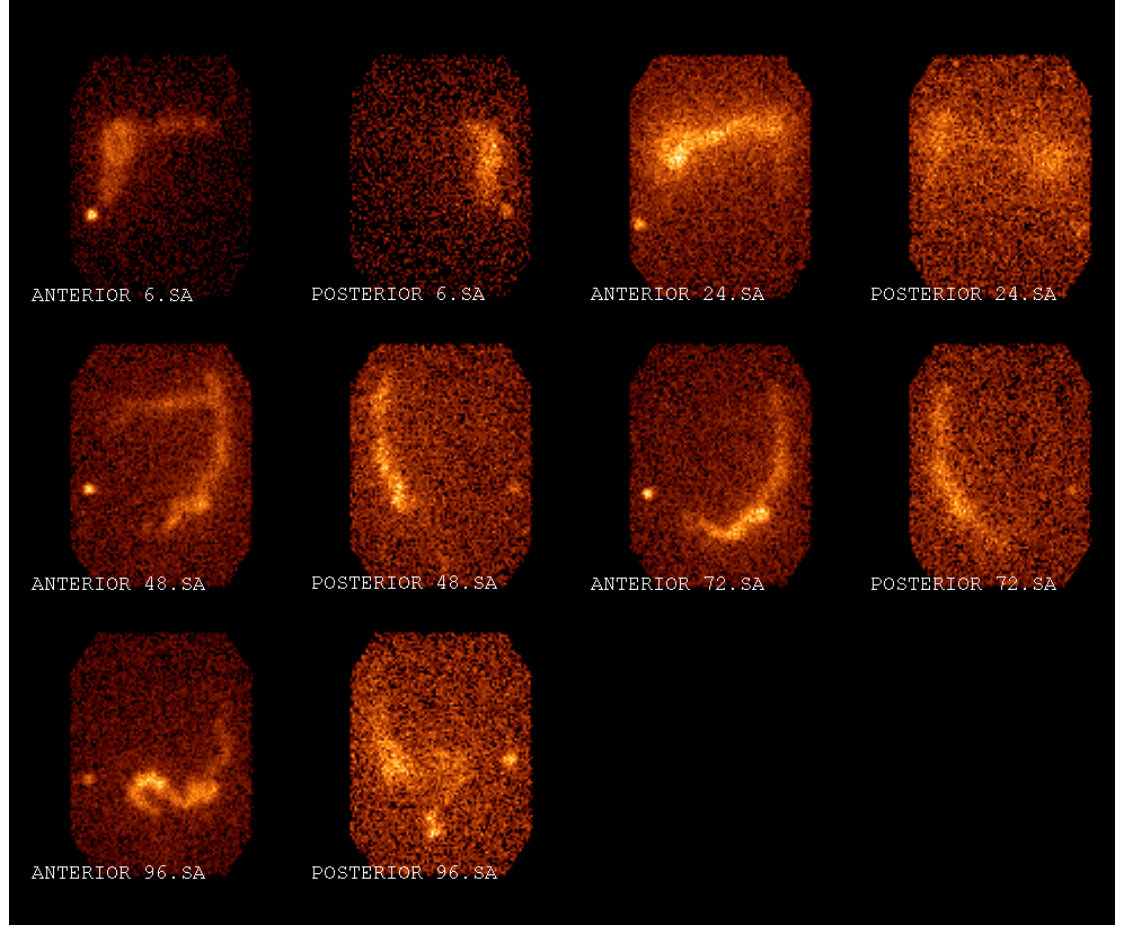


Şekil 3.4 Sağ kolonda gecikme (HH adlı hasta)



Not: Sağ kolonda gecikme. 2 kez dışkılama sonrası 24. saatteki görüntülemenin görsel değerlendirilmesi ile GM değerleri uyumu idi (GM24:1.48, GM48:2.5 ve 72.saat GM:5)

Şekil3.5 Distal kolonda gecikme (OY adlı hasta)



3.2.5 Dozimetri

Hesaplamalar yapılırken Absorbe Fraksiyon Metodu (MIRD) (44) kullanılmış, hedef organ olarak kalın barsak, kaynak organlar olarak overler, testisler ve tüm vücut alınmıştır. Konstipe hastalarda; kalın barsağın 0.1 mCi ^{67}Ga -reçine bileşiği için tüm vücuda verdiği radyasyon dozu 0.38mSv, overlere verdiği radyasyon dozu 1.76 mSv, testislere verdiği radyasyon dozu 0.2 mSv, sağlıklı gönüllülerde kalın barsağın 0.1 mCi ^{67}Ga -reçine bileşiği için tüm vücuda verdiği radyasyon dozu 0.2 mSv, overlere verdiği radyasyon dozu 1 mSv, testislere verdiği radyasyon dozu 0.1 mSv olarak hesaplanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm analizler SPSS (Sürüm 11, Standart versiyon) kullanılarak yapıldı. Çalışma ve sağlıklı gönüllü grubunda GM değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Her bir grupta ölçüm periyotlarının grup içinde karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman testinde anlamlı fark saptandığında farklı olan periyotların belirlenmesinde ise Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed rank test kullanıldı. İki grubun yaş, BMI ve aynı ölçüm periyodundaki GM değerlerinin ve segmentlerdeki aktivite retansiyonlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Cinsiyet ile grup arasındaki ilişki Fisher exact testi ile değerlendirildi. Test sonuçlarında $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık için sınır olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışma grubuna kriterleri uyan, konstipasyon yakınması ortalama 3 yıldır süren (1-10 yıl), yaşları 25-73 arasında değişen (ortalama 43.9) 17 hasta (12 kadın, 5 erkek) ve kontrol grubuna yaşları 24-63 arasında değişen (ortalama 41.57), 7 (3 kadın, 4 erkek) sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır.

Bireylerin demografik dağılımı tablo 5.1 ve 5.5’ de verilmiştir.

Tablo 5.1 Bireylerin demografik dağılımı

		Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
YAŞ	Sağlıklı gönüllü grubu	7	24	63	41.57	15.13
	Konstipe grup	16	25	73	43.94	13.21
BMİ	Sağlıklı gönüllü grubu	7	20.00	36.40	26.99	5.41
	Konstipe grup	16	19.00	36.30	26.75	4.10

BMI: Vücut kitle endeksi

5.1 İn vitro çalışmaların sonuçları

⁶⁷Ga-Dowex 50 W bileşiğinin in vitro stabilitesi Tablo 5.2 de gösterilmiştir.

Tablo 5.2 ⁶⁷Ga-Dowex 50 W bileşiğinin; mide, ince barsak ve kalın barsak ortamlarının pH’ larına uygun solüsyonlardaki in vitro stabilitesi

	0.saat	3.saat	24.saat	48.saat	72.saat	96.saat
Mide (pH:1,2)	%100	%99.9				
İnce barsak (pH:5.3)	%100	%100	%100	%100	%100	%100
Kolon (pH:7.4)	%100	%100	%100	%100	%100	%100

Sonuçlar 67Ga sitratın verimli olarak reçinelere adsorbe edildiği ve 67Ga-Dowex 50 W bileşiğinin stabilitesinin çok iyi olduğunu gösterdi.

5.2 İn vivo çalışmaların sonuçları

Test yemeğini yedikten 1 saat sonra kusan bir konstipe bayan hasta dışındaki tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Kusan bu hastada yapılan klinik değerlendirmede hiatal herni tespit edildi ve kusmanın test yemeğinden kaynaklanmadığı düşünüldü.

Tüm sağlıklı gönüllülerde ve konstipe hastalarda radyoaktivitenin tamamı, alımından 24 saat sonra kolonda görüldü.

7 sağlıklı gönüllüden biri (VU) verilen aktivitenin tamamını 24. saatte, beşi (MK, RT, KÇ, ME, BT) 48. saatte, biri (NS) 72. saatte boşalttı. 7 sağlıklı gönüllü bireyde çalışma boyunca günde ortalama 1.3 kez barsak hareketi (defekasyon) görüldü. 16 konstipe hastadan üçü (EY, KA, HT) verilen aktivitenin tamamını 48. saatte, yedisi (HH, KÖ, MB, MA, NT, TB, VU) 72. saatte, biri 96. saatte boşalttı. Konstipe hastalardan dördü (CA, KD, SA, HG) 96. saatte verilen aktivitenin %86 ile %95 arasında boşalttı. Bu 4 hastada 120. saat görüntülemesine gerek görülmedi. 96. saatte verilen aktivitenin %75'nin rektosigmoid bölgede olduğu görülen bir (OY) hasta 120. saat çekimine gelmedi. Konstipe hastalarda çalışmanın 1. günü barsak hareketi görülmezken, 2.,3. ve 4. gün ortalama 1 kez barsak hareketi görüldü.

İki grubun geometrik merkez (GM) ölçümlerinin değerlendirilmesi:

6., 24. ve 48. saatlerdeki ölçümlerin normal dağılım gösterdiği buna karşılık 72. saat ve 96. saat ölçümlerinin normal dağılım göstermediği belirlenmiştir (Bu iki ölçüm periyoduna ait P değerleri <0.0001).

Çalışmada elde edilen ölçümlerin gruplara göre GM değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 5.3 ve Tablo 5.4' de verilmiştir.

Tablo 5.3 Sağlıklı gönüllü grubunda ölçüm periyodlarına göre GM ölçüm değerleri (minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir)

	Kişi sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
GM 6.saat	7	0.51	1.08	0.90	0.19
GM 24.saat	7	2.48	5.00	4.03	1.04
GM 48.saat	7	4.61	5.00	4.09	0.15
GM 72.saat	7	5.00	5.00	5.00	0.00
GM 96.saat	7	5.00	5.00	5.00	0.00

Tablo 5.4 Konstipe grupta ölçüm periyodlarına göre GM ölçüm değerleri (minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir)

	Kişi sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
GM 6.saat	16	0.35	2.14	0.99	0.50
GM 24.saat	16	1.48	4.85	2.73	1.07
GM 48.saat	16	2.52	5.00	3.99	0.81
GM 72.saat	16	3.71	5.00	4.74	0.44
GM 96.saat	16	3.80	5.00	4.89	0.30

Cinsiyetlerin gruplara dağılımı Tablo 5.5’ de verilmiştir.

Tablo 5.5 Cinsiyetlerin gruplara dağılımı

	Sağlıklı Gönüllü Grubu		Konstipe Grup	
	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	4	57.1	4	25
Kadın	3	42.9	12	75
Toplam	7	100	16	100

Cinsiyet dağılımının her iki grupta da benzer oranda olduğu belirlenmiştir (P=0.182). Sağlıklı gönüllü grubunda ve konstipe grupta cinse göre her bir ölçüm

periyodunda GM değerleri Mann-Whitney U testi ile kıyaslanmış, anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubu kendi içinde ölçüm periyotlarındaki GM değerleri açısından karşılatırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farka rastlandı (Friedman testi, $P < 0.0001$). Sağlıklı gönüllü grubu için de fark istatistik olarak anlamlı idi (Friedman testi, $P < 0.0001$). karşılaştırılmasında kullanıldı. Friedman testinde anlamlı fark saptandığı için farklılığın hangi ölçüm periyotlarından kaynaklandığı Post Hoc analizi ile (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed rank testi) incelendi ve řu sonuçlara ulaşıldı.

Sağlıklı gönüllü grubunda;

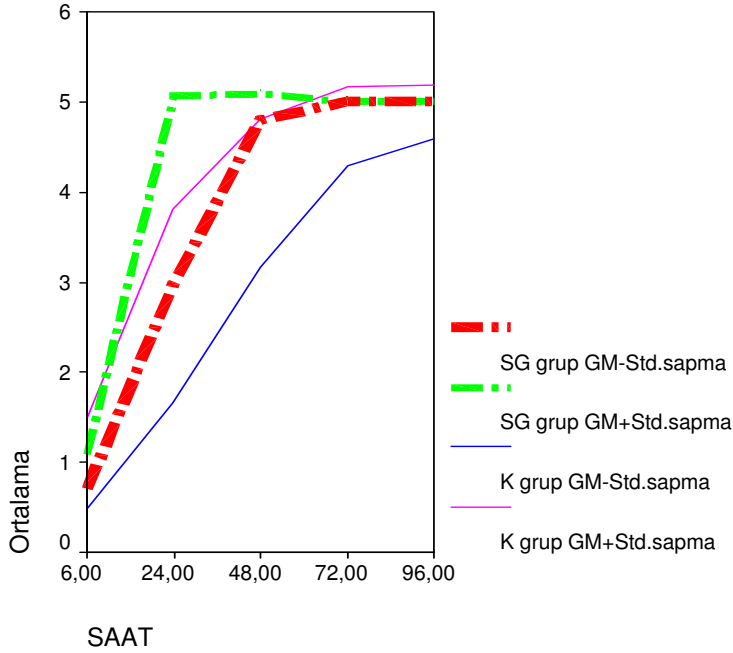
- 6. saat ile 24. saat farkı anlamlı ve 24. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.018$)
- 6. saat ile 48. saat farkı anlamlı ve 48. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.018$)
- 6. saat ile 72. saat farkı anlamlı ve 72. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.018$)
- 6. saat ile 96. saat farkı anlamlı ve 96. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.018$)

Diğer farklar anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubunda;

- 6. saat ile 24. saat farkı anlamlı ve 24. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 6. saat ile 48. saat farkı anlamlı ve 48. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 6. saat ile 72. saat farkı anlamlı ve 72. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 6. saat ile 96. saat farkı anlamlı ve 96. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 24. saat ile 48. saat farkı anlamlı ve 48. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 24. saat ile 72. saat farkı anlamlı ve 72. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 24. saat ile 96. saat farkı anlamlı ve 96. saat ortalaması daha yüksek ($p< 0.001$)
- 48. saat ile 72. saat farkı anlamlı ve 72. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.001$)
- 48. saat ile 96. saat farkı anlamlı ve 96. saat ortalaması daha yüksek ($p= 0.001$)

Sadece 72. saat ile 96. saat ölçümleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır.



Şekil 5.1 Sağlıklı gönüllü (SG) ve konstipe (K) grupta GM (ortalama±Std.sapma)

Ayrıca her bir ölçüm periyodunda iki grup karşılaştırılmış ve sadece 24. saat ($p=0.039$) ve 48. saat ($p=0.001$) ölçümlerinde iki grup arasında istatistik olarak anlamlı farka rastlanmıştır. Diğer ölçüm periyotlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktur. BMİ (Vücut kitle endeksi) ve yaş açısından her iki grup grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Ölçüm periyotlarında segmental aktivite retansiyon oranları yüzde olarak (%) iki grup arasında karşılaştırıldığında; 6. saatteki oranlarda tüm segmentlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 24. saatteki oranlarda sadece sağ kolonda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). 48. saat ölçümlerinde bütün segmentlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sağ kolon $p=0.008$, sol kolon $p=0.002$, rektosigmoid kolon $p=0.004$, dışkı $p=0.001$). 72. ve 96. saatlerdeki segmental oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmada elde edilen ölçümlerin gruplara göre aktivite retansiyon değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 5.6 ve Tablo 5.7’ da, ortalama değerlerinin grafiği Şekil 5.2 ve Şekil 5.3’ de verilmiştir.

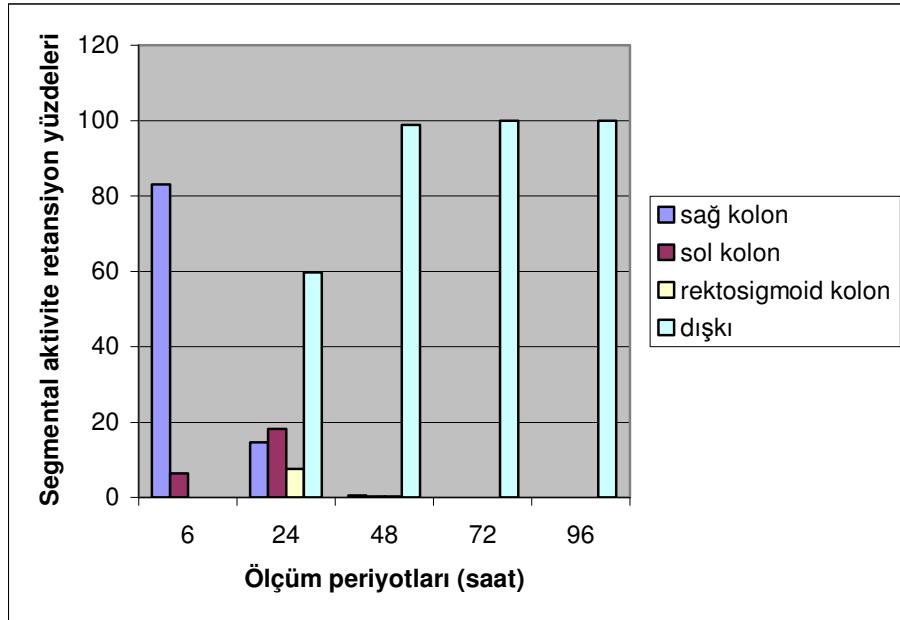
Tablo 5.6 Sağlıklı gönüllü grupta ölçüm periyotlarına göre segmentlerdeki aktivite retansiyon yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart sapma)

Sağlıklı gönüllü Grubu(n=7)	6.sa	24.sa	48.sa	72.sa	96.sa
Sağ Kolon	83 $\pm$ 17.78	14.65 $\pm$ 14.28	0.51 $\pm$ 1.35	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Sol Kolon	6.40 $\pm$ 10.92	18.14 $\pm$ 24.44	0.31 $\pm$ 0.83	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Rektosigmoid kolon	0 $\pm$ 0	7.60 $\pm$ 9.18	0.30 $\pm$ 0.78	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Dışkı	0 $\pm$ 0	59.61 $\pm$ 41.55	98.88 $\pm$ 2.97	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

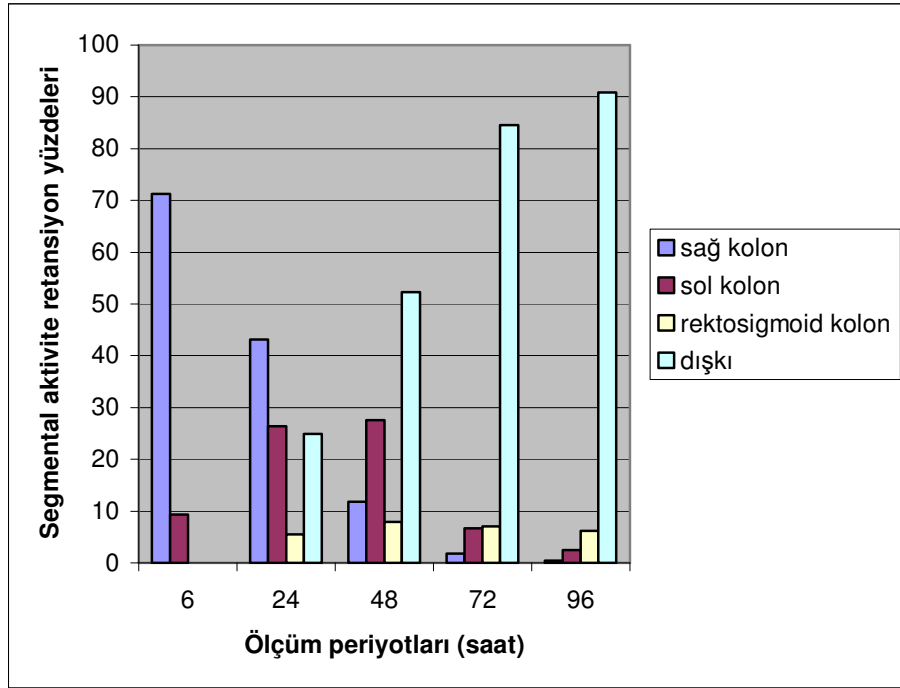
Tablo 5.7 Konstipe grupta bireylere ölçüm periyotlarına göre segmentlerdeki aktivite retansiyon yüzdeleri (ortalama $\pm$ standart sapma)

Konstipe Grup(n=16)	6.sa	24.sa	48.sa	72.sa	96.sa
Sağ Kolon	71.23 $\pm$ 21.67	43.17 $\pm$ 23.79	11.79 $\pm$ 11.66	1.81 $\pm$ 2.85	0.44 $\pm$ 1.17
Sol Kolon	9.36 $\pm$ 18.39	26.38 $\pm$ 17.7	27.59 $\pm$ 28.03	6.66 $\pm$ 13.05	2.56 $\pm$ 5.77
Rektosigmoid kolon	0 $\pm$ 0	5.47 $\pm$ 5.54	7.90 $\pm$ 8.96	7.03 $\pm$ 12.86	6.20 $\pm$ 18.79
Dışkı	0 $\pm$ 0	24.97 $\pm$ 30.87	52.35 $\pm$ 37.33	84.50 $\pm$ 25.65	90.79 $\pm$ 24.56

Şekil 5.2 Sağlıklı gönüllü grubunda ölçüm periyotlarında segmentlerdeki ortalama aktivite retansiyon yüzdeleri



Şekil 5.3 Konstipe grupta ölçüm periyotlarında segmentlerdeki ortalama aktivite retansiyon yüzdeleri

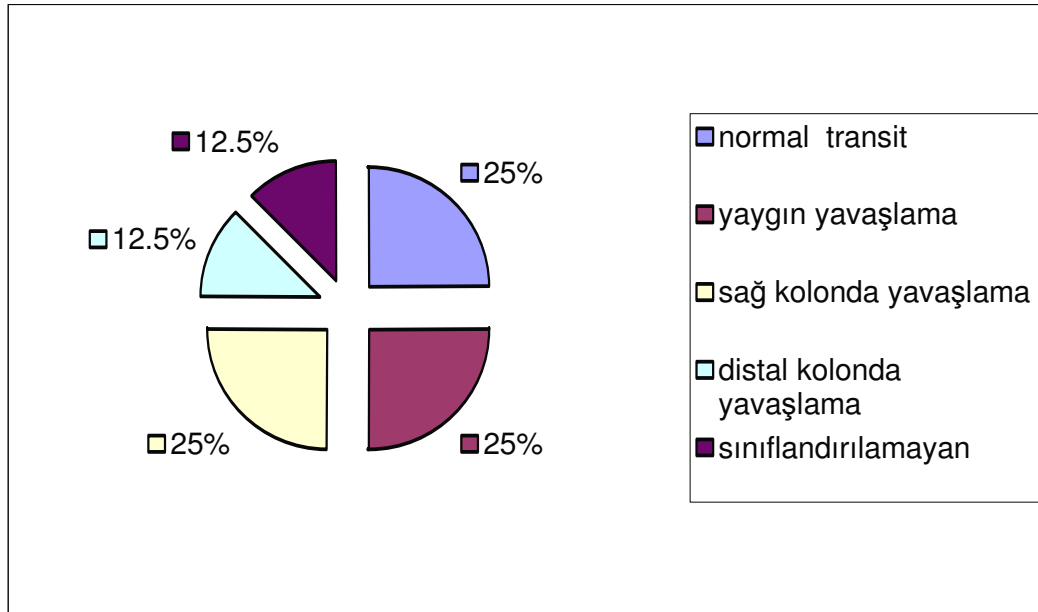


Şekil 5.1 'den de anlaşılacağı gibi kimi konstipe hastaların GM değerleri normal hastaların GM değerleri ile benzerdir. 3 konstipe hastanın (EY, HT, VU) 24. saatte, 1 konstipe hastanın (KA) 48. saatte GM değerleri, normal hastaların GM (GM 24: 2.48-5, GM48: 4.61-5) değerlerine ulaştı. Bu dört hastanın kolon transitisi normal olarak değerlendirildi. 4 konstipe hastanın (CBY, CA, SA, HG) GM değerleri yavaş yavaş yükselerek 96. saatte normal GM değerlerine ulaştı, hastaların görüntülerinin görsel ve segmentlerdeki aktivite retansiyonunun oranına göre değerlendirilmesinde herhangi bir segmente sınırlı belirgin bir gecikme saptanmadı. Bu dört hastanın kolon transitisi, yaygın yavaşlama (*generalized delay*) olarak değerlendirildi. 4 konstipe hastanın (HH, MB, MA, NT) GM değerleri 24. saatte düşükken (radyoaktivitenin çekuma yakın olduğunu gösterir), üçünün (MB, MA, NT) GM değerlerinin 48. saatte, birinin (HH) 72. saatte normal değere ulaştı, hastaların görsel değerlendirilmesinde transitin kolonun sağ yarısında(çıkan kolon ve transvers kolonun ilk yarısı) geciktiği gözlemlendi ve bu hastaların transitisi sağ kolonda gecikme (*right-sided delay*) olarak değerlendirildi. İki hastanın (OY, KD) 24. saatte GM değerlerinin sırasıyla 3.22 ve 3.01 (Normal GM24: 2.48-5) olduğu, 96. saatte ise OY'nin GM değerinin 3.8, KD'nin GM değerinin 4.86 olduğu görüldü. Bu hastaların

görüntüleri görsel olarak değerlendirildiğinde, transitin kolonun distalinde (trasvers kolonun ikinci yarısı ile beraber inen kolonda veya rektosigmoidal kolonda) geciktiği gözlemlendi ve bu hastaların transiti distal kolonda gecikme (*left-sided delay*) olarak değerlendirildi. 2 konstipe hastanın (TB,KÖ) kolon transiti yukarıda tarif edilen 4 gruba da sokulamamıştır. Transit özelliklerine göre grup içi dağılım Şekil 5.4’de gösterilmiştir.

Tüm bireylerin demografik özellikleri ve ölçüm periyotlarındaki GM değerleri Tablo 5.8’de gösterilmiştir.

Şekil 5.4 Konstipe grupta transit özelliklerine göre hastaların dağılımı



Tablo 5.8 Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri ve ölçüm periyotlarındaki GM değerleri

	GRUP	CİNSİYET	YAŞ	BMİ	GM 06	GM 24	GM 48	GM 72	GM 96
NS	0	K	63	28.4	0.51	2.64	4.61	5	5
MK	0	E	53	22.15	1	2.48	5	5	5
RT	0	E	24	20	1.08	4.88	5	5	5
KÇ	0	K	52	30	0.94	4.35	5	5	5
ME	0	E	32	27	0.77	4.28	5	5	5
BT	0	K	25	25	1	4.56	5	5	5
VU	0	E	42	36.4	0.97	5	5	5	5
CBY	1	E	25	21.6	0.53	1.86	3.89	4.63	5
CA	1	K	44	28	1.15	2.83	3.52	4.68	4.9
EY	1	K	41	27.1	1.2	4.38	5	5	5
OY	1	E	65	29	1	3.22	3.61	3.77	3.8
HH	1	K	32	24	1	1.48	2.5	5	5
KA	1	E	32	25.4	0.41	2.41	5	5	5
HT	1	K	37	36.3	0.72	4.85	5	5	5
KD	1	E	49	25	1.73	3.01	3.94	4.64	4.86
KÖ	1	K	63	32	0.77	2.76	3.25	5	5
MB	1	K	40	28	0.67	1.84	4.24	5	5
MA	1	E	73	20	0.75	1.48	4.49	5	5
NT	1	K	36	27.2	0.35	1.84	4.24	5	5
SA	1	K	32	30	0.76	2.73	3.01	3.71	4.73
TB	1	K	43	19	2.14	2.5	4.77	5	5
VU	1	K	48	26	1.74	4.61	4.69	5	5
HG	1	K	43	26.4	1	1.95	2.78	4.34	4.87

Grup0: Sağlıklı gönüllü, Grup1: Konstipe, BMİ: Vücut kitle endeksi, E: Erkek ,K: Kadın, GM:6.,24.,48.,72. ve 96. saatlerdeki geometrik merkez değeri

6. TARTIŞMA

Konstipasyon şikayeti ile başvuran hastanın klinik değerlendirmesinde objektif tanısal metotlar iki açıdan önem arz etmektedir. Öncelikle tanı basamağında çok değerli bir bilgi kaynağıdır. Konstipasyon şikayetinin mutlak yavaşlamış transit süresine mi yoksa hastanın hatalı algısına mı bağlı olduğunu ayırır ve yavaşlamış transitin yeri ve niteliği hakkında tanısal bilgi verir. İkincil olarak konstipasyon için uygulanan tıbbi veya cerrahi tedavinin etkisini değerlendirmeye olanak sağlar. Kolon transit süresini objektif olarak değerlendirmek için günümüzde çeşitli radyolojik ve radyonüklid yöntemler bulunmaktadır (1-4). Bu konudaki radyonüklid yöntemlerin radyoopak markerlarla yapılan kolon transit değerlendirilmesine en önemli üstünlüğü radyasyon dozimetrisinin daha düşük olmasıdır. Radyonüklid yöntemlerin, radyolojik yöntemlere diğer üstünlükleri şunlardır: Radyolojik yöntemlerle konstipe hastalarda kolon transitinin değerlendirilmesi için gerekli en az 2 radyografiden alacağı doz 10 mSv'dir (35). Radyonüklid yöntemlerin tüm vücut efektif doz eş değeri kullanılan ajana göre değişmekle birlikte, konstipe hastalarda 3 mSv ve altındadır ve görüntülemelerin tekrarlanması hastanın alacağı radyasyon dozunu arttırmaz (45, 48). Ortalama 6mm çapındaki büyük sindirilmeyen radyoopak markerlar yemekle birlikte ilerlemediğinden kolonda dışkı gibi davranamazlar, oysa radyonüklid ajanlar dışkıya homojen olarak karışarak dışkının gerçek boşalımını gösterirler (76). Ayrıca Proano ve ark.'nın radyoopak marker ve radyonüklid ajanlarla yaptıkları kıyaslamalı çalışmada, radyoopak markerların radyonüklid ajanlara göre daha hızlı boşaldığını gösterilmiştir (52). Batında kısmen hareketli bir organ olan kolonun segmental transitinin belirlenmesinde, segmentler radyolojik yöntemler tarafından kemik yapılar referans alınarak değerlendirilirken, radyonüklid ajanların dışkıyla beraber kolon içi boşluğu doldurması lokalizasyon belirlemede üstünlük sağlar (72).

Bölümümüze ilk defa kolon transit değerlendirilmesi isteminde bulunduğu, literatürde Tablo 2.3'de de gösterildiği gibi birçok farklı radyonüklid yöntem bulunduğunu, ancak hiçbirisi üzerinde genel bir uzlaşma olmadığını gördük.

Konstipe hastalarda kolon transit değerlendirilmesinde kullanılan bir ajanda bulunması gereken özellikler şunlardır; çalışma boyunca gastrointestinal kanal boyunca tam retansiyon, gastrointestinal kanal duvarına bağlanmama, uygun yarı

ömre sahip olma, görüntüleme ve dijital analiz için uygun gama enerjisine sahip olmadır (51). Son yıllardaki çalışmalarda en çok tercih edilen ajanlar arasında ^{111}In -DTPA (30, 34, 39, 42) , ^{111}In -katyon değiştirici reçine bileşiği [pH'ya duyarlı kapsül içerisinde(40, 41, 59) veya test yemeği içerisinde (29, 32)], ^{67}Ga sitrat (42, 58) ve ^{67}Ga -aktif karbon bileşiği (pH'ya duyarlı kapsül içerisinde) (43) sayılabilir. ^{111}In 'in kliniğimizde rutinde kullanılmaması, elde edilebilirliğinin zor olması ve pahalı bir ajan olması nedeniyle tercih edilmedi. ^{67}Ga sitrat kliniğimizde rutinde enfeksiyon/enflamasyon ve tümör taramasında kullanılmakta olan, ^{111}In 'e göre daha ucuz ve daha uzun bir yarı ömre sahip olan (^{111}In yarı ömrü: 67 saat, ^{67}Ga yarı ömrü: 78 saat) bir radyonükliddir. Bartholomeusz ve ark. tarafından kolon transit değerlendirilmesi için ^{111}In -DTPA' ya alternatif güvenilir ve maliyetinin düşüklüğü nedeniyle testin kullanılabilirliğini arttıran bir ajan olarak önerilmiştir (48). Çalışmamızda bu sebeplerden ^{67}Ga uygun radyonüklid olarak seçildi. Çalışmanın bundan sonraki amacı radyonüklidi kimyasal yapısını değiştirmeden hedeflediğimiz bölgeye ulaştıracak bir taşıyıcı belirlemektir. Yapılan literatür taramasında ^{67}Ga için taşıyıcı olarak Cheng ve ark. tarafından aktif karbonun denendiğini saptadık (49). Aktif karbon, hastanın aldığı besinleri ve ilaçları da adsorbe edebileceğinden uygun bir enterik kaplı kapsülle verilmesi gerekliydi (47). Ancak uygun kapsüle ulaşamadı. Alternatif olarak besin ve ilaçları adsorbe etmeyen, mide, ince barsak ve terminal ileum pH'sında stabil kalabilecek ve bu nedenlerle kapsül gerektirmeyen bir taşıyıcı olarak katyon değiştirici reçineleri bu çalışmada kullanmaya ve bu taşıyıcının ^{67}Ga sitrat ile yaptığı bileşiğin in vitro çalışmasını yapmaya karar verdik. Katyon değiştirici reçine kullanmamızın diğer sebepleri, ^{111}In -katyon değiştirici reçine bileşiği ile yapılan daha önceki bazı çalışmalarda, katyon değiştirici reçinelerin yüksek bağlanma verimliliğine (>%98) sahip olması, lümen içi pH değişikliklerinden etkilenmemesi ve öğütülmüş gıda parçacıklarına benzer boyutta olması nedeniyle gastrointestinal sistem çalışmaları için ideal taşıyıcı özelliklere sahip olduğunun gösterilmesiydi (35, 38, 52, 53). Bu amaçla bir katyon değiştirici reçine olan Dowex 50 W'yi denedik. İn vitro çalışmamızı Cheng ve ark.'nın (49) yaptığı in vitro çalışma ile kıyasladığımızda; kullandığımız ^{67}Ga - katyon değiştirici reçine bileşiğinin in vitro pH'sı 7.4 olan solüsyonda 96. saatin sonunda bağlanma oranı %100 iken (Tablo 5.2), ^{67}Ga -aktif karbon bileşiğinin aynı pH'da bağlanma oranı %91 olduğunu ve katyon değiştirici reçinelerin ^{67}Ga sitrat için aktif karbondan daha iyi bir adsorban olduğunu gördük. Daha iyi bağlanma oranının aktif karbonun adsorbe ettiği

maddeyle arasındaki moleküler kuvvetlerin reçinelere göre daha zayıf olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü (54).

Kolon transit çalışmalarında ajanları katı veya sıvı olarak vermek mümkündür. Daha önce yapılan çalışmalarda her iki uygulama yönteminin de etkili ve başarılı olduğu gösterilmiştir. Proano ve ark.'nın 5 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, katı (^{111}In -Amberlite IR 120P) ve sıvı ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) ajanla eş zamanlı olarak yaptıkları kolon transit sintigrafisinde, sıvı ve katı gıdaların ileoçekal valvden beraber geçtikleri ve kolonu benzer hızda katettiklerini ve göreceli olarak düşük hacimlerdeki sıvı ve katı gıdaların kolon transitinin farklı olmadığını göstermişlerdir (68). Smart ve ark., 11 sağlıklı ve 11 konstipe hastada yaptıkları sıvı (^{111}In -DTPA) ve katı (^{131}I -selüloz) ajanla eş zamanlı kolon transit çalışmasında, ajanların segmental retansiyonunda anlamlı fark saptanmadığını belirtmişlerdir (45). Biz çalışmamızda katı formu tercih ettik. Katı ajanın test yemeği içine karıştırılarak verilebilmesinin (35, 38, 53), transit çalışmasına aç olarak gelen hastaların çalışmaya uyumlarını ve motivasyonlarını arttıracaklarını ve katı yiyeceğin lezzetinin sıvı formdan daha kolay manipüle edilebileceğini düşündük. Yapılan çalışmalarda katı ajanların, yağda pişmiş yumurta (38, 76) ve krep (35, 53) içerisinde verildiği görüldü. Biz çalışmamızda krep tercih ettik. Çalışma grubumuza aldığımız 24 bireyin sadece birisi test yemeğini yedikten 1 saat sonra kustu. Bu hastada yapılan klinik değerlendirmede hiatal herni tespit edildi ve kusmanın test yemeğinden kaynaklanmadığı düşünüldü. Bu durum bize krepin hastalar tarafından rahat tolere edilebildiğini gösterdi.

Literatürde, ajanların veriliş şekillerinin de çalışmadan çalışmaya farklılık gösterdiği görüldü (Tablo 2.3). Yapılan ilk çalışmalarda 4.5 m boyunda dış çapı 2mm olan bir tüp ile burundan veya ağızdan sokularak, floroskopi altında çekuma kadar ilerletilmiş ve burada ajan bolus şeklinde çekuma verilmiş (36, 67). Ancak bu işlemin hastanın hastanede 24 saat yatmasını ve uzman personel bulunmasını gerektirmesi, floroskopi nedeniyle hastanın aldığı radyasyon dozunu artırması ve hasta için zor bir işlem olması nedeniyle terk edildiği görüldü. Ajanın kolonoskopi ile kolona verilmesi de benzer nedenlerle terk edilmiştir (37). Dışkının kolona ulaşma süreci düşünüldüğünde her iki işlemde fizyolojik olmadığını kanaatindeyiz. Daha sonra yapılan bir çalışmada ajanı distal ince barsağa bolus şeklinde ulaştırabilmek için, terminal ileum pH'sında bozunacak bir kaplama maddesi (metakrilat) ile kaplı (1-5 kat) içerisinde ^{111}In - katyon değiştirici (Amberlite 120P)

reçine bileşiği olan bir kapsül önerilmiş. Proana ve ark.'nın 14 hastada yaptığı bu çalışmada kapsülün değişken alanlarda (ileoçekal bölge, çekum, çıkan kolon, transvers kolon) açıldığı (52), Bouras ve ark.'nın 50 hastada yaptığı çalışmada 2 hastada kapsüllerin hiç açılmadığı (77), Stivland ve ark.'nın 5 konstipe hastada yaptığı çalışmada, tüm hastalarda kapsülün distal ince barsakta açıldığı görüldü (76). Kapsüllerin açılım yerinin hastadan hastaya değişkenlik gösterdiğinin görülmesi, kapsül kaplama işleminin zaman alıcı olması, hazırlayan kişinin maruz kaldığı radyasyonu arttırması, eğitilmiş personel gerektirmesi ve hazırlayan kişiden kişiye farklılık gösterebilecek olması nedeniyle tercih edilmedi. Biz çalışmamızda ajanın test yemeği ile kolona ulaştırılmasının (35, 38) daha basit ve daha güvenilir olduğunu düşünmemiz nedeniyle ajanımızı test yemeği içerisinde hastalarımıza verdik. İn vivo çalışmamızda, 7 normal, 16 konstipe hastada, 6. saatte kolondaki aktivite dağılımları, sağlıklı gönüllü ve hasta grubumuzda kıyaslandığında anlamlı fark bulunmazken, 24. ve 48. saatlerdeki dağılımında anlamlı fark bulundu. Bu da bize kolon transitinde ilgilendiğimiz sürenin 24 ile 72. saatler arasında olduğunu, konstipe hastalarda kolon transitinin değerlendirilmesi için ajanın distal ince barsağa bolus şeklinde ulaştırılmasına gerek olmadığını gösterdi. Ajanı test yemeği içerisinde vermenin diğer bir avantajı, tek bir ajanla tüm gastrointestinal transitinin belirlenebilecek olmasıdır. Çünkü bölüm 2.4.5'de de belirtildiği gibi tüm gastrointestinal sistemi kapsayan fonksiyonel çalışmalarda, motilite bozukluklarının bir bölgeye özel olabileceği gibi tüm gastrointestinal kanalı da kapsayabileceği gösterilmiştir.

Transitin değerlendirilmesinde transit hakkında genel, klinisyen tarafından kolay anlaşılabilir tek bir değer veren GM (geometrik merkez, farklı kolon segmentlerindeki sayıların ağırlıklı ortalaması) ve eğer varsa segmental kolon transit gecikmesini belirleyebilecek görsel değerlendirme ile birlikte segmental aktivite retansiyon oranı tercih edildi. Literatürde 5, 7 ve 8 ilgi alanı (ROI) kullanan çalışmalar görüldü (36, 62, 66). Teoride kolon birçok alana bölünebilirse de, artan alan sayısı ile ilgi alanı belirlemenin zorlaşacağı ve tekrarlanabilirliğinin azalacağı düşünüldüğünden, çalışmamızda Mayo protokolüne göre 5 ilgi alanı (ROI) çizildi (62). Çalışmalarda ilgi alanlarının her bir görüntüde ayrı ayrı elle çizildiği, tüm ölçüm periyotlarında elde edilen görüntülerin üst üste konularak elle çizildiği yada daha önceden hazırlanmış bir yazılım yardımıyla çizildiği görüldü (45, 62, 66). Çalışmamızda ilgi alanı çizimi görüntüler üst üste konularak değerlendirilmek yerine her görüntüde ayrı ayrı çizildi çünkü bazı hastalarda segmentlerin farklı ölçüm

periyotlarında farklı yerlerde olduğu görüldü (Şekil 3.4). Bunun kolonun kısmen mobilize bir organ olmasından kaynaklandığı düşünüldü. İlgili alanları çalışmacı tarafından elle çizildi çünkü bölümümüzde mevcut bulunan sistemde kolon transit sintigrafisi için kullanabileceğimiz özel bir yazılım yoktu. Tüm çalışma grubu için aynı kişinin tercih edilmesinin nedeni, Lundin ve ark.'nın yaptığı çalışmada (66) görüldüğü gibi gözlemciler arası oluşabilecek farklılıkların dışlanmak istenmesiydi.

Tüm sağlıklı gönüllüler ve konstipe hastalarda radyoaktivitenin tamamı, alımından 24 saat sonra kolonda görüldü. 7 sağlıklı gönüllüden biri verilen aktivitenin tamamını 24. saatte (GM=5), beşi 48. saatte, biri 72. saatte boşalttı. 7 sağlıklı gönüllüde çalışma boyunca günde ortalama 1.3 kez barsak hareketi (defekasyon) görüldü. Sağlıklı gönüllü grubunda ölçüm periyotlarında GM değerleri (ortalama±standart sapma) sırasıyla, GM6 (0.9±0.2), GM24 (2.48±1.0), GM 48 (4.61±0.15), GM72 (5±0.0), GM96 (5±0.0) olarak hesaplandı. Proano ve ark.'nın (52) 17 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, GM24 değeri 3.19±0.29, GM48 değeri 4.07±0.28, Stivland ve ark.'nın (76) 5 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, GM24 değeri 3.53±0.57, GM48 değeri 4.18±0.4, Vassallo ve ark.'nın 5 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada (70) GM24 değeri minimum 1.84, maksimum 2.02 olarak bulunmuş. Madsen ve ark.'nın genç, orta yaşlı ve yaşlı 48 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada (20) bulunan ölçüm periyotlarındaki GM değerleri (ortalama±standart sapma); genç kadınlarda (22-30yaş); GM24(2.8±1.0), GM48 (4.1±1.0), GM72 (4.1±1.0), GM96 (4.9±0.2), orta yaşlı kadınlarda (43-51yaş); GM24 (2.3±1.0), GM48 (3.3±0.8), GM72 (4.3±0.6), GM96 (4.9±0.1), yaşlı kadınlarda (74-84yaş); GM24 (2.1±0.4), GM48 (3.3±0.9), GM72 (4.4±0.4), GM96 (4.4±0.4), genç erkeklerde (20-28yaş); GM24 (2.7±0.8) GM48 (4.6±0.4), GM72 (4.8±0.3), GM96 (4.9±0.2), orta yaşlı erkeklerde (38-53yaş), GM24 (3.6±0.8), GM48 (4.7±0.3), GM72 (4.9±0.2), GM96 (5.0±0.0), yaşlı erkeklerde (74-85yaş); GM24 (2.1±0.6), GM48 (3.0±0.7), GM72 (3.9±0.7), GM96 (4.6±0.3) olarak bulunmuş. Literatürle çalışmamızda elde edilen GM değerleri kıyaslandığında, GM 24 ve GM96 değerlerinin benzer, GM 48 ve GM72 değerlerinin biraz daha yüksek olduğu görüldü. Sağlıklı gönüllü gruptaki bu farklılık, çalışmalarda kullanılan test yemeklerinin ve/veya çalışma günü verilen diyetin kalori miktarına, çalışma gruplarındaki bireylerin demografik özelliklerinin farklılığına veya bizim çalışma grubumuzun sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde elde edilen GM değerleri sağlıklı gönüllü grupta (7 sağlıklı birey) ve konstipe grupta (16 fonksiyonel konstipe hasta) karşılaştırıldığında 24. ve 48. saat ölçüm periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (24.saat $p=0.039$, 48.saat $p=0.001$). Literatürdeki GM hesaplamalarında 5 ilgi alanı kullanan çalışmalarda sağlıklı gönüllü ve konstipe grupların karşılaştırmaları Tablo 6.1’de gösterilmiştir. Hasta gruplarına; Stivland ve ark.’nın (76) yaptığı çalışmada 5 sağlıklı gönüllü ve 8 pelvik taban fonksiyon bozukluğu olmayan konstipe hasta, Camilleri ve ark.’nın (61) yaptığı çalışmada 22 sağlıklı gönüllü ve 7 pelvik taban fonksiyon bozukluğu olmayan idiyopatik konstipasyonlu hasta, Charles ve ark.’nın (62) yaptığı çalışmada 37 sağlıklı gönüllü ve 46 konstipe hasta alınmıştır. Literatür ile yaptığımız kıyaslama bize, 67 Ga- kation değiştirici reçine bileşiğinin, kolonda daha önce yapılan kolon transit çalışmalarına benzer şekilde ilerlediğini, bileşiğin kolon içi artığa iyi yapıştığını, dışkıyla beraber boşaldığını ve sağlıklı gönüllü grup ile konstipe grup arasında ölçüm periyotlarında transitin farkını belirleyebildiğini gösterdi.

Tablo 6.1 Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarda GM değerlerinin kıyaslanması

	GM4	GM6	GM12	GM24	GM48	GM72	GM96
Stivland ve ark.(76)	Ø	Ø	Ø	↓	↓	↓	Ø
Camilleri ve ark.(61)	↓	Ø	—	↓	Ø	Ø	Ø
Charles ve ark.(62)	↓	Ø	Ø	↓	Ø	Ø	Ø
Çalışmamız	Ø	—	Ø	↓	↓	—	—

(↓) Sağlıklı gönüllü grubundan düşük, (—) Sağlıklı gönüllü grubuyla anlamlı fark yok, (Ø) Görüntü alınmamış

Segmentlere göre aktivite retansiyonunun oranı iki grup arasında

kıyaslandığında 6., 72. ve 96. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 24. saatte sağ kolonda ($p=0.005$), 48. saatte tüm segmentlerde (sağ kolon $p=0.008$, sol kolon $p=0.002$, rektosigmoid kolon $p=0.004$, dışkı $p=0.001$), istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Mc Lean ve ark.'nın 11 normal gönüllü, 29 konstipe hastada yaptıkları çalışmada, 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde segmental aktivite retansiyonları hesaplanmış ve 24. saatte sağ kolondaki ve 48. ve 72. saatlerde tüm segmentlerdeki aktivite retansiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (41). Mc Lean ve ark.'nın yaptığı çalışmayla, çalışmamızın bulgularının farklılığının hasta seçim kriterlerinin yada hasta sayılarının farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışma grubumuzdaki konstipe hastalar, kolon transit özelliklerine göre dört gruba ayrıldılar: 1) Normal gönüllülerin transiti ile benzer, normal transit (Şekil 3.2) (60, 76), 2) Tüm kolonda yaygın aktivite retansiyonu; genel yavaş transit (Şekil 3.3) (3, 6, 38, 65, 69, 76), 3) Sağ kolon ağırlıklı retansiyon (çıkan kolon ve transvers kolon ilk yarısında) (Şekil 3.4) (64, 66), 4) Distal kolonda retansiyon (transvers kolonun ikinci yarısı ile beraber inen kolonda veya rektosigmoidal kolonda retansiyon (66, 69), diğer çalışmalarda fonksiyonel rektosigmoid obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır (6, 60, 65)) (Şekil 3.5). 4 konstipe hastanın transiti normal grupla benzer bulundu ve normal transitli konstipasyon olarak değerlendirildi (%25, İrritable barsak sendromu). 4 konstipe hastada kolon transit gecikmesinin genel olduğu (%25), 4 konstipe hastada transit gecikmesinin sağ kolondaki gecikmeye bağlı olduğu (%25), 2 konstipe hastada transit gecikmesinin distal kolondaki gecikmeye bağlı olduğu (%12.5) görüldü. 2 konstipe hastanın (%12.5) transiti sınıflandırılmadı (Şekil 5.2). Harding ve Notghi'de (59) yazılarında bu tür vakalar bildirmişler ve kolon rahatsızlıklarının bir hastalıklar yelpazesi olması nedeniyle bazı hastaların kolon transitlerinin herhangi bir sınıfa sokulamayacağını belirtmişlerdir. Literatürdeki çalışmalar Tablo 6.2'de gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında kolon transit özelliklerinin, bizim hastalarımızda tanımladığımız kolon transit özelliklerine benzer olduğu ancak grup içi oranlarına bakıldığında farklı olduğu görüldü. Grup içi dağılımlarındaki farklılığın hasta seçim kriterlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünüldü.

Türkiye'de kolon transit sintigrafisi ile yapılan çalışmalara baktığımızda, Ercan ve ark. 1991 (42) ve 1993'de (78) ^{99m}Tc ile işaretlenmiş monodisperse polystrene/polyacrylate latex parçacıklarıyla tavşanlarda ve sağlıklı gönüllülerde

kolon transitini değerlendirdikleri ancak hasta grubunda görüntüleme yapmadıkları görülmüştür. Günay ve ark. 2004 yılında 67Ga-sitrat ile 24 yavaş transitli konstipe hastada kolon transit değerlendirmesi yapmışlar ancak çalışma gruplarına sağlıklı gönüllüleri dahil etmemişlerdir (64). 2005 yılında Kekilli ve ark. 131I ve 201Tl içeren kapsüllerle 13 kronik konstipe hastada kolon transit zamanı çalışması yapmışlar, kullandıkları kapsüller dışkaya karışmadığından transit özellikleri hakkında bilgi vermemişler ve çalışma gruplarına sağlıklı gönüllüleri dahil etmemişlerdir (50). Bizim çalışmamızın, sağlıklı gönüllü grubu içerdiğinden ve yöntemimiz kolon transit özelliklerini de değerlendirebildiğinden daha önce yapılan çalışmalarla karışlaştırıldığında daha avantajlı olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 6.2 Çalışmalardaki farklı kolon transit özelliklerinin dağılımı

Kolon transit özellikleri	Normal transit (İrritable barsak sendromu)	Tüm kolonda yaygın yavaş transit (<i>colonic inertia</i>)	Sağ kolonda yavaş transit	Distal kolonda yavaşlama(Sol kolonda veya rektosigmoid kolonda yavaşlama, fonksiyonel rektosigmoid obstrüksiyon)
Stivland ve ark. (76) 8 idiyopatik konstipe hasta (7K,1E), 5 Sağlıklı gönüllü (4K,1E)	1	5	-	2
Eising ve ark.(6) 32 idiyopatik konstipe hasta (28K,4E), 22 Sağlıklı gönüllü (Cinsiyet belirtilmemiş)	-	26	-	6
Krevsky ve ark. (65) 23 ciddi konstipe hasta (18K,5 E),13 Sağlıklı gönüllü (13E)	-	15	-	8
Roberts ve ark. (69) 37 konstipe hasta(33K,4E), 16 Sağlıklı gönüllü (12K,4E)	5	26	-	6
Bonapace ve ark.(60) 69 Konstipe hasta,sağlıklı gönüllü grubu yok,cinsiyet belirtilmemiş	24	38	-	7
Günay ve ark. (64) 24 idiyopatik yavaş transitli konstipe hasta (18K,6E),Sağlıklı gönüllü grubu yok	-	3	1	17
Lundin ve ark. (66) 23 konstipe hasta(19K),13 Sağlıklı gönüllü (11K)	-	-	2	21
Çalışmamız 16 fonksiyonel konstipe hasta(12K,4E), 7 Sağlıklı gönüllü (3K,4E)	4	4	4	2

K:Kadın, E:Erkek, (-): Tanımlanmamış

Kolon transit değeriendirilmesinde yaş, cinsiyet, BMI gibi demografik faktörlerin etkisi literatürde geniş olarak incelenmiştir. Yaşın kolon transit süresini uzattığını saptayan çalışmalar bulunduğu gibi yaşın transit süresini etkilemediğı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur. Yaşın kolon transitini önemli derecede etkilemediğini gösteren Metcalf ve ark. yaşlı hastalarda daha uzun transit süresi bulunmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (33). Madsen ve ark. (20) ise yaşla kolon transitinin yavaşladığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarda erkek hastaların kolon transitinin bayan hastalara göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (20, 33). Graff ve ark. (19) erkeklerde yaşın kolon transitini üzerine etkisi olmadığını ancak orta yaşlı kadınlarda genç kadınlara göre kolon transitinin uzadığını göstermişlerdir. Graf ve ark.'nın yaptığı çalışmada ayrıca BMI'nin etkisini de araştırmış, obez olmayan bireylerde kolon transitini değerlendirirken BMI'nin dikkate alınmasının gerekli olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllü ~~normal~~ ve konstipe grupta yaş, cinsiyet ve BMI gibi demografik faktörler benzerdi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

7. SONUÇLAR

Kullandığımız 67Ga-Dowex 50 W bileşiğı içeren test yemeğinin kolon transit değeriendirilmesinde, daha önce çalışılmış 111In-kasyon değıştirici reçine bileşikleri gibi uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna ve kliniğimize kolon transit değeriendirmesi ihtiyacına cevap verebileceğı kanaatine vardık.

Çalışmamızda GM değeriilerine göre, 24. ve 48. saatlerde kolon transitinin fonksiyonel konstipe hastalarda sağlıklı gönüllü grubuna kıyasla anlamlı olarak yavaşlamış olduğunu saptadık. Aktivite retansiyon oranları yöntemiyle karşılaştırdığımızda ise 24. saatte sadece sağ kolonda, 48. saatte ise tüm kolon segmentlerinde anlamlı gecikmenin gerçekleştiğini gördük.

Ancak hasta ve sağlıklı gönüllü sayımızın az olması çalışmamızın zayıf yönüdür. Daha geniş hasta gruplarında incelenmelidir.

Gelecekteki yapılacak çalışmalarla 67Ga- kasyon değıştirici reçine bileşiğinin mide ve ince barsak ortamlarında da stabil kalması sebebiyle, test yemeğinin yenmesinden sonraki ilk 6 saat içinde görüntüleme yapılarak, mide ve ince barsak için katı gıda transitinin değeriendirilmesinde kullanılabilirliğı araştırılabilir.

Ayrıca Türkiye’de transit özelliklerine göre, konstipasyonun alt tipleri belirlenerek bu alt tiplere uygun farklı tedavi seçimi ile tedaviye yanıtın nasıl etkilendiğine dair ileri araştırmalar yapılabilir.

8.KAYNAKLAR

- (1) *The Functional Gastrointestinal Disorders*. Allen Press, Inc., Lawrence, KS; 2000:351-409.
- (2) *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Elsevier Limited; 2004:825-835.
- (3) Lin HC, Prather C, Fisher RS et al. Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci*. 2005;50(6):989-1004.
- (4) Lundin E. *Slow Transit Constipation Aspects of Diagnosis and Treatment*[Uppsala University Faculty of Medicine; 2005.
- (5) Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45:43-47.
- (6) Eising EG, von der Ohe MR. Differentiation of prolonged colonic transit using scintigraphy with indium-111-labeled polystyrene pellets. *J Nucl Med*. 1998;39(6):1062-1066.
- (7) McLean RG, King DW, Talley NA, Tait AD, Freiman J. The utilization of colon transit scintigraphy in the diagnostic algorithm for patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):41-47.
- (8) Yoshioka K, Keighley MR. Clinical results of colectomy for severe constipation. *Br J Surg*. 1989;76(6):600-604.
- (9) Akervall S, Fasth S, Nordgren S, Oresland T, Hulten L. The functional results after colectomy and ileorectal anastomosis for severe constipation (Arbuthnot Lane's disease) as related to rectal sensory function. *Int J Colorectal Dis*. 1988;3(2):96-101.
- (10) Vasilevsky CA, Nemer FD, Balcos EG, Christenson CE, Goldberg SM. Is subtotal colectomy a viable option in the management of chronic constipation? *Dis Colon Rectum*. 1988;31(9):679-681.
- (11) Leon SH, Krishnamurthy S, Schuffler MD. Subtotal colectomy for severe idiopathic constipation. A follow-up study of 13 patients. *Dig Dis Sci*. 1987;32(11):1249-1254.
- (12) Roe AM, Bartolo DC, Mortensen NJ. Diagnosis and surgical management of intractable constipation. *Br J Surg*. 1986;73(10):854-861.
- (13) Pemberton J, Rath D, Ilstrup DM. Evaluation and surgical treatment of severe chronic constipation. *Ann Surg*. 1991;214(4):403-413.

- (14) Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG. Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(10):851-856.
- (15) Sunderland GT, Poon FW, Lauder J, Finlay IG. Videoproctography in selecting patients with constipation for colectomy. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(3):235-237.
- (16) Mahendrarajah K, van der Schaaf AA, Lovegrove FT, Mendelson R, Levitt MD. Surgery for severe constipation: the use of radioisotope transit scan and barium evacuation proctography in patient selection. *Aust N Z J Surg*. 1994;64(3):183-186.
- (17) Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, Ratych RE, Goldsborough DC, Schuster MM. Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(5):748-753.
- (18) Nyam DCNK, Pemberton J, Ilstrup DM, Rath RN. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(273):279.
- (19) Graff J, Brinch K, Madsen JL. Gastrointestinal mean transit times in young and middle-aged healthy subjects. *Clinical Physiology*. 2001;21(2):253-259.
- (20) Madsen JL, Fuglsang S, Graff J. Reference values for the geometric centre analysis of colonic transit measurements with 111indium-labelled diethylenetriamine penta-acetic acid. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(4):204-207.
- (21) Guyton AJ, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji* . W.B.Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania; 2001.10.Baskı
- (22) *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders; 2002:1679-1691.
- (23) Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe ITh. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(17-18):647-660.
- (24) Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl. 7):3-14.
- (25) Knowles CH, Scott SM, Lunniss PJ. Slow transit constipation: a disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci*. 2001;46(2):389-401.
- (26) Klauser AG, Peyser C, Schindlbeck NE. Nutrition and physical activity in chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992;4:227-232.
- (27) Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness of large intestinal function. *Gastroenterology*. 1989;97(6):1389-1399.

- (28) Davies GJ, Crowder M, Reid B, Dickerson JM. Bowel function measurement of individuals with different eating patterns. *Gut*. 1986;27(2):164-169.
- (29) Wald A, Hinds JP, Caruana BJ. Psychological and physiological characteristics of patients with severe idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 1989;97(4):932-937.
- (30) Heaton KW, Wood N, Cripps HA. The call to stool and its relationship to constipation: a community study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1993;6:145-149.
- (31) Krishnamurthy S, Schuffler MD, Rohrmann CA, Pope CE2. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. *Gastroenterology*. 1985;88(1 Pt 1):26-34.
- (32) Hüseyin S. *Çocukların kronik konstipasyonunun etyopatogenezini değerlendirmede kolon transit zamanı ölçümünün ve anorektal manometrinin yeri* [İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı; 1993.
- (33) Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified Assessment of Segmental Colonic Transit. *Gastroenterology*. 1987;92:40-47.
- (34) Chaussade S, Khyari A, Roche H et al. Determination of total segmental colonic transit time in constipated patients: results in 91 patients with a new simplified method. *Dig Dis Sci*. 1989;34(8):1168-1172.
- (35) van der Sijp Jr, Kamm MA, Nightingale JM et al. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: comparison with radioopaque markers. *Gut*. 1993;34:402-408.
- (36) Krevsky B, Malmud LS, D'ercole F, Maurer AH, Fisher RS. Colonic Transit Scintigraphy, A Physiologic Approach to the Quantitative Measurement of Colonic Transit in Humans. *Gastroenterology*. 1986;91:1102-1112.
- (37) Moreno-Osset E, Bazzocchi G, Lo S et al. Association between postprandial changes in colonic intraluminal pressure and transit. *Gastroenterology*. 1989;96:1265-1273.
- (38) Camilleri M, Colemont LJ, Phillips S et al. Human gastric emptying and colonic filling of solids characterized by a new method. *Am J Physiol*. 1989;257:G284-G290.
- (39) Madsen JL, Jensen M. Gastrointestinal Transit of Technetium-99m-Labeled Cellulose Fiber and Indium-111-Labeled Plastic Particles. *Journal of Nuclear Medicine*. 1989;30:402-406.

- (40) Kaufman PN, Richter JE, Chilton HM et al. Effects of liquid versus solid diet on colonic transit in humans. Evaluation by standard colonic transit scintigraphy. *Gastroenterology*. 1990;98(1):73-81.
- (41) McLean RG, Smart RC, Gaston-Parry D et al. Colon transit scintigraphy in health and constipation using oral iodine-131-cellulose. *J Nucl Med*. 1990;31(6):985-989.
- (42) Ercan MT, Tuncel SA, Caner BE, Mutlu M, Piskin E. Evaluation of ^{99m}Tc labelled monodisperse polystyrene/polyacrylate latex particles for the study of colon transit and morphology. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1991;18(2):253-258.
- (43) Caner BE, Ercan MT, Kapucu LO, Tuncel SA, Bekdik CF, Erben GF, Piskin E Functional assessment of human gastrointestinal tract using ^{99m}Tc-latex particles. *Nucl Med Commun*. 1991;12(6):539-544.
- (44) Stubbs JB, Valenzuela GA, Stubbs CC et al. A noninvasive scintigraphic assessment of the colonic transit of nondigestible solids in man. *J Nucl Med*. 1991;32:1375-1381.
- (45) Smart RC, McLean RG, Gaston-Parry D et al. Comparison of oral iodine-131-cellulose and indium-111-DTPA as tracers for colon transit scintigraphy: analysis by colon activity profiles. *J Nucl Med*. 1991;32(9):1668-1674.
- (46) Notghi A, Hutchinson R, Kumar D, Tulley N, Harding LK. Use of geometric center and parametric images in scintigraphic colonic transit studies. *Gastroenterology*. 1994;107:1270-1277.
- (47) Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, Forstrom LA, Hung JC. Colonic transit scintigraphy labeled activated charcoal compared with ion exchange pellets. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1807-1810.
- (48) Bartholomeusz D, Chatterton BE, Bellen JC, Gaffney R, Hunter A. Segmental colonic transit after oral ⁶⁷Ga-citrate in healthy subjects and those with chronic idiopathic constipation. *J Nucl Med*. 1999;40(2):277-282.
- (49) Cheng KY, Tsai SC, Lin WY. Gallium-67 activated charcoal: a new method for preparation of radioactive capsules for colonic transit study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):907-911.
- (50) Kekilli E, Yagmur C, Isik B, Aydin OM. Calculating colon transit time with radionuclide-filled capsules in constipated patients: a new method for colon transit study. *Abdom Imaging*. 2005;30(5):593-597.
- (51) Bellen JC, Chatterton BE, Penglis S, Tsopelas C. Gallium-67 complexes as radioactive markers to assess gastric and colonic transit. *J Nucl Med*. 1995;36(513):517.

- (52) Proano M, Camilleri M, Phillips SF, Brown ML, Thomforde GM. Transit of solids through the human colon: regional quantification in the unprepared bowel. *Am J Physiol*. 1990;258:G856-G862.
- (53) Mather SJ, Ellison D, Nightingale J, Kamm MA, Britton KE. The design of a two-phase radiolabeled meal for gastric emptying studies. *Nuclear Medicine Communications*. 1991;12:409-416.
- (54) Mullan BP, Camilleri M, Hung JC. Activated charcoal as a potential radioactive marker for gastrointestinal studies. *Nucl Med Commun*. 1998;19(3):237-240.
- (55) Thrall JH, Ziessman HA. *Nuclear Medicine The Requisites*. 2001:193-203.
- (56) Saha GB. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* . Springer-Verlag; 2004:266-268.
- (57) Anand V, Kandarapu R, Garg S. Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward. *Drug Discovery Today*. 2001;6(17):905-914.
- (58) Mohamed FA. Use of Dowex-X2 ion exchange resin for preparation of sustained release diclofenac delivery system.I.Preparation and release studies. *Pharma Sciences*. 1996;6(6):410-416.
- (59) *Practical Nuclear Medicine* . Springer-Verg London Limited ; 2005:279-282.
- (60) Bonapace ES, Maurer AH, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2838-2847.
- (61) Camilleri M, Zinsmeister AR. Towards a relatively inexpensive, noninvasive, accurate test for colonic motility disorders. *Gastroenterology*. 1992;103:36-42.
- (62) Charles F, Camilleri M, Phillips SF, Thomforde GM, Forstrom LA. Scintigraphy of the whole gut: clinical evaluation of transit disorders. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(2):113-118.
- (63) Graff J, Brinch K, Madsen JL. Simplified scintigraphic methods for measuring gastrointestinal transit times. *Clin Physiol*. 2000;20(4):262-266.
- (64) Gunay A, Gurbuz AK, Narin Y, Ozel AM, Yazgan Y. Gallbladder and gastric motility in patients with idiopathic slow-transit constipation. *South Med J*. 2004;97(2):124-128.
- (65) Krevsky B, Maurer AH, Fisher RS. Patterns of colonic transit in chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(2):127-132.

- (66) Lundin E, Karlbom U, Westlin JE et al. Scintigraphic assessment of slow transit constipation with special reference to right- or left-sided colonic delay. *Colorectal Dis.* 2004;6(6):499-505.
- (67) Picon L, Lemann M, Flourie B, Rambaud JC, Rain JD, Jian R. Right and left colonic transit after eating assessed by a dual isotopic technique in healthy humans. *Gastroenterology.* 1992;103(1):80-85.
- (68) Proano M, Camilleri M, Phillips S, Thomforde G, Brown M, Tucker RL. Unprepared human colon does not discriminate between solids and liquids. *Am J Physiol.* 1991;260:G13-G16.
- (69) Roberts JP, Newell MS, Deeks JJ, Waldron DW, Garvie NW, Williams NS. Oral [¹¹¹In]DTPA scintigraphic assessment of colonic transit in constipated subjects. *Dig Dis Sci.* 1993;38(6):1032-1039.
- (70) Vassallo M, Camilleri M, Phillips SF, Brown ML, Chapman NJ, Thomforde GM. Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1992;102:102-108.
- (71) Wang SJ, Tsai SC, Lin WY, Chen GH. A simple method for preparing radioactive capsules in colon transit study. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(7):857-860.
- (72) Maurer AH, Parkman HP. Update on gastrointestinal scintigraphy. *Semin Nucl Med.* 2006;36:110-118.
- (73) Degen L, Petrig C, Studer D, Schroller S, Beglinger C. Effect of tegaserod on gut transit in male and female subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(6):821-826.
- (74) Degen L, Matzinger MM, Appel-Dingemanse S et al. Tegaserod, a partial 5HT₄ receptor agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1745-1751.
- (75) *The United States Pharmacopoeia (USP XXII).* Twinbrook, Parkway, United States Pharmacopoeial Co. Inc.; 1990:1784-1788.
- (76) Stivland T, Camilleri M, Vassallo M et al. Scintigraphic measurement of regional gut transit in idiopathic constipation. *Gastroenterology.* 1991;101(1):107-115.
- (77) Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, McKinzie S. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut.* 1999;44:682-686.
- (78) Ercan MT, Tuncel SA, Caner BE, Piskin E. ^{99m}Tc-labelled monodisperse latex particles coated with amino or carboxyl groups for studies of GI function. *J Microencapsul.* 1993;10(1):67-76.