

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KONSTİPASYONU OLAN ÇOCUKLARDA
MOTİLİN GEN POLİMORFİZMİNİN
SERUM MOTİLİN DÜZEYİ VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

Dr.Emel ULUSOY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KONSTİPASYONU OLAN ÇOCUKLARDA
MOTİLİN GEN POLİMORFİZMİNİN
SERUM MOTİLİN DÜZEYİ VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emel ULUSOY

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Murat Derya ERÇAL

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2012 KB SAG 47 proje
numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜRLER

Bilgisini, sevgisini ve huzurunu bizimle paylaşmaktan çekinmeyen sabırlı kişiliğiyle bize yol gösterici olan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Ören'e,

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici olan, çalışma sırasında daha yakından tanıma fırsatı bulduğum, saygıdeğer kişiliği ile yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Murat Derya Erçal'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar desteğim ve yardımcım olan, her zorlukla baş etmemi sağlayan, kendimi şanslı hissetmeme neden olan, sevgisi ve enerjisi ile umut olan sevgili Prof. Dr. Nur Arslan'a,

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkısı bulunan tüm öğretim üyelerine ve uzmanlara,

Tez çalışmalarımızı yürüttüğümüz süre boyunca tüm sıkıntı ve stresimi paylaşmaktan ve destek olmaktan hiç usanmayan sevgili arkadaşım Sevgi Ünal'a,

Sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugüne gelmemi sağlayan canım aileme,

Hayatımda kazandığım en büyük mutluluk olan, beni sevgi ve aşkıyla özel kılan, iyi ve kötü her günümde yalnız bırakmayan, ruhuma anlam katan sevgili ve biricik eşim Oktay'a,

Dünyaya geldiği günden bu yana ailemizin göz bebeği, ruhumuzun parçası, neşemizin en büyük sebebi, her anını sevgi ve mutlulukla paylaştığımız, bizi ayakta tutan güzel kızım Ece'ye

Teşekkür Ederim.

Dr. Emel ULUSOY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Konstipasyon	7
2.1.1. Dışkılama fizyolojisi	7
2.1.2. Normal dışkı özelliği ve sayısı	7
2.1.3. Kabızlığın tanımı	9
2.1.4. Cinsiyet	10
2.1.5. Etiyoloji ve patogeneze	10
2.1.5.1. Organik kabızlık nedenleri.....	11
2.1.5.2. Fonksiyonel (organik olmayan) kabızlık nedenleri.....	13
2.1.6. Kabızlık olgularında klinik.....	14
2.1.7. Öykü ve fizik muayene	15
2.1.8. Kabızlık olgularında laboratuvar ve radyolojik incelemeler.....	16
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1 Eğitim	17
2.1.9.2. Sert dışkının boşaltılması	17
2.1.9.3. İdame tedavisi	17
2.1.9.4 Destek tedavisi.....	18
2.2 Motilin	19
2.2.1. Motilin: Kolon üzerine etkileri ve konstipasyon üzerine etkileri.....	20
2.2.2. Motilin gen polimorfizmi.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması.....	22
3.2. Hasta ve Kontrol Grupları.....	22

3.3. Hastalardan Örnek Toplanması	22
3.4. Gönüllü veya Hastaların Sayısı ve Niteliği	22
3.4.1. Antropometrik değerlendirme	22
3.5. Konstipasyonun Derecelendirilmesi	23
3.6. Parametrelerin Çalışılması.....	25
3.7. Motilin Gen Polimorfizm Çalışmaları	25
3.8. Motilin Düzeyi Ölçümü	28
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	28
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇLAR	43
7.KAYNAKLAR	44
Ek-1 Hasta onam formu	53
Ek-2 Gönüllü onam formu	55
Etik kurul karar belgesi	

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Çocukların normal dışkılama sıklığı	8
Tablo 2. Çocukluk çağı fonksiyonel konstipasyonu tanısında kullanılan Roma III Kriterleri	10
Tablo 3. Organik kabızlık sebepleri.....	12
Tablo 4. Fonksiyonel kabızlık nedenleri	13
Tablo 5. Kabızlık yakınması olan çocuklarda ortaya çıkan klinik bulgular	15
Tablo 6. Bristol dışkı formu skalası	23
Tablo 7. Kabızlık semptom skoru.....	24
Tablo 8. Araştırmaya alınan gruplardaki kız ve erkek çocukların dağılımı	29
Tablo 9. Konstipasyonu olan hastalarla sağlıklı kontrollerin antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)	30
Tablo 10. Hastaların Bristol dışkı skalası ile değerlendirilen kabızlık şiddeti skorları.....	31
Tablo 11. Sert dışkılama yakınmasına eşlik eden diğer semptomlar	31
Tablo 12. Hastaların ve kontrol grubunun dışkı tutma davranışı açısından karşılaştırılması	32
Tablo 13. Hastaların ve kontrol grubunun aile öyküsü açısından karşılaştırılması..	32
Tablo 14. Hasta grubu ve kontrol grubunda rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerinin dağılımı	33
Tablo 15. rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerini taşıyan hasta grubu ve kontrol grubu çocukların ortalama motilin düzeyleri.....	34

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Allelik ayırlama analiz sonuçları.....	26
Şekil 2. TT genotipinde bir sonuç örneği	27
Şekil 3. Heterozigot genotipe sahip bir sonuç örneği	27
Şekil 4. CC genotipinde bir sonuç örneği	28

KISALTMALAR

W/H: Boya göre ağırlık

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

KONSTİPASYONU OLAN ÇOCUKLARDA MOTİLİN GEN POLİMORFİZMİNİN SERUM MOTİLİN DÜZEYİ VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Amaç: Fonksiyonel kabızlık henüz tam nedeni anlaşılamamış bir klinik sorundur. Normal barsak hareketlerini arttıran bir gastrointestinal sistem hormonu olan motilin eksikliğinde barsak hareketlerinin azalmasından yola çıkarak araştırmamızda kabızlığı olan hastalarda motilin gen polimorfizmi, motilin düzeyi ve ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 91 kabızlık şikayeti bulunan hasta ve 100 kontrol değerlendirildi. Tüm hastaların sosyodemografik verileri, semptom süreleri, eşlik eden bulgular, ailede kabızlık varlığı kaydedildi. Hastaların ve kontrol grubundaki çocukların tam fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlığı, vücut boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre vücut ağırlığı (W/H) kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundan serum motilin düzeyi ve motilin gen polimorfizmi araştırması için kan örnekleri alındı. Motilin serum düzeyi için alınan kan örnekleri ELİSA yöntemi ile, gen polimorfizmleri ise genomik DNA izolasyonu yapıldıktan sonra PCR yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından fark yoktu. Hasta grubunda kız olgular çoğunlukta idi. Kabızlık şikayetinin ortalama başlangıç yaşı 5,5 yaş, ortanca yaşı 6,2 olarak bulundu. Hasta grubunda vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, boy ve boy z skoru daha düşük bulundu. Ancak boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksinde fark yoktu. Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama olarak 37.6 ay olarak saptandı. Ağrılı dışkılama kabızlığa en sık eşlik eden yakınmaydı. Çalışmamızda serum motilin düzeyinin her iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Serum motilin düzeyi cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermedi. Hasta ve kontrol gruplarında rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerinin varlığı ve dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunamadığı gözlemlendi. Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda karşılıklı olarak ve kendi içinde polimorfizmin varlığı ve yine heterozigot ya da homozigot olması durumuna göre motilin düzeyi karşılaştırması yapıldı. Hem tüm çocuklar karşılaştırıldığında hem

de sadece kabızlığı olan vakalar kendi içinde karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda kabızlığı olan olgularda motilin gen polimorfizmi ile serum motilin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kabızlığı olan hasta grubunda kontrol grubuna göre motilin düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Motilin düzeyinin kabızlığa olan etkisi ve tedavide kullanımını göstermek amacı ile daha fazla hasta üzerinde yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: motilin, motilin gen polimorfizmi, konstipasyon

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF SERUM MOTILIN LEVEL AND CLINICAL FINDINGS WITH POLYMORPHISM OF MOTILIN GENE IN CHRONIC CONSTIPATED CHILDREN

Aim: Functional constipation is a clinical problem. Its reason is incompletely understood. Motilin is a gastrointestinal hormone that increase the normal intestinal motility. In this study, we aimed to investigate the relationship of motilin level and clinical findings with motilin gene polymorphism in constipated patients because of decreasing intestinal motility in low serum motilin level.

Patients and method: In this study we investigated 91 constipated patients and 100 healthy controls. The sociodemographic data, duration of symptoms, concomitant signs, presence of constipation in the family were recorded. Body weight, length, body mass index and weight for height were also recorded after a complete physical examination.

The blood samples were collected from patients and healthy controls for serum motilin level and motilin gene polymorphism investigation. The blood samples which were taken for motilin level and gene polymorphism, respectively; were studied with ELISA method and PCR method.

Results: There wasn't a significant difference between patients and the controls in terms of gender. Girls were predominant in patients population. Mean age of onset of complaint was 5.5 age and median age was 6.2. We found that weight, weight z score, height and height z score were lower in patients. But there was no difference between body mass index and weight for height. The period of constipation symptoms were 37,6 months. The sore defecation was the most concomitant sign. In this study, we showed that there was a significant difference between the two groups for serum motilin level. Serum motilin level had no difference by age or gender. There were no differences in terms of presence or distribution the polymorphisms of

rs2281820 (c.44 C>T) and rs2281818 (c.66 C>T). When we compared serum motilin level between patients and the controls by giving attention on gene polymorphism presence, being homozygous or heterozygous, no significant difference could be found.

Conclusion: In this study, we couldn't find a relationship between motilin gene polymorphism and serum motilin level in constipated patients. But serum motilin levels in patients group were lower than the healthy controls. Further prospective studies including larger number of patients are required to demonstrate the effect of motilin level on constipation and showing the availability for treatment.

Key words: motilin, motilin gene polymorphism, constipation

1. GİRİŞ VE AMAC

Konstipasyon normal dışkılama fonksiyonunun yapılamayışı veya yetersiz oluşu sonucu sert ve seyrek dışkılama problemidir. Konstipasyon çocuk kliniklerinde sık karşılaşılan ve sıklığı giderek artan bir sorundur. Sıklığı net olarak bilinmemektedir. Bunda en önemli faktör tanımlamalar arasındaki farklılıklardır. Yapılan çalışmalarda dünyada tüm çocuklarda konstipasyon sıklığı %0.3-29 arasında bulunmuştur (1-3). Genel pediatri kliniklerine başvuruların %3'ü ve çocuk gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %30'unu oluşturmaktadır (4,5). Çocukluk dönemi konstipasyonu erkeklerde kızlardan daha sık görülür (6). Yine çocukların %17-40'ında şikâyetler ilk bir yıl içinde başlamaktadır (7).

Konstipasyon organik veya fonksiyonel nedenli olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklardaki kabızlığın %5'inden azında altta organik bir neden yatmaktadır (8). Geri kalan büyük kısmını oluşturan çocuklarda ise (fonksiyonel konstipasyon) altta yatan bir sebep olmadan kabızlık şikâyeti bulunmaktadır (6). Çocukluk çağı fonksiyonel konstipasyonunun nedeni henüz açık değildir. Ağrılı dışkılama patofizyolojide temel sebeptir. Ağrılı dışkılama sebebi ile çocuk dışkısını tutar, bu da dışkının daha sert bir kıvam almasına sebep olur ve dışkılama sırasında ağrı şiddetlenir. Bu bir kısır döngü halini kazanır (9).

Motilin, ince barsağın proksimal kısımlarında yer alan enteroendokrin hücrelerde sentezlenen ve 22 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Hormonun en önemli görevi barsak hareketlerini hızlandırmaktır. Motilin salınımı; gastrin salgılatıcı peptid tarafından uyarılır; pankreatik polipeptid, somatostatin ve sekretin tarafından inhibe edilir (10).

Motilin, etkisini göstermek için hücre yüzeyinde bulunan motilin reseptörlerine (MTLR) bağlanır (11). Motilin reseptörleri özellikle gastrointestinal sistemde lokalizedir; insanlarda MTLR dansitesi en yüksek oranda gastroduodenal bölgede bulunurken kolona doğru giderek azalır, ancak ülseratif kolitli hastaların kolonlarında belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (12). Motilin ve motilin agonisti olan eritromisinin gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran pek çok motilite çalışması bulunmaktadır. Motilin ve eritromisinin hem ince barsak hem de safra kesesi motilitesi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, motilin ve agonistleri aslında terapötik potansiyele sahiptirler. Literatürde hem konstipasyonu olan hastalarda

motilin düzeyinin ölçüldüğü çalışmalar, hem de hastalara motilin ve agonistlerinin verildiği ve etkinliğin değerlendirildiği araştırmalar mevcuttur.

Motilin geni (*MLN*) 6. kromozomda 6p21.2-21.3 bölgesinde bulunur, 5 ekzon içerir ve bu ekzonlardan ilki kodlanmamaktadır.

Literatürde motilin gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Annese ve arkadaşları Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan çocuk hastalarda motilin gen polimorfizmlerini araştırmışlar; ANCA pozitif Crohn hastalarında motilin geninin ikinci ekzonunda bulunan polimorfizmin diğer gruplardan anlamlı olarak fazla görüldüğünü (hastalar %86, kontrol %58), ancak klinik ve patofizyolojik korelasyon yapabilmek için çok daha fazla hasta içeren çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Eritromisin kullanımının bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozuna yol açtığı gözleminden yola çıkılarak bu bebeklerde motilin polimorfizm araştırması yapılmış, kontrol grubu ile hastalar arasında fark saptanmamıştır (10). Literatürde konstipasyonu olan erişkin veya çocuk hastalarda motilin gen mutasyonu veya polimorfizmini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde motilin gen polimorfizmi ile serum motilin düzeyinin ilişkisini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada konstipasyonu olan hastalarda motilin gen polimorfizminin varlığı ve serum motilin düzeyi ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konstipasyon

2.1.1. Dışkılama Fizyolojisi

Dışkılama kontrolü hayatın ilk yılında refleks olarak yönetilirken, 2. yılından itibaren kortikal kontrol tarafından yönetilir. Normal bir dışkılama için öncelikle rektum, dış anal sfinkter, pubertal kaslar ve anüs yerleşiminin normal olduğu bir anatomik yapı beraberliğinde motor ve sensörinöral sinirlerinin işleyişinin normal olması gerekmektedir (14,15).

Mide dolduğunda ve karın içi basınç arttığında gastrokolik ve ileokolik refleksler uyarılır. Kolonik kasılmalar başlar ve dışkı rektuma kadar ilerletilir. Rektum yalnızca dışkı için bir birikim yeri değildir. Aynı zamanda dışkılamanın başlatılması için sinir sisteminde uyarı başlatan bir organdır. Dışkı sigmoid kolondan rektuma ilerler ve böylece duvarlara basınç yapar. Bu basınç rektumda bulunan reseptörleri uyararak sinir sisteminde uyarı başlatır. Rektumdan sonra gelen anal kanal internal ve eksternal sfinkterler ile çevrilmiş bir yapıdadır. Bu uyarı internal anal sfinkterde gevşemeye neden olarak kişide sıkışma hissi yaratır. Eğer dış ortam dışkılama için uygun değilse çizgili kas yapısında olan eksternal anal sfinkter kasılır ve puborektal kaslarında kasılmasının yardımı ile dışkılama ertelenir. Bu durumun uzun sürmesi halinde internal anal sfinkterde refleks dışkılama hissi azalır. Eğer dışkılama için uygun ortam varsa kolondaki peristaltik hareketlerle itilen dışkı anal kanala girer ve refleks olarak karın kasları kasılır, eksternal sfinkter gevşer ve dışkılama gerçekleşir (16,17).

Bu temel mekanizma kişilerde yenidoğan döneminden itibaren mevcutken, eksternal sfinkter, puborektal kaslar ve karın kaslarını istemli olarak kasma ve gevşetme tuvalet eğitimi ile kazanılır (17).

2.1.2. Normal Dışkı Özelliği ve Sayısı

Yaş grupları ve beslenme özelliklerine göre dışkının özelliği ve sayısı değişir. Yenidoğanın ilk kakası mekonyum olarak adlandırılır ve yeşilimsi siyah renkte, yapışkan, yoğun ve kokusuzdur. Erken doğan ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 48 saate gecikebilmesin karşın ilk 24 saatte çıkar. Pasajın geciktiği durumlarda hipotiroidi, aganglionik megakolon, intestinal obstrüksiyon, mekonyum

plağı ve maternal narkotik kullanımı akla gelmelidir (18). İlk haftadan sonra sarımsı renkte, homojen, hafif ekşi kokulu süt kakası görülür. Yenidoğan bir bebekte dışkı sayısı alınan besin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Ancak zamanla barsak fonksiyonlarının olgunlaşması ile besin alımı artmasına karşın dışkı sayısı azalacaktır (19).

Gastrointestinal geçiş zamanı; dışkılama sayısını belirler. Dışkılama sayısı toplumlar arasında farklılık gösterir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, diyetteki lif miktarı ve sıvı oranı dışında stres, fiziksel aktivite, seyahat gibi durumlar da gastrointestinal geçiş zamanını etkileyerek dışkılama sayısında değişikliğe neden olabilmektedir (20,21). Gastrointestinal geçiş zamanı; 1-3 ayda ortalama 8,5 saat iken, 4-24 ayda 16 saat, 3-13 yaş arasında 26 saat, erişkinlerde 30-48 saate çıkar (15,22).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda barsak hareketlerinin sıklığının çok değişken olduğu gösterilmiştir (23,24) (Tablo 1). Anne sütü ya da mama ile beslenen bebeklerin %93'ünde dışkılama sıklığı 1-7 arasında değişir. Bu iki grup karşılaştırılırsa, anne sütü ile beslenenler ilk günlerde daha sık dışkılarlar ve 16. haftada her iki grupta günde ortalama 2 kez dışkılama olur. Zamanla azalarak dört yaşında %96'sında günde 3 ile haftada 3 arasında değişen dışkılama sıklığı görülür (19).

<u>Yaş</u>	<u>Haftalık dışkı sayısı</u>	<u>Günlük ortalama dışkı sayısı</u>
0-3 ay		
Anne sütü	5-40	2.9
Mama	5-28	2.0
6-12 ay	5-28	1.8
1-3 yaş	4-21	1.4
>3 yaş	3-14	1.0

Tablo 1. Çocukların normal dışkılama sıklığı

2.1.3. Kabızlığın Tanımı

Dışkılama sıklığı hem çocuklar arasında hem de çocukluk dönemleri arasında farklılık göstermektedir. Ancak pek çok araştırmacı tüm yaş grupları için haftalık dışkılama sayısının üçten az olmasını "kabızlık" olarak değerlendirmektedir (25-27). Her gün dışkılamaya rağmen sert ve ağırlı dışkı yapan çocuklar da kabız olarak değerlendirilmelidir (4,28). Bu yakınmaların en az altı ay süre ile devam etmesi kronik kabızlık olarak tanımlanır (29).

Günümüzde konstipasyon tanısı için revize edilmiş Roma III kriterleri kullanılmaktadır (30,31) (Tablo 2). Dört yaşına kadar olan çocukların bu belirtilerin 2 veya daha fazlasını en az bir ay; dört yaşından büyük çocukların ise en az iki ay taşımış olması ile tanı konulmaktadır. Yapılan bir çalışmada, tanıda Roma III kriterlerinin kullanılması ile çocuklarda konstipasyon tanısı koyma sayısının 2.5 kat arttığı, bunun da tanı kriterlerinin genişletilmesine bağlı olarak hastaların atlanmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (33).

Fekal Kontinans: Rektal ampullanın dolduğunu; içeriğinin sulu, şekilli ya da gaz olduğunu anlayabilme ve uygun zamanda boşaltma yapıncaya kadar içeriği tutabilme yeteneği olarak tanımlanır. Bu fonksiyonun kazanılması ortalama 28. ayda gelişir (34).

Fekal İnkontinans: Anatomik veya organik (anal malformasyon, anal cerrahi, tramva, meningomiyelose, bazı kas hastalıkları) bir sebep varlığında dışkı kaçırılması olayıdır (35).

Fekal Soiling: Organik veya anatomik lezyonun varlığına bağlı olmaksızın istem dışı ve devamlı olarak bir miktar sıvı dışkılamanın iç çamaşıra sızmasıdır ve genellikle fekalomla beraberdir. Diğer bir ifadeyle iç çamaşırının kirlenmesi olarak tanımlanabilir (35).

Enkopresis: İstemli veya istemsiz, devamlı ya da tekrarlayan dışkı kaçırılması ve çamaşırın kirlenmesi olayıdır. Enkopresis çoğunlukla kronik konstipasyon sonucu oluşur, ancak %5 olguda kabızlık olmadan da görülebilir (35).

•Haftada 2 veya daha az dışkılama •Haftada en az bir dışkı kaçırma epizodu olması •Dışkı tutma postürü •Ağrılı ve zorlu dışkılama •Rektumda büyük dışkı kitlesi varlığı •Tuvaleti tıkayacak kadar kalın çaplı dışkı olması	<u>Ek kriterler:</u> • Patolojik bir nedenin objektif bulgularının olmaması • İrritabl barsak hastalığı kriterlerinin karşılanmaması
---	---

Tablo 2. Çocukluk çağı fonksiyonel konstipasyonu tanısında kullanılan Roma III kriterleri

2.1.4. Cinsiyet

Literatürde cinsiyetin kabızlık üzerine etkisini araştıran çalışmaların bulguları farklıdır. Birçok çalışmada cinsiyetler arasında kabızlık sıklığı açısından fark saptanmamakla beraber (36-38); Benninga ve arkadaşları çocukluk dönemi kabızlığının erkeklerde kızlara göre daha sık olduğunu belirtmişlerdir (6).

2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

Konstipasyon, dışkının rektuma ulaşmasını engelleyen veya rektumda uzun süre kalmasına neden olan durumlar nedeni ile oluşur. Bir semptom olarak konstipasyon çeşitli hastalıklardan kaynaklanabilir ancak çocukların çok az bir kısmında organik nedenlere bağlıdır. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ve hastalığın gelişmesinde pek çok mekanizma bir arada rol oynamaktadır (9). Anne sütünden ek gıdaya ya da farklı bir mamaya geçiş, daha büyük çocuklarda ise lif içeriği fakir besinlerle beslenme en sık rastlanan tetikleyici faktörlerdir. Yapılan çalışmalar konstipe çocukların yaşlılarından daha az lif aldıklarını ortaya koymuştur (39,40). Ayrıca, çocuk henüz hazır olmadığı bir dönemde tuvalet eğitimine zorlanırsa direnç göstererek dışkı tutma davranışı geliştirebilir. Bunlara ek olarak, kendi tuvaleti dışında başka tuvaleti kullanmayı reddeden çocuklar da dışkıyı tutarak konstipasyonun tetiklenmesine yol açabilir (6). Temelde konstipasyon, organik ve fonksiyonel nedenli olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.5.1 Organik Kabızlık Nedenleri

Konstipe hastaların bu grubunda altta yatan bir hastalık vardır. Çocukluk döneminde ortaya çıkan kabızlığın %5'inden azını oluşturur. Bu hastalarda genellikle kabızlığa eşlik eden başka yakınmalar ve bulgular tespit edilir (9). Kabızlığa yol açan tüm nedenler tablo 3'de özetlenmiştir (9,41-44).

Konstipasyonun organik sebepleri arasında en sık olarak karşımıza çıkan Hirschsprung Hastalığı'dır (HH). HH; barsak duvarında ganglion hücrelerinin yokluğu ile karakterize anatomik ve nöromusküler bir hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı 5000 doğumda birdir. Erkeklerde dört kat daha sık rastlanır. Mekonyum çıkımında gecikme, karında distansiyon, kusma, kabızlık, gelişme geiliği ve rektal tuşede anal kanalın boş olması bu hastalığı akla getirmesi gereken noktalardır (45). Bunlar arasında HH için en tipik ve en erken belirti mekonyumun 24-48 saatten daha geç çıkarılmasıdır. Bebeklerin bir bölümü tipik intestinal obstrüksiyon hatta çekum perforasyonu ile karşımıza çıkarken, bir bölümü haftalar ve aylar sonra ve özellikle anne sütünden başka mamalara veya inek sütüne geçtikten sonra kabızlıkla başvururlar. Bu çocuklar daha sonraki günler ve aylar içinde lavman ve supozitivarlarla iyi veya kötü dışkıları. Ancak, abdominal distansiyon, gürültülü barsak hareketleri ve fekal impaksiyonlar devam eder. Hastaların %10-20 kadarı da bir yaşından sonra başlayan kabızlık, kötü kokulu ishal atakları veya meteorizm şikayetleri ile hekime başvurur (46).

Anorektal anomalilerin sıklığı; 1/3000-15000 olarak saptanmıştır. İmperfore anüs gibi acil cerrahi gerektiren durumların yanı sıra cerrahi düzeltmenin nadiren gerekli olduğu anterior yerleşimli anüs olgularında kabızlık görülebilir. Kızlarda daha sık olarak karşımıza çıkan bu patolojide kabızlık genellikle medikal tedaviye yanıt verir (47). Anal stenoz ise genellikle anal atrezi nedeni ile uygulanan cerrahi müdahaleler sonrasında gelişir. Bu durumlarda anal kanal dardır ve dışkı çapı incedir (29,48).

Birçok metabolik neden kabızlığa yol açabilmektedir. Barsak motilitesinde değişiklik yapabilecek olan hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi bunlar arasında yer almaktadır.

Metabolik nedenler arasında yer alan hipotiroidi erken dönemde bulgu vermeyebilir. Kaba yüz görünümü, cilt kuruluğu, kaba ses tonu ile ağlama, büyük dil, hipotoni ve göbek fıtığı olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir.

Fizik muayene bulguları arasında alt ekstremitte reflekslerinde ve kas tonusunda azalma, sakral alanda tüylenme artışı olan hastalarda spinal kord anomalileri akla gelmelidir (49).

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren besinlerin alınması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Gluten; buğday ve arpa çavdar gibi diğer tahıllarda bulunan bir proteindir. Bulgular diyetle glutenin girmesi ile herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hastalık ne kadar çocukluk çağına başlasa da tanı yaşı asemptomatik ve atipik olgular nedeni ile erişkin yaşlara kayabilmektedir. Çocuklarda 6 ay- 2 yaş, erişkinlerde ise 40-50 yaş tanının en sık konduğu yaşlardır. Tipik bulgular arasında büyüme gelişme geriliği, ishal, kusma, karın distansiyonu ve kabızlık gelmektedir (50).

Anatomik nedenler	İmperfore anüs, anal stenoz, anterior yerleşimli anüs, pelvik kitle (sakral teratom), apse, fissür, hemoroid
Metabolik ve gastrointestinal nedenler	Hipotiroidi, hiperparatiroidi, hiperkalsemi, hipopotasemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, kistik fibrozis, diyabet, çölyak hastalığı
Nöropatik durumlar	Spinal kord anomalileri, spinal kord travması, meningomiyelose, serebral palsy
İntestinal sinir ve kas bozuklukları	Hirschsprung, intestinal nöronal displazi, visseral myopati, visseral nöropati
Anormal karın kas yapısı	Prune Belly, gastroşizis, Down sendromu
Bağ doku hastalıkları	Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, Ehler Danlos sendromu
Diyet faktörleri	İnek sütü alerjisi, yetersiz lif alımı, yetersiz sıvı alımı, malnutrisyon
İlaçlar	Opiyatlar, fenobarbital, sukralfat, antasitler, antihipertansif, antikolinergik, antidepresan, semptomimetikler
Diğer	Ağır metal alımı, D vitamini intoksikasyonu, botulizm, cinsel istismar, anoreksi nervoza, ailesel predispozisyon, psikolojik stres varlığı

Tablo 3. Organik kabızlık sebepleri

2.1.5.2. Fonksiyonel (Organik Olmayan) Kabızlık Nedenleri

Konstipasyonu olan olguların %95 gibi büyük bir kısmında (fonksiyonel konstipasyon) altta yatan bir sebep olmadan kabızlık şikâyeti bulunmaktadır (6). Çok sayıda klinik, patofizyolojik ve epidemiyolojik çalışma yapılmış olmasına karşın, çocukluk çağı fonksiyonel konstipasyonunun nedeni henüz açık değildir. Seyrek dışkılama alışkanlığına sahip olan bireylerde dışkının barsak içinde kalış süresi uzamakta ve bu nedenle dışkı içindeki suyun rektum mukozası tarafından emilimi artmakta ve dışkı sertleşmektedir. Ağrılı dışkılama, patofizyolojide temel sebeptir. Daha önceki ağrılı dışkılama deneyimi sebebi ile çocuk dışkısını tutar, bu da dışkının daha sert bir kıvam almasına sebep olur ve dışkılama sırasında ağrı şiddetlenir. Bu, bir kısır döngü halini kazanır (9). Konstipe çocukların %89-100'ünde dışkı tutma alışkanlığı mevcuttur (3,4). Fonksiyonel kabızlığın nedenleri Tablo 4 'de özetlenmiştir (23).

- Kavrama ile ilgili engeller
- Ebeveynlerin aşırı müdahalesi
- Zorlayıcı tuvalet eğitimi
- Stres
- Tuvalet korkusu
- Okul tuvaletlerinden uzak durma
- Cinsel istismar
- Genetik yatkınlık
- Posadan fakir diyet
- Sıvı alımında azalma

Tablo 4. Fonksiyonel Kabızlık Nedenleri

Ebeveynlerin tutumu fonksiyonel kabızlık etiyolojisinde önemli yer tutar. Yapılan bir çalışmada 2-7 yaş arası çocuklarda ebeveynleri daha sert ve disiplinli olanlarında kabızlık oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (51). Ailenin verdiği tuvalet eğitimi de önemlidir. Bu eğitim sırasında katı, sert bir tutum sergileyen ya da tuvalet eğitimine çocuk hazır olmadan erken dönemde başlayan ebeveynlerin çocuklarında fonksiyonel kabızlık oranı daha yüksektir (52).

Hareketsiz, televizyon ve bilgisayar karşısında vakit geçiren çocuklarda kabızlık gastrointestinal motilitenin yavaşlaması ile birlikte daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (23,53).

Özellikle okul çağına gelen çocuklarda gerek hijyenik nedenler gerekse tuvalet sayı yetersizliği gibi farklı sebeplerden dolayı tuvaletin kullanılmaması, geciktirilmesi sebebi ile kabızlık ortaya çıkabilmektedir (54). Çocuğun yaşına bağlı olarak oyun oynama gibi ilgisini daha çok çeken başka durumlarda da bu ertelemeyi yapabilmektedir. Ebeveynlerin boşanması, kardeş doğumu, ailede birey kaybı gibi stresli durumlar gibi tetikleyici stres durumları sonrası da kabızlık görülebilmektedir (36).

Fonksiyonel kabızlıkta genetik faktörlerin etkisi de bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. İkizlerde yapılan bir çalışmada; monozigotik ikizlerdeki kabızlık oranı dizigotik ikizlere göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur (36). Yine başka bir çalışmada ailesinde kabızlık bulunan çocuklarda kabızlık sıklığı %62,5 iken olmayanlarda %30,3 olarak bulunmuştur (56).

Diyetteki lif oranı kabızlık yakınmasının ortaya çıkmasında ve tedavi basamaklarında önemli yer tutmaktadır. Kabızlığı olan olgularda olmayanlara göre günlük önerilen lif alımının altında lif alımı olduğu saptanmıştır (57,58).

2.1.6. Kabızlık Olgularında Klinik

Konstipasyon tanısı öykü ve klinik bulgularla konur. Tablo 5 'de klinik bulgular özetlenmiştir (6). Yapılan çalışmalarda konstipasyon çoğunlukla 2-4 yaşlar arasında geliştiği belirtilmekle beraber (59); çocukların %17-40'ında şikayetler ilk bir yıl içinde başlamaktadır (7).

Kabızlığı olan bireylerde sert dışkı anal kanalda fissüre sebep olması yolu ile ağrılı dışkılama meydana getirir. Bu sebeple bebeklerde gerinme, yüzünün buruşturma, ıkınma, yüzün kızarması ve ağlama gözlenir. Daha büyük çocuklarda ise ağrıdan kaçınmak için dışkısını tutma, tuvalete oturmayı reddetme davranışları gözlenir. Bu bireylerde 'dışkı tutucu davranış' olarak adlandırılan hareketler gözlenir. Vücut dikleştirilir, anal ve gluteal kaslar kasılır. Bazı çocuklarda ise kaçınma hareketi olarak başka bir odaya ya da köşeye saklanma hareketi gözlenir (60-62). Oysa tam tersi olarak bu hareketler ebeveynler tarafından çocuğun dışkı yapmaya çalışması

olarak yorumlanır. Kabızlığı olan çocukların dışkılama sıklığında azalma ile birlikte tuvaleti tıkayacak büyüklükte dışkı volümü, enkoprezis görülebilir. Dışkılama sonrası enkoprezis birkaç gün kaybolabilir. Dışkılama öncesi karın ağrısı, iştahsızlıkta artış olabilir (3,7,48).

Bulgu	Görülme oranı (%)
Dışkı kaçırma	75-90
Haftada 3 kezden az dışkılama	75
Geniş çaplı dışkı	75
Dışkılama sırasında ağrı	50-80
Dışkı tutma postürü	35-45
Karın ağrısı / karın şişliği	10-70 / 20-40
İştahsızlık / kusma	10-25 / 25
İdrar kaçırma / idrar yolu enfeksiyonu	30
Psikolojik problemler	20

Tablo 5. Kabızlık Yakınması Olan Çocuklarda Ortaya Çıkan Klinik Bulgular

2.1.7 Öykü ve Fizik Muayene

İyi bir öykü yanı sıra iyi ve tam bir fizik muayene konstipasyon nedenlerinin ayırıcı tanısında çoğu zaman yeterlidir. Öyküde ilk olarak mekonyum zamanı sorgulanmalıdır ki doğumdan sonraki ilk 48 saatte dışkı yapılmamış olması Hirschsprung hastalığının ekarte edilmesini gerektirir. Hastanın şikayetinin süresi, sıklığı, dışkının kıvamı, kanlı dışkılama öyküsü olup olmadığı, ağrılı dışkılamanın ve karın ağrısının varlığı, dışkı tutucu davranış gösterip göstermediği sorgulanmalıdır. Kabızlığı olan bir çocukta okul başarısında düşme, letarji ve kilo alma yakınmaları olması hipotiroidi olasılığını akla getirmelidir (9). Altta organik bir neden yatan durumlar açısından kanlı ishal, ateş yüksekliği, safralı kusma, yorgunluk gibi bulgular uyarıcı olmalıdır (7,8).

Hastalara tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Boy ve kilo kontrolü yapılarak büyüme gelişme geriliği değerlendirilmelidir. Abdominal muayenede distansiyon ve özellikle sol alt kadranda kitle (fekalom) araştırılmalıdır. Perine, rektal ve sakral bölge muayenesi yapılmalıdır. Rektal muayenede anal tonus, anal kanalın uzunluğu,

rektumda genişleme olup olmadığı, rektumda dışkının varlığı değerlendirilmelidir. Rektal muayene ayırıcı tanı açısından önemlidir. Fonksiyonel kabızlıkta dışkı ile dolu geniş bir rektum varken, Hirschsprung hastalığında rektum boş ve dardır, tuşeden sonra gazla karışık dışkı boşalımı olur (45,63). Büyüme geriliği, batın distansiyonu, perianal fistül, anormal yerleşimli anüs, alt ekstremité güç kaybı organik bir neden açısından uyarıcı olmalıdır (7,8).

Nörolojik hastalıklar açısından alt ekstremité motor ve duyu muayenesi, sakral bölgenin ve rektal tuşe ile anal tonusun değerlendirilmesi yapılmalıdır.

2.1.8. Kabızlık Olgularında Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler

Fonksiyonel kabızlığın ayırıcı tanısı için laboratuvar incelemesine gerek yoktur. Laboratuvar incelemeleri, uyarıcı semptomları olan ve çölyak hastalığı ve hipotiroidizm gibi etyolojide organik patoloji düşünülen hastalardan istenmelidir (8). Bu amaçla, serum elektrolit düzeyleri, tiroid hormon testleri, gluten sensitif enteropati için antikor taraması, tam idrar tetkiki yapılabilir. Direkt karın grafisi, özellikle rektal muayene yaptırmayacak kadar ajite olan hastalarda fekal yükün gösterilmesi açısından yararlı olabilir (9). Eğer rektal muayenede büyük miktarda dışkı saptanırsa, dışkı tıkaçını göstermek için direkt karın grafisi gerekli değildir. Bu nedenle fonksiyonel konstipasyonu olan çocuklarda rutin olarak görüntüleme yapılması önerilmemektedir (8,64,65). Hirschsprung hastalığı şüphesi olduğunda baryumlu kolon grafisi istenmelidir. En tipik bulgu olan distal aganglionik segmentle genişlemiş ganglionik segment arasındaki geçiş bölgesi görülebilir. Kesin tanı için kolon biyopsisi alınarak intramural ganglion hücrelerinin değerlendirilmesi gereklidir (45).

2.1.9. Tedavi

Altta yatan organik bir nedene bağlı olan kabızlıklarda tedavi, bu hastalığın tedavi edilmesidir. Fonksiyonel konstipasyonda ise, konstipasyon tedavisi dört basamağı içerir: ailenin eğitimi, rektumda var olan sert dışkının boşaltılması, diyet veya ilaçlarla yeni oluşan dışkının sertleşmesinin önüne geçilmesi ve uzun vadede kabızlığın tekrar oluşumunun önlenmesi (yaşam ve dışkılama alışkanlığı değişiklikleri) bu basamakları oluşturur (8,66). Hastalığın tedavisi genellikle 6-24 ay sürer (56,67).

2.1.9.1. Eğitim

Hastalığın tedavisi ailenin eğitimi ile başlar. Özellikle de enkoprezisi olan aileler bu durum sebebi ile çok endişelidirler. Yapılan çalışmalarda konstipasyonu olan hastaların büyük kısmının önerilenden daha kısa süre laksatif tedavisine devam ettikleri saptanmıştır (68). Bu durumun ortadan kalkabilmesi için aileye sosyokültürel durumuna uygun olarak hastalığın tanımı, sıklığı, tedavisinin devamı ve hastalığın düzelmeler ve kötüleşmeler ile seyredebileceği hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir (69). Böylece hasta ve ailenin tedaviye uyumu artacaktır. Ebeveynlere pozitif ve destekleyici davranış biçimini benimsemeleri önerilmelidir. Normal dışkılama alışkanlığının kazandırılması için çocuğa eğitim verilmelidir. Yemekten sonra günde 3-4 kez yaklaşık 10 dakika tuvalette oturtulmalıdır. Çocuğu motive etmek amacı ile her başarılı dışkılama sonrası bir ödüllendirme yapılarak çocuk olumlu yönde güçlendirilebilir (70,71). Tuvalet eğitimi veya davranış değiştirme tedavisi, kabızlığın idame tedavisinin de ilk basamağıdır. Böylece çocuk düzenli tuvalet kullanımı ve dışkılamayı öğrenir.

2.1.9.2. Sert Dışkının Boşaltılması

Tedavinin başlangıcını rektumda birikmiş olan sert dışkının boşaltılması oluşturur. Boşaltmanın sağlanması için birçok ilaç vardır. Dışkı tıkaçının çözülmesi ağız yolu ile rektal yol ile ya da her ikisi birlikte yapılabilir. Bu amaçla öncelikle oral polietilen glikol (1-1.5 g/kg/g, 3-4 gün süreyle) kullanılması önerilmektedir (54,72). Ağızdan tedavi başarısız olursa rektal yolla lavman yapılarak dışkı boşaltılmalıdır. Rektal yol daha invazivdir ancak etkisi daha hızlıdır (9). Dışkı taşının rektal yolla boşaltılmasında; serum fizyolojik, mineral yağı, fosfat lavman kullanılabilir. Bu lavmanlar yaygın şekilde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Rektal yolla tedavide bebeklerde gliserin suppozituarları ve daha büyük çocuklarda bisakodil suppozituarları önerilmektedir (73). Dışkı kitlesinin bazen el ile çıkarılması gerekebilir.

2.1.9.3 İdame Tedavisi

Rektumdaki sert dışkı boşaltıldıktan sonra uzun vadeli tedavi başlanması çok önemlidir. Bu dönemde tedavinin aylar sürebileceği ve tedavinin aksatılmaması

gerektiği aileye belirtilmelidir. Boşaltıcı lavmanlarla rektosigmoid kolonu dolduran sertleşmiş dışkı boşaltıldıktan sonra, dışkının tekrar rektumda birikip sertleşmemesi için tedaviye laksatif ilaçlar ile devam edilir. Dışkının katılaşmasının önlenmesi düzenli defakasyonun ilk koşuludur. Böylelikle rektum orijinal boyutlarına dönecek ve dışkılama hissinin başlaması için daha küçük miktarlarda dışkı yeterli olacaktır. Dışkı kıvamının artırılması amacıyla osmotik ve stimulan laksatifler kullanılmaktadır (9,74). Laktuloz (1-3 mL/kg, günde 2 kez) en sık kullanılan laksatiftir, emilmeden barsaklara ulaşır ve dışkının yumuşamasını sağlar. Aileler sıklıkla çocukların laksatiflere alışmasından korkarlar ancak yapılan çalışmalar idame tedavide etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir (75,76). Polietilen glikol (0.26-0.84 g/kg/g) da belirgin yan etki olmadan laktuloza benzer tedavi edici etkisi olduğu belirlenen bir laksatiftir (72,77,78). Doz ayarlaması günde 1-2 kez dışkılama olacak şekilde ayarlanmalıdır. Stimulan laksatiflerle ilgili çocuklarda yapılmış geniş randomize kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır. Bu nedenle etkinliği ve yan etkileri tam olarak değerlendirilememektedir. Bu grupta bisakodil, senna, sodyum pikosulfat bulunmaktadır.

Tedavinin bitirilme fazı aylarca ağrısız ve yumuşak dışkılama sağlandıktan sonra başlar. En sık yapılan yanlış ilacın erken ve azaltılmadan kesilmesidir. Laksatif dozu hızla azaltılmamalı, 4-6 ay içinde ilaç dozu %25 azaltılarak kesilir (78-80).

2.1.9.4 Destek Tedavisi

Diyetteki lif ve sıvı içeriği izlemde önemli yer tutmaktadır. Birçok çalışma kabızlığı olanlarla kontrol grubunun diyetlerinde lif alımının daha az ya da aynı olduğu gösterilmiştir (56,81,82). 2 yaş üzerindeki çocuklar için 0.5 gr/kg ya da “yaş + 5 gram” olacak miktarda günlük lif tüketilmesi önerilmektedir (67). İçinde tabii olarak lif bulunan sebzeler, meyve püreleri bir yaşından küçük çocukların diyetine eklenebilir. Daha büyük çocuklarda ise kepekli ekmek, tahıl, meyveler ve sebzeler gibi liften zengin gıdaların günlük verilmesi gerektiği ebeveynlere anlatılmalıdır. Sıvı alımının artırılması da yumuşak dışkılamayı sağlaması nedeni ile kabızlığın tedavisinde oldukça önemlidir (84).

Konstipasyonu olan çocukların %20'sinde psikiyatrik problemler olması nedeniyle hasta bu açıdan da değerlendirilmeli ve bu hastalar psikiyatri departmanlarıyla ortak takip edilmelidir.

2.2. Motilin

Motilin, ince barsağın proksimal kısımlarında yer alan enteroendokrin hücrelerde sentezlenen ve 22 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Hormonun en önemli görevi barsak hareketlerini hızlandırmaktır. Özellikle yağdan zengin gıdalar motilin salgısını uyarır, mide duvarının gerilmesi ve asit miktarı yüksek mide içeriğinin duodenuma geçişi de motilin salgısını artırır. Motilin üzerine diğer gastrointestinal hormonların da etkisi bulunmaktadır. Motilin salınımı; gastrin salgılatıcı peptid tarafından uyarılır ve pankreatik polipeptid, somatostatin ve sekretin tarafından inhibe edilir (10). Motilin plazma düzeyi sıklık olarak her 90-120 dakikada bir yükselir. Ancak salınım besinin sindirimi sırasında azalır. Plazmadaki motilin pik düzeyleri güçlü peristaltik kontraksiyonlarla korele seyretnmektedir.

Dünya üzerinde pek çok türün tüm gastrointestinal sisteminde motilin varlığı gösterilmiştir (85). Motilin en yüksek konsantrasyonda duodenal mukozanın endokrin hücrelerinde bulunur; distale doğru gidildikçe varlığı azalarak devam eder. Gastrointestinal sistem dışında hipotalamus başta olmak üzere beyin dokusunda ve tiroid bezinde de motilin bulunmaktadır.

Motilin, etkisini göstermek için hücre yüzeyinde bulunan motilin reseptörlerine (MTLR) bağlanır. Motilin reseptörü, G proteini ile bağlıdır ve ilk kez 1999 yılında tiroid bezinde izole edilmiştir (11). Motilin reseptörleri özellikle gastrointestinal sistemde lokalizedir; insanlarda MTLR dansitesi en yüksek oranda gastroduodenal bölgede bulunurken kolona doğru giderek azalır, ancak ülseratif kolitli hastaların kolonlarında belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (12). Motilin gibi motilin reseptörlerinin dağılımı da türe göre değişiklik gösterir. Örneğin, tavşanlarda MTLR en fazla kolonda bulunmaktadır (86). Gastrointestinal sistem dışında beyin, tiroid ve kemik iliğinde motilin reseptörleri bulunmaktadır.

Motilin ve motilin agonisti olan eritromisinin gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran pek çok motilite çalışması bulunmaktadır. Özellikle mide boşalması geciken hasta gruplarında (diyabet, vagotomi, kronik intestinal psödoobstruksiyon, prematurite, skleroderma, anoreksi nervoza) yapılmış olan çalışmalarda motilin ve eritromisin kullanımının mide boşalma hızını artırdığı saptanmıştır. Benzer şekilde motilin ve eritromisinin hem ince barsak hem de safra

kesesi motilitesi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, motilin ve agonistleri aslında terapötik potansiyele sahiptirler.

2.2.1. Motilin: Kolon Üzerine Etkileri ve Konstipasyon İle İlişkisi

Mide ve ince barsakların yanı sıra, motilin ve agonistlerinin kolon motilitesi üzerine etkilerini de değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hirabayashi ve arkadaşları köpeklere aside rezistan bir motilin agonisti olan mitemsinal (GM-611) verdiklerinde, kolon motilitesinin ve dışkılama sayısının arttığını saptamışlardır (87). İnsan kolon kas lifi örneklerine motilin ve eritromisin verildiğinde kas kasılmasının belirgin olarak arttığı, bunun motilin reseptörleri yoluyla olduğu ve motilin antagonisti OHM-11526 verildiğinde bu etkilerin ortadan kalktığı gösterilmiştir (88). Benzer şekilde idiopatik konstipasyonu olan ve bu nedenle kolektomi yapılmış olan erişkinlerin kolon kas lifi örneklerinde de motilin ve eritromisinin kontraktileti artırıcı etkileri saptanmıştır (89).

Literatürde hem konstipasyonu olan hastalarda motilin düzeyinin ölçüldüğü çalışmalar, hem de hastalara motilin ve agonistlerinin verildiği ve etkinliğin değerlendirildiği araştırmalar mevcuttur. Penning ve arkadaşları yavaş geçişli konstipasyonu olan erişkin hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, açlık ve tokluk plazma motilin düzeyinde değişiklik saptamamışlardır (90). Buna karşılık kolesistokininin ve pankreatik polipeptit düzeyinin arttığını, peptit YY düzeyinin ise azaldığını saptamışlardır (90). Aydın ve arkadaşları erişkin konstipe hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında motilin düzeyinde belirgin azalma saptamışlardır (91). Hastalara konstipasyon skorlaması uyguladıklarında, şiddetli konstipe olan hastalarda motilin düzeyinin hafif vakalara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalara tedavi amacıyla yağsız süt verdiklerinde motilin düzeyinin her üç grupta da kontrol seviyelerine ulaştığını, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark olduğunu, ayrıca hastalarda konstipasyon bulgularının da gerilediğini göstermişlerdir (91). Venkatasubramani ve arkadaşları, kronik konstipasyonu olan on çocuğa intravenöz yolla eritromisin verdiklerinde manometri ile ölçülen kolon motilitesinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (92). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise idiopatik konstipasyonu olan 11 erişkin hastaya bir ay boyunca oral yoldan eritromisin verildiğinde total kolon geçiş zamanının kısaldığı (kontrol: 86 saat,

hasta grubu 44 saat), en belirgin etkinin ise sağ kolon ve rektosigmoid bölgede görüldüğü saptanmıştır (93). Bu çalışmalara benzer şekilde hem etkinliğin gösterildiği hem de etkinlik olmadığını belirten az sayıda daha araştırma mevcuttur (94-98).

2.2.2. Motilin gen polimorfizmi

Motilin geni (*MLN*) geni 6. kromozomda 6p21.2-21.3 bölgesinde bulunur, 5 ekzon içerir ve bu ekzonlardan ilki kodlanmamaktadır. Motilin gen ekzonları 2 adet tek nukleotid polimorfizmi (ekzon 1'de: rs2281818 ve ekzon 2'de: rs2281820) içermektedir. Ekzon 2'de bulunan polimorfizm 44. pozisyonadaki C-T değişimi ile ilişkidir [c.44C>T] ve proteindeki valinin alanin ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır (V15A).

Literatürde motilin gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Annese ve arkadaşları Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan çocuk hastalarda motilin gen polimorfizmi araştırmışlar; ANCA pozitif Crohn hastalarında motilin geninin ikinci ekzonunda bulunan polimorfizmin diğer gruplardan anlamlı olarak fazla görüldüğünü (hastalar %86, kontrol %58), ancak klinik ve patofizyolojik korelasyon yapabilmek için çok daha fazla hasta içeren çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Eritromisin kullanımının bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozuna yol açtığı gözleminde yola çıkılarak bu bebeklerde motilin polimorfizm araştırması yapılmış, kontrol grubu ile hastalar arasında fark saptanmamıştır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta gruplarının oluşturulması

Bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğinde Roma III tanı kriterlerine göre fonksiyonel konstipasyon tanısı konulan ve yaşları 2-17 yıl arasında olan 91 çocuk alındı. Ayrıca kontrol grubu olarak da hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 100 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi.

3.2. Hasta ve kontrol grupları

Bu klinik çalışmada eşit sayıda olgu içeren iki grup oluşturuldu:

1. Hasta grubu (n=91): Öykü ve fizik inceleme ile tanı almış olan fonksiyonel konstipasyon hastaları
2. Kontrol grubu (n=100): Başka bir nedenle kan alınan sağlıklı çocuklar

3.3. Hastalardan örnek toplanması

Konstipasyon tanısı konulan her hastada ilk başvuru sırasında organik hastalıkları taramak amacıyla tiroid fonksiyon testleri ve çölyak antikorları rutin olarak istenmektedir. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra bu rutin tetkikler alınırken K₂-EDTA'lı tüpe 2 mL, düz tüpe 2 mL kan alındı. Kontrol grubu olarak hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit, hiperlipidemi vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuklar alındı. Bu çocuklara ve ebeveynlerine de sözlü ve yazılı bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra istenilen incelemelerine ek olarak K₂-EDTA'lı tüpe 2 mL, düz tüpe 2 mL kan alındı.

3.4. Gönüllü veya hastaların sayısı veya niteliği:

3.4.1. Antropometrik değerlendirme:

Hastaların tam fizik muayeneleri yapıldı ve tümünün vücut ağırlığı, vücut boyu, boya göre ağırlığı (hastanın ağırlığı / aynı boydaki elli persentildeki sağlıklı çocuğun

ağırlığı X 100) kaydedildi. Boya göre ağırlığı %90'ın altında olan çocuklar akut malnutrisyon olarak kabul edildi.

3.5. Konstipasyonun derecelendirilmesi

Kabızlığı olan çocuklarda dışkının sertliği Bristol dışkı formu skalası ile değerlendirildi (99) (Tablo 6). Bu skarlama sisteminde (dışkının yapışma ve yüzeyindeki çatlama özelliklerine göre) dışkı sertliği en sertten en yumuşağa doğru 1 ile 7 arasında numaralandırılmaktadır. Konstipasyonun derecesi Clayden GS ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilen konstipasyon semptom skoru (KSS) ile değerlendirildi (100) (Tablo 7). Bu skarlama sisteminde dışkılama sıklığı, soiling, dışkılama sırasında ağrı, laksatif ve lavman kullanım sıklığı, çocuğun genel sağlık durumu, fizik muayene sırasında batında sert dışkı saptanıp saptanmadığı skorlanarak 0 (en iyi) ile 65 (en kötü) arasında bir sayı elde edilmektedir. Tüm bu skorlamalara ek olarak, çocukların karın ağrısı, kusma ve yemeyi reddetme gibi yakınmaları (haftada kaç kez olduğu) soruldu ve kaydedildi.

<u>Bristol dışkı formu skalası</u> (Dışkının yapışma ve yüzeyindeki çatlama özelliklerine göre)
1. Tek tek sert topaklar (fındık gibi)
2. Sosis şeklinde ancak yumrular birleşik
3. Sosis şeklinde ancak yüzeyinde çatlamalar var
4. Sosis şeklinde, yüzeyi pürüzsüz ve yumuşak
5. Sınırları belirgin, ancak yumuşak bölgeler var
6. Kenarları düzgün, lapa gibi kabarık parça şeklinde
7. İçinde hiç katı bölge bulunmayan, şekilsiz ve sulu dışkı

Tablo 6. Bristol Dışkı Formu Skalası

Kabızlık semptom skoru		
Parametre	Açıklama	Puan
<u>Soiling</u>	Yok	0
	Nadiren	1
	Ara sıra	2
	Sadece barsaklar dışkı ile dolu	5
	olduğunda	8
	Gün boyunca	10
	Gün ve gece boyunca	
<u>Dışkılamada gecikme</u>	Günlük dışkılama	0
	Her 2-3 günde bir	1
	Her 3-5 günde bir	2
	Her 5-10 günde bir	5
	>10 gün	8
	Hiç yapamama	10
<u>Dışkılama sırasında ağrı ve zorluk</u>	Yok	0
	Ara sıra	1
	Sıklıkla	2
	Dışkılarının çoğunda	4
	Her dışkılamada	5
<u>Laksatifler ve lavman kullanımı</u>	Hiç	0
	Sadece yumuşatıcılar	1
	Yumuşatıcı ve günlük stimulanlar	2
	Ekstra haftalık stimulanlar	4
	Ekstra yüksek doz stimulanlar	8
	Laksatifler, düzenli lavman veya fitil	10
<u>Çocuğun (barsak problemi nedeniyle) genel sağlık durumu</u>	İyi	0
	Ara sıra hasta	2
	Sıklıkla hasta	3
	Çoğu günler hasta	4
	Her zaman hasta	5
<u>Barsak problemi ile ilişkili</u>	Kooper	0

<u>davranışlar</u>	Tuvaleti kullanması için destek	2
	gerekiyor	3
	Tuvalet kullanımını reddediyor	4
	Ayrıca tüm tedaviyi reddediyor	5
	Ayrıca daima davranış problemleri var	
<u>Son muayeneden beri</u>	Neredeyse tamamen düzeldi	0
<u>semptomlarda iyileşme</u>	Daha iyi	1
	Biraz düzelme var	4
	Hala zorlukla yapıyor	8
	Daha kötü	12
<u>Karın muayenesinde ele gelen</u>	Yok	0
<u>dışkının miktarı</u>	Çok küçük palpabl	1
	Sadece suprapubik bölgede	2
	Umblikusa kadar	3
	Umblikusun üzerinde	5
	Kaburgalara kadar ulaşıyor	8

Tablo 7. Kabızlık Semptom Skoru

3.6. Parametrelerin çalışılması

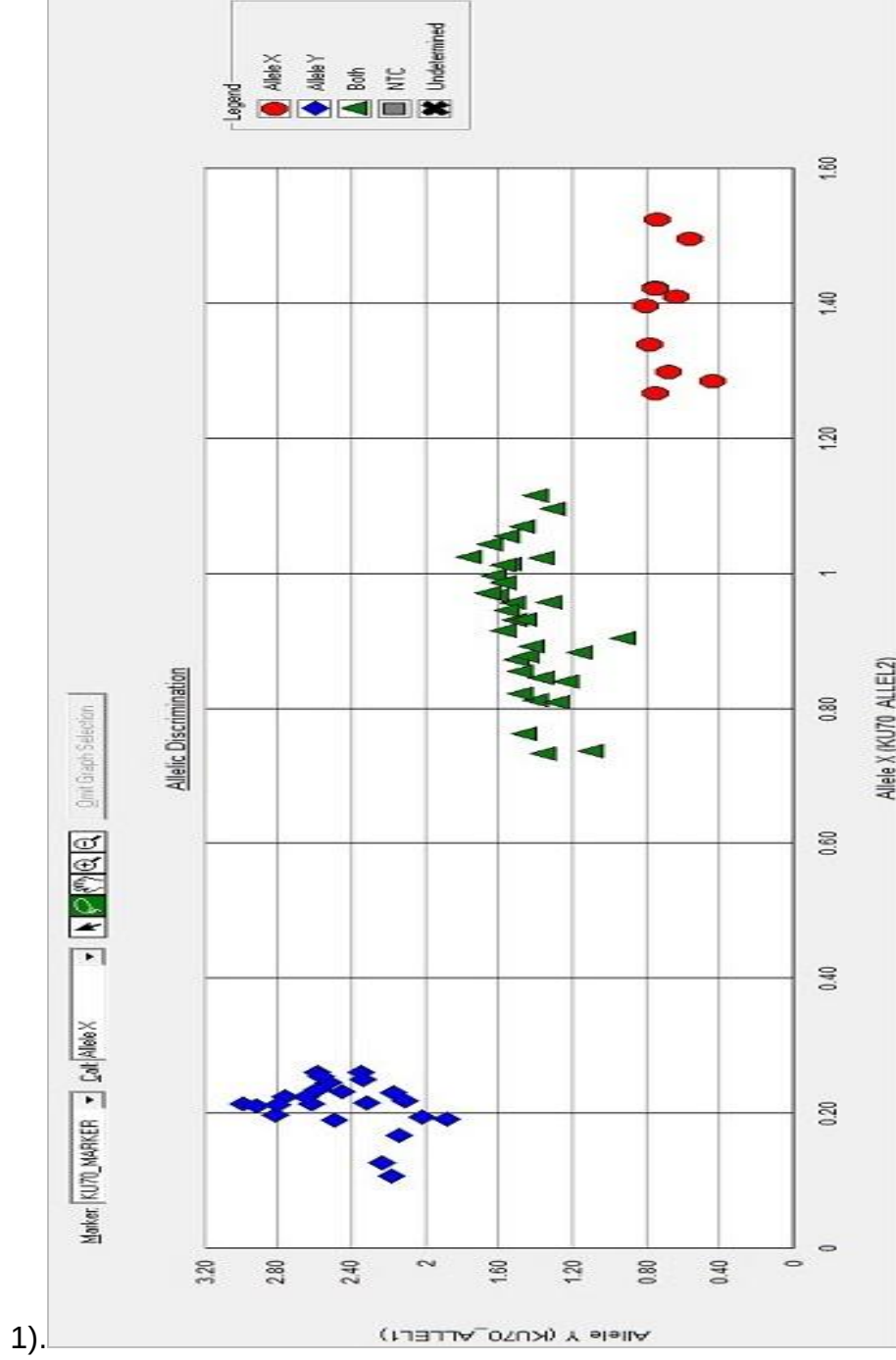
Pediyatrik Gastroenteroloji ve Beslenme- Metabolizma polikliniğine başvuran ve konstipasyon tanısı almış hastalarda başvuru sırasında tam kan sayımı, tiroid fonksiyonları, çölyak antikorları, tam idrar tetkiki rutin olarak bakılmaktadır.

3.7. Motilin gen polimorfizmi çalışmaları

2 mL EDTA'lı tüplere alınmış tam kan örneklerinden spin kolon yöntemi ile genomik DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilmiş DNA örnekleri motilin (*MLN*) geni noncoding exon 1 [c.-66C>T] ve exon 2 [c.44C>T] polimorfizmleri için allelik diskriminasyon yöntemi ile incelendi. [c.-66C>T] ve [c.44C>T] polimorfizm gen bölgelerine özgü üretilmiş Taq Man Real time PCR primer-prob kiti ile ABI 7500

marka RT-PCR cihazı kullanılarak eş zamanlı PCR reaksiyonu yapıp wild tip/mutant tip ayrımı yapıldı.

Analiz dahilinde iki polimorfizm, üç farklı genotip açısından her birey için kaydedildi. Allelik ayırlama neticesinde bireyler TT/CT/CC genotiplerine göre üç grupta sınıflandırıldı (Şekil



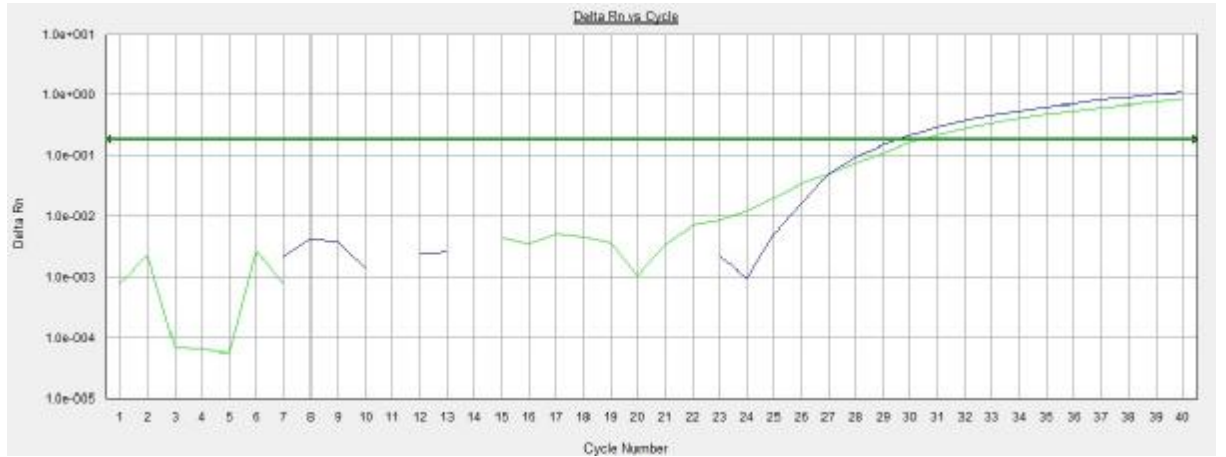
Şekil 1. Allelik ayırlama analiz sonuçları

Her olgunun analiz sonucu verdiği anlamlı eğrilere göre yorumlandı. Bu yorum gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu neticesinde tek bir yeşil (VIC) renkte anlamlı eğri çizmesi durumunda aşağıdaki örnekte görüldüğü üzere TT genotipi olarak değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. TT genotipinde bir sonuç örneği

Heterozigot genotipte olguların analiz sonuçları FAM/VIC yani lacivert ve yeşil renkte iki eğrinin bir arada bulunması halinde CT olarak değerlendirildi (Şekil 3).



Şekil 3. Heterozigot genotipe sahip bir sonuç örneği

Çalışmaya dahil edilen olgulardan analiz sonucu homozigot CC genotipinde bulunanlar ise tek bir FAM-lacivert renkte floresans vermesi ve tek bir eğri çizmesi ile anlamlandırıldı (Şekil 4).



Şekil 4. CC genotipinde bir sonuç örneği

3.8. Motilin düzeyi ölçümü

Hastalardan alınan düz kan santrifüj edildi ve serum motilin düzeyi ELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışma yapılıncaya kadar tüm serum örnekleri -80°C'de saklandı.

3.9. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS Software 15.0'da yapıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi, gruplardaki değişkenler 30'un altında ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İki grup arasındaki bağıntının saptanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve $p < 0.05$ bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 91 çocuk hasta grubu olarak, kabızlık şikayeti olmayan 100 çocuk ise kontrol grubu olarak (toplam 191 çocuk) dahil edildi.

4.1. Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler

4.1.1. Cinsiyet ve yaş

Araştırmaya alınan tüm çocukların 92'sini (%48.2) erkek ve 99'unu (%51.8) kızlar oluşturmaktaydı. 91 kişiden oluşan hasta grubunun 37'si (%40.7) erkek ve 54'ü (%59.3) kız, 100 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 55'i (%55) erkek ve 45'i (%45) kızdı (Tablo 8) ($p=0.066$).

<u>Cinsiyet</u>	<u>Hasta (%)</u>	<u>Kontrol (%)</u>
Erkek	37 (40.7)	55 (55)
Kız	54 (59.3)	45 (45)
Toplam	91 (100)	100 (100)

Tablo 8. Araştırmaya alınan gruptaki kız ve erkek çocukların dağılımı

Hasta grubunda bulunan çocukların ortalama yaşı 66.65 ± 3.48 ay (minimum 24 maksimum 204 ay), kontrol grubunun ortalama yaşı ise 70.85 ± 4.88 ay (minimum 24 maksimum 180 ay) idi ($p= 0.093$).

4.1.2. Antropometrik ölçümler

Hasta grubundaki çocukların vücut ağırlıkları incelendiğinde ortalama değer $23,48 \pm 0.94$ kg, vücut ağırlığı z skoru -0.285 ± 0.10 olarak saptandı. Kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlığı ortalama değeri 24.66 ± 1.46 kg, vücut ağırlığı z skoru 0.298 ± 0.14 olarak saptandı.

Hasta grubundaki çocukların boy ölçümünde ortalama değer $110,54 \pm 2$ cm, boy z skoru 0.159 ± 0.12 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise boy ölçümünde ortalama değer 120.87 ± 3.30 cm, boy z skoru 0.611 ± 0.15 olarak saptandı.

Hastalarda boya göre kilo (W/H) ve vücut kitle indeksi (VKİ) incelendiğinde sırası ile ortalama 96.85 ± 1.16 ve $15,3 \pm 0.23$ değerlerine ulaşıldı. Kontrol grubunda ise sırası ile değerler ortalama 99.09 ± 2.43 ve 17.34 ± 1.31 olarak saptandı (Tablo 9).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda vücut ağırlığı (p:0.006), vücut ağırlığı z skoru (p:0.002), boy (p:0.006)ve boy z skoru (p:0.03) değerlerinin tümünde anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür (Tablo 9).

	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>	<u>p değeri</u>
Yaş (ay)	66.65 ± 3.48	70.85 ± 4.88	0.093
Vücut ağırlığı (kg)	23.48 ± 0.94	24.66 ± 1.46	0.006
Vücut ağırlığı z skoru	-0.285 ± 0.10	0.298 ± 0.14	0.002
Boy (cm)	110.54 ± 2.0	120.87 ± 3.30	0.006
Boy z skoru	0.159 ± 0.12	0.611 ± 0.15	0.030
Boya göre ağırlık	96.85 ± 1.16	99.09 ± 2.43	0.411
Vücut kütle indeksi	15.30 ± 0.23	17.34 ± 1.31	0.133

Tablo 9. Konstipasyonu olan hastalarla sağlıklı kontrollerin antropometrik verileri (ortalama ± SD)

4.2. Kabızlığın süresi, dışkılama sıklığı ve yoğunluğu

Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama olarak 37.6 aydır mevcuttu. Hastalık süresi 29 olguda (%31.9) 6-12 ay, 16 olguda (%17.6) 13-24 ay, 46 olguda ise 24 aydan (%50.5) daha uzun süre idi.

Araştırmaya katılan kabız çocukların; 51'i (%56.1) 2-3 günde bir, 31'i (%34.1) 3-5 günde bir, 3'ü (%3.3) 5-10 günde bir dışkılamakta idi. Yine olguların 5'inde (%5.4) her gün olmakla beraber zorlu dışkılama mevcuttu. Yalnızca 1 olguda (%1.1) 10 günden uzun sürede dışkılama öyküsü bulunmaktaydı. Kontrol grubunda yer alan çocuklar arasında ise dışkılama problemi olan yoktu.

Dışkının yoğunluğu gerek hastaya gerekse ebeveyne Bristol dışkı skalasına göre sorularak öğrenildi (Tablo 10). Bristol dışkı skalası ile kabızlık semptom skoru arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (r= -0.368, p= 0.000).

<u>Bristol Dışkı Skalası</u>	<u>Sayı (%)</u>
Tek tek sert topaklar	21 (23.1)
Sosis şeklinde ancak yumrular birleşik	31 (34.1)
Sosis şeklinde ancak yüzeyinde çatlamlar var	14 (15.4)
Sosis şeklinde, yüzeyi pürüzsüz ve yumuşak	13 (14.2)
Sınırları belirgin, ancak yumuşak bölgeler var	10 (11.0)
Kenarları düzgün, lapa gibi kabarık parça şeklinde	2 (2.2)
İçinde hiç katı bölge bulundurmeyen şekilsiz ve sulu	- (0)
Toplam	91 (100)

Tablo 10 . Hastaların Bristol dışkı skalası ile değerlendirilen kabızlık şiddeti skorları

4.3. Kabızlığa eşlik eden yakınmalar ve semptom skoru

Hasta grubundaki çocukların kabızlık şikâyetine eşlik eden yakınmaları sorgulandığında; 80 olguda (%94.5) ağrılı dışkılamanın kabızlığa en sık eşlik eden yakınma olduğu görüldü. Olguların 80'inde (%87.9) karın ağrısı, 30 olguda (%32.9) ise bulantı hissi ve kusma saptandı. Dışkıya kan bulaşı öyküsü 37 olguda (%40.6) mevcuttu. Hastaların beslenmelerine etkisi açısından bakıldığında ise 60 olguda (%65.9) iştahsızlık ve 67 olguda (%73.6) çabuk doyma saptandı (Tablo 11). Kabızlık semptom skoru ortalaması ise 7.56 saptandı.

<u>Yakınma</u>	<u>Sayı (%)</u>
Karın ağrısı	80 (87.9)
Bulantı- kusma	30 (32.9)
Dışkıya kan bulaşı	37 (40.6)
İştahsızlık	60 (65.9)
Çabuk doyma	67 (73.6)
Ağrılı dışkılama	86 (94.5)

Tablo 11. Sert dışkılama yakınmasına eşlik eden diğer semptomlar

4.4. Dışkı tutma davranışı

Hastaların 51'unda (%56.0) ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların 1'inde (%1) dışkı tutma davranışı saptandı (Tablo 12) (p=0.000).

	<u>Hasta (%)</u>	<u>Kontrol (%)</u>
Dışkı tutma var	51 (56)	1 (1)
Dışkı tutma yok	40 (44)	99 (99)
Toplam	91 (100)	100 (100)

Tablo 12.. Hastaların ve kontrol grubunun dışkı tutma davranışı açısından karşılaştırılması

4.5. Aile öyküsü

Ailede kabızlık varlığı açısından hastaların anne, baba ve kardeşleri sorgulandı. 191 toplam olgunun içinde 54 (%28.3) olguda ailede kabızlık mevcuttu. Hasta grubunda 41 olguda (%45) ailede kabızlık mevcut olup, kontrol grubunda ise 13 olguda (%13) saptandı (Tablo 13) (p: 0.000).

	<u>Hasta (%)</u>	<u>Kontrol (%)</u>
Ailede kabızlık öyküsü var	41 (%45)	13 (%13)
Ailede kabızlık öyküsü yok	50 (%55)	87 (%87)
Toplam	91 (100)	100 (100)

Tablo 13. Hastaların ve kontrol grubunun aile öyküsü açısından karşılaştırılması

4.6. Kabızlık ve motilin düzeyi ilişkisi

Serum motilin düzeyi hastalarda 6.20 ± 7.86 pg/mL, kontrol grubunda ise 11.54 ± 17.89 pg/mL saptandı (p= 0.009). Serum motilin düzeyi açısından kızlar (8.28 ± 13.96 pg/mL) ve erkekler (9.68 ± 14.43) arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.501). Motilin düzeyi ile yaş (r= -0.016, p= 0.829), kabızlık semptom skoru (r= -0.019, p= 0.825) ve Bristol skoru (r= 0.063, p= 0.550) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.7. Kabızlık ve motilin gen polimorfizmi ilişkisi

Hem kabızlığı olan hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmleri varlığı araştırıldı (Tablo 14). Her iki polimorfizmin varlığı ve dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ($p= 0.272$). Ancak rs2281820 heterozigot mutasyonu değerlendirildiğinde 10 bireylik bir farkın hasta grubunda öne çıktığı görüldü.

	<u>Hasta (%)</u>	<u>Kontrol (%)</u>
rs2281820 (c.44 C>T) homozigot	9 (9.9)	16 (16.0)
rs2281820 (c.44 C>T) heterozigot	43 (47.3)	33 (33.0)
rs2281818 (c.66 C>T) homozigot	0 (0.0)	1 (1.0)
rs2281818 (c.66 C>T) heterozigot	4 (4.4)	7 (7.0)
rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T)	6 (6.6)	10 (10.0)
Polimorfizm taşımayanlar	29 (31.9)	33 (33.0)
Toplam	91 (100)	100 (100)

Tablo 14. Hasta grubu ve kontrol grubunda rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerinin dağılımı

4.8. Motilin gen polimorfizmi ve serum motilin düzeyi arasındaki ilişki

Tüm hasta ve kontrol grubunda karşılıklı olarak ve kendi içinde polimorfizmin varlığı ve yine heterozigot ya da homozigot olması durumuna göre motilin düzeyi karşılaştırması yapıldı. Hem tüm çocuklar karşılaştırıldığında ($p= 0.457$) hem de sadece kabızlığı olan vakalar kendi içinde karşılaştırıldığında ($p= 0.088$) gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 15). Ancak polimorfizm taşımayanlar arasında kontrol grubunda serum motilin düzeyinin dikkate değer biçimde yüksek olduğu görüldü. Benzer oran rs2281820 homozigot polimorfizmi taşıyan kontrol grubu ile hasta grubu arasında da görüldü.

	<u>Serum motilin düzeyi (pg/mL)</u>	
	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>
rs2281820 (c.44 C>T) homozigot	2.89 ± 3.81	12.66 ± 23.54
rs2281820 (c.44 C>T) heterozigot	7.37 ± 8.28	7.22 ± 7.08
rs2281818 (c.66 C>T) homozigot	-	1.22
rs2281818 (c.66 C>T) heterozigot	8.37 ± 8.22	10.05 ± 12.81
rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T)	13.37 ± 16.93	18.92 ± 28.88
Polimorfizm taşımayanlar	3.72 ± 3.09	13.56 ± 19.07

Tablo 15. rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerini taşıyan hasta grubu ve kontrol grubu çocukların ortalama motilin düzeyleri

5. TARTISMA

Kabızlık; büyük oranda (>%95) altta bir hastalığın bulunmadığı fonksiyonel kabızlık olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Kişinin günlük yaşamını etkileyecek bu durum sıklığı net olarak bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalarda dünyada tüm çocuklarda %0.3-29 arasında bulunmuştur (1-3). Kabızlığın sıklığı, beslenme ile ilişkisi, kabızlığı etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak fonksiyonel kabızlığın henüz tam sebebi anlaşılamamıştır. Gastrointestinal hormonların barsak sistemi üzerine etkileri bilinmekle beraber sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu hormonlardan biri olan motilin, ince barsağın proksimal kısımlarında yer alan enteroendokrin hücrelerde sentezlenen ve yine gastrointestinal sistem üzerinde bulunan reseptörüne bağlanarak, barsak hareketlerinin hızlanmasına neden olan bir hormondur (10,11). Motilin ve motilin agonisti olan eritromisinin gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran pek çok motilite çalışması bulunmaktadır. Motilin ve eritromisinin hem ince barsak hem de safra kesesi motilitesi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, motilin ve agonistleri aslında terapötik potansiyele sahiptirler. Literatürde hem konstipasyonu olan hastalarda motilin düzeyinin ölçüldüğü çalışmalar, hem de hastalara motilin ve agonistlerinin verildiği ve etkinliğin değerlendirildiği araştırmalar mevcuttur.

Ancak literatürde motilin gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Annese ve arkadaşları Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan çocuk hastalarda motilin gen polimorfizmlerini araştırmışlar; ANCA pozitif Crohn hastalarında motilin geninin ikinci ekzonunda bulunan polimorfizmin diğer gruplardan anlamlı olarak fazla görüldüğünü (hastalar %86, kontrol %58), ancak klinik ve patofizyolojik korelasyon yapabilmek için çok daha fazla hasta içeren çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Eritromisin kullanımının bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenoza yol açtığı gözleminden yola çıkılarak bu bebeklerde motilin polimorfizm araştırması yapılmış, kontrol grubu ile hastalar arasında fark saptanmamıştır (10). Literatürde, konstipasyonu olan erişkin veya çocuk hastalarda motilin gen mutasyonu veya polimorfizmini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde motilin gen polimorfizmi ile serum motilin düzeyinin ilişkisini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda konstipasyonu olan hastalarda motilin gen polimorfizminin varlığı ve serum motilin düzeyi ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması amaçlanmış olup 91 fonksiyonel kabızlık olgusu ile 100 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Literatürde cinsiyetin kabızlık üzerine etkisini araştıran çalışmaların bulguları farklıdır. Birçok çalışmada cinsiyetler arasında kabızlık sıklığı açısından fark saptanmamakla beraber (36-38); Benninga ve arkadaşları ile Voskuil ve arkadaşlarının çalışmalarında çocukluk dönemi kabızlığının erkeklerde kızlara göre daha sık olduğunu belirtmişlerdir (6, 101). Oysa Ip ve arkadaşlarının 561 çocuğu kapsayan, Kajiwarra ve arkadaşlarının, 5282 çocuğu kapsayan çalışmalarında da kabızlık kız çocuklarında daha sık bulunmuştur (57, 102).

Türkiye'den yapılan çalışmalara bakıldığında ise; erkeklerde sıklığın biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Akyıldız ve arkadaşlarının çalışmasında, %53.19'u erkek, %46.81'i kız (103), Kocaay'ın çalışmasında, %58.3' ü erkek %41.7'si kız (104) olarak erkeklerde kabızlığın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında, 269 kabız olgunun %50.5'i erkek, %49.5'i kızdır (105). Kasırga ve arkadaşlarının, fonksiyonel kabızlarda yaptığı çalışmada 52 kabız çocuğun %27'sinin erkek, %25'inin kız olduğu bildirilmiştir (106).

Bizim araştırmamızda tüm çocukların 91 kişiden oluşan hasta grubunun 37'i (%40.7) erkek ve 54'ü (%59.3) kız, 100 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 55'i (%55) erkek ve 45'i (%45) kız olarak bulundu. İki grup arasında cinsiyet arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p= 0,066$). Ancak cinsiyetler arasındaki farklılığın farklı çalışmalarda da bulunması nedeni ile cinsiyetin kabızlık üzerine etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Literatürde farklı yaş aralıklarında araştırmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda konstipasyon çoğunlukla 2-4 yaşlar arasında geliştiği belirtilmekle beraber (59); çocukların %17-40'ında şikayetler ilk bir yıl içinde başlamaktadır (7). Kocaay'ın 0-3 yaş grubundaki çocukları kapsayan bir çalışmasında kabızlık en sık 25-36 ay arasındaki grupta görüldüğü belirtilmiştir (104). Ancak bu çalışmaya daha büyük çocuklar alınmadığı için değerlendirme sınırlıdır. Borowitz ve arkadaşları semptomların ortalama başlangıç yaşını 27 ± 17 ay olarak bulmuşlardır (24). Daha geniş yaş aralığına bakıldığında ise Roma ve arkadaşları, 2-14 yaş arası çocukları

çalışmaya almış ve kabızlığı en sık dört yaş civarında saptamıştır (107). Agnarsson ve arkadaşları, 136 olguluk yaş aralığı 6 hafta ile 13 yaş arasında olan serilerinde kabızlığın ortalama başlangıç yaşını 3.9 yaş olarak bulmuştur (108). Voskuil ve arkadaşları çalışmalarında ise olgular 7 ay ile 15.7 yaş aralığında olup ortalama yaşı 7.9 yıl olarak saptanmıştır (101). Çalışmamız; 2-17 yaş aralığındaki çocukları kapsamaması nedeniyle kabızlığın ortalama başlangıç yaşı için yönlendirici olmuştur. Ortalama yaş 66,6 ay (5,5 yaş) olarak bulunmuştur. Bu yaş dönemi anaokuluna başlama evden ayrılma ile ilişkilendirilebilir ancak kabızlığı etkileyen birçok faktörün olması ve çalışmamızda direkt olarak diğer faktörlerin incelenmemesi nedeni ile tam bir ilişkilendirme yapılamaz.

Hasta grubundaki çocukların vücut ağırlıkları incelendiğinde ortalama değer $23,48 \pm 0.94$ kg, vücut ağırlığı z skoru -0.285 ± 0.10 olarak saptandı. Kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlığı ortalama değeri 24.66 ± 1.46 kg, vücut ağırlığı z skoru 0.298 ± 0.14 olarak saptandı.

Hasta grubundaki çocukların boy ölçümünde ortalama değer $110,54 \pm 2$ cm, boy z skoru 0.159 ± 0.12 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise boy ölçümünde ortalama değer 120.87 ± 3.30 cm, boy z skoru 0.611 ± 0.15 olarak saptandı.

Hastalarda boya göre kilo (W/H) ve vücut kitle indeksi (VKİ) incelendiğinde sırası ile ortalama 96.85 ± 1.16 ve $15,3 \pm 0.23$ değerlerine ulaşıldı. Kontrol grubunda ise sırası ile değerler ortalama 99.09 ± 2.43 ve 17.34 ± 1.31 olarak saptandı .

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda vücut ağırlığı ($p= 0.006$), vücut ağırlığı z skoru ($p= 0.002$), boy ($p= 0.006$) ve boy z skoru ($p= 0.03$) değerlerinin tümünde anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür .

Literatürde 1-15 yaş arası 2426 kabızlık şikayeti olan olgudan oluşan ve kabızlık tedavisi ile büyüme izleminin amaçlayan bir çalışma bulunmaktadır. Bu hastaların başlangıç antropometrik ölçümlerinde ortalama vücut ağırlığı 20.67 ± 5.17 kg, vücut ağırlığı z skoru -0.58 ± 1.05 , ortalama boy 119.1 ± 24.6 cm, boy z skoru -0.42 ± 1.03 ve VKİ 14.57 ± 1.21 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada 673 olgudan oluşan kontrol grubunun değerleri ise ortalama vücut ağırlığı 23.21 ± 5.28 kg, vücut ağırlığı z skoru -0.06 ± 1.02 , ortalama boy 121.07 ± 24.77 cm, boy z skoru -0.04 ± 1.03 ve VKİ 15.82 ± 1.07 olarak saptanmıştır (109). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında kilo ve boy ortalamaları benzer görünmektedir.

Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama olarak 37.6 aydır mevcuttu. Hastalık süresi 29 olguda (%31.9) 6-12 ay, 16 olguda (%17.6) 13-24 ay, 46 olguda ise 24 aydan (%50.5) daha uzun süre idi. 101 kabız olgusundan oluşan bir araştırmada normal kiloda olan 57 hastanın ortalama şikayet süresi 32,2 ayı 44 obez kabız hastanın ortalama şikayet süresi ise 40,7 ay olarak belirtilmiştir (110).

Loening ve ark 174 kabız olguyu içeren araştırmasında olguların % 58'inin dışkılama sıklığının haftada 3'den az olduğunu saptamıştır (3). Yine Kocaay'ın çalışmasında kabız çocuklarda %18.8 günde bir kez, %52.1 iki günde bir ve %29.2'sinde ise üç günde bir ya da daha seyrek dışkılama saptamıştır (104). Araştırmaya katılan kabız çocukların; 51'i (%56.1) 2-3 günde bir, 31'i (%34.1) 3-5 günde bir, 3'ü (%3.3) 5-10 günde bir dışkıladığı saptandı. Yine olguların 5'inde (%5.4) her gün olmakla beraber zorlu dışkılama mevcuttu. Yalnızca 1 olguda (%1.1) 10 günden uzun sürede dışkılama öyküsü bulunmaktaydı.

Dışkı yoğunluğu 116 olguyu içeren Morais ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %84 katı sert, %34 silindirik kalın dışkı ve % 28 keçi pisliği şeklinde tariflenmiştir (49). Çalışmamızda dışkının yoğunluğu gerek hastaya gerekse ebeveyn Bristol dışkı skalasına göre sorularak öğrenildi. Hastalarımızda, kabızlıkta beklendiği üzere skalada 1 ve 2. sırada 52 hastanın (% 57.2) olduğu, dışkı kıvamı yumuşamaya başladıkça sayının azaldığı görülmüştür. Bristol dışkı skalası ile kabızlık semptom skoru arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0.368$, $p = 0.000$).

Hasta grubundaki çocukların kabızlık şikâyetine eşlik eden yakınmaları sorgulandığında; 80 olguda (%94.5) ağrılı dışkılamanın kabızlığa en sık eşlik eden yakınma olduğu görüldü. Literatürde %50-80 oranında kabızlığa ağrılı dışkılama eşlik etmektedir (6). Bu durum, kabızlık ile oluşan anal fissüre bağlanabilir. Olguların 80'inde (%87.9) karın ağrısı, 30 olguda (%32.9) ise bulantı hissi ve kusma saptandı. Kabızlıkta iştahsızlık ve bulantı- kusma oranları benzerdir. Bu durum iştahsızlığa bağlı zorla beslenme sonucu olabileceği gibi, karın ağrısının yarattığı etki ile de oluşabilir. Ancak çalışmamızda bunu değerlendirecek ayırım yapılmadı. Dışkıya kan bulaşı öyküsü 37 olguda (%40.6) mevcuttu. Hastaların 38'inde (% 41.7) anal fissür olması sebebi ile direkt ilişkili bulundu. Hastaların beslenmelerine etkisi açısından bakıldığında ise 60 olguda (%65.9) iştahsızlık ve 67 olguda (%73.6) çabuk doyma saptandı. Bu yakınmalar barsakların etkin boşalamaması nedeni ile olabilir ancak

uzun dönem etkisi hastaların önceki kiloları bilinmediği ve hastalar bu açıdan izleme alınmadığı için bilinemez.

Ağrılı dışkılama ile dışkı tutma isteği ve postürü geliştiren hastalarda zamanla rektal duyarlılık azalmakta ve kabızlık şikayetleri kötüleşmektedir. Konstipe çocukların %89-100'ünde dışkı tutma alışkanlığı mevcuttur (3,4). Başka bir çalışmada ise % 35-45 olduğu belirtilmiştir (6). Hastalarımızın 51'inde (%56.0) ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların 1'inde (%1) dışkı tutma davranışı saptandı (p=0.000).

Birçok çalışmada ailede kabızlık sorgulanmıştır. Roma ve arkadaşları (56) ailede kabızlık öyküsünü kabız olan grupta % 62.5, kontrol grubunda ise %30.3 olarak bulmuşlardır. Basak ve arkadaşları (111) ailede kabızlık bulunma oranını %70.8, Staiano ve arkadaşları (112) ise %41 olarak bulmuştur. Hastalarımızda kabızlık varlığı açısından yapılan değerlendirmede 191 toplam olgunun içinde 54 (%28.3) olguda ailede kabızlık mevcuttu. Hasta grubunda 41 olguda (%45) ailede kabızlık mevcut olup, kontrol grubunda ise 13 olguda (%13) saptandı (p: 0.000).

Literatürde hem konstipasyonu olan hastalarda motilin düzeyinin ölçüldüğü çalışmalar, hem de hastalara motilin ve agonistlerinin verildiği ve etkinliğin değerlendirildiği araştırmalar mevcuttur.

Penning ve arkadaşları yavaş geçişli konstipasyonu olan 29 erişkin hasta ile yine 29 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında, açlık ve tokluk plazma motilin düzeyinde değişiklik saptamamışlardır (90). Aydın ve arkadaşları yine erişkin konstipe hastalarda yaptığı araştırmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında motilin düzeyinde belirgin azalma saptamışlardır (91). Çalışmamızda serum motilin düzeyi hastalarda 6.20 ± 7.86 pg/mL, kontrol grubunda ise 11.54 ± 17.89 pg/mL olarak ölçüldü. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p= 0.009).

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı aynı araştırmada hastalara konstipasyon skorlaması uyguladıklarında, şiddetli konstipe olan hastalarda motilin düzeyinin hafif vakalara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (91). Çalışmamızda ise motilin düzeyi ile kabızlık semptom skoru (r= -0.019, p= 0.825) ve Bristol skoru (r= 0.063, p= 0.550) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Motilin ve agonistlerinin kolon motilitesi üzerine etkilerini de değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hirabayashi ve arkadaşları köpeklere aside rezistan bir motilin agonisti olan mitemsinal (GM-611) verdiklerinde, kolon motilitesinin ve

dışkılama sayısının arttığını saptamışlardır (87). İnsan kolon kas lifi örneklerine motilin ve eritromisin verildiğinde kas kasılmasının belirgin olarak arttığı, bunun motilin reseptörleri yoluyla olduğu ve motilin antagonisti OHM-11526 verildiğinde bu etkilerin ortadan kalktığı gösterilmiştir (88). Benzer şekilde idiopatik konstipasyonu olan ve bu nedenle kolektomi yapılmış olan erişkinlerin kolon kas lifi örneklerinde de motilin ve eritromisinin kontraktileti artırıcı etkileri saptanmıştır (89). Venkatasubramani ve arkadaşları, kronik konstipasyonu olan on çocuğa intravenöz yolla eritromisin verdiklerinde manometri ile ölçülen kolon motilitesinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (92). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise idiopatik konstipasyonu olan 11 erişkin hastaya bir ay boyunca oral yoldan eritromisin verildiğinde total kolon geçiş zamanının kısaldığı (kontrol: 86 saat, hasta grubu 44 saat), en belirgin etkinin ise sağ kolon ve rektosigmoid bölgede görüldüğü saptanmıştır (93). Bu çalışmalara benzer şekilde hem etkinliğin gösterildiği hem de etkinlik olmadığını belirten az sayıda daha araştırma mevcuttur (94-98).

Çalışmamızda ayrıca serum motilin düzeyi açısından kızlar (8.28 ± 13.96 pg/mL) ve erkekler (9.68 ± 14.43) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.501$). Motilin düzeyi ile yaş ($r= -0.016$, $p= 0.829$), arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde motilin gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Annese ve arkadaşları Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan çocuk hastalarda motilin gen polimorfizmi araştırmışlar; ANCA pozitif Crohn hastalarında motilin geninin ikinci ekzonunda bulunan polimorfizmin diğer gruplardan anlamlı olarak fazla görüldüğünü (hastalar %86, kontrol %58), ancak klinik ve patofizyolojik korelasyon yapabilmek için çok daha fazla hasta içeren çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (13).

Eritromisin kullanımının bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozuna yol açtığı gözleminde yola çıkılarak bu bebeklerde motilin polimorfizm araştırması yapılmış, kontrol grubu ile hastalar arasında fark saptanmamıştır (13).

Çalışmamızda hem kabızlığı olan hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerinin varlığı araştırıldığında her iki polimorfizmin varlığı ve dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0.272$). Literatürde kabızlık ile motilin gen polimorfizmi ilişkisi daha önce hiç araştırılmamıştır. Ayrıca polimorfizm

çalışması olması sebebi ile hasta grubu sayısı değerlendirildiğinde çalışmanın anlamlılığı için popülasyonun çoğaltılmasının daha uygun olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde daha önce motilin düzeyi ve motilin polimorfizmi ilişkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle verilerimizin karşılaştırılması yapılamamıştır. Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda karşılıklı olarak ve kendi içinde polimorfizmin varlığı ve yine heterozigot ya da homozigot olması durumuna göre motilin düzeyi karşılaştırması yapılmıştır. Hem tüm çocuklar karşılaştırıldığında ($p=0.457$) hem de sadece kabızlığı olan vakalar kendi içinde karşılaştırıldığında ($p=0.088$) gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri:

- 1) Hasta sayısı:** Daha fazla olması arzu edilirdi, çünkü polimorfizm çalışması olması sebebi ile hasta ve kontrol grubu popülasyonunun sayısının artırılması ile motilin düzeyi ve genetik polimorfizm arasında anlamlılık düzeyi açısından tercih nedeni olabilirdi.
- 2) Hastaların antropometrik ölçümlerinin kesitsel değerlendirilmesi:** Hastaların izlemde kabızlık şikayetlerinin başlaması ile beslenme düzenlerinde değişiklik ve bu durumun hastanın antropometrik ölçümlerine yansımaları değerlendirilememiştir. Ancak bu çalışmamızın öncelikli konusu değildir.
- 3) Beslenme özelliklerinin bulunmaması:** Çalışmamızda hasta grubu altta yatabilecek hastalıklar açısından taranmıştır. Ancak fonksiyonel kabızlıkta anlamlı olan beslenme alışkanlıkları kayda alınamamıştır. Ancak bu da çalışmamın primer amacı içinde yer almamaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

- 1) Literatürdeki ilk çalışma olması:** Fonksiyonel konstipasyonu olan hastalarda motilin düzeyi ve motilin gen polimorfizmi ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması araştırmamızın en güçlü yönüdür.
- 2) Yaş aralığının geniş olması:** 2-17 yaş aralığında bir grubu içermesi nedeni ile kabızlık ile ilgili başlangıç yaşı, semptom süresi açısından geniş bir bilgiye ulaşılmıştır.

3) Motilin düzeyinin hasta popölasyonunda düřüklüğünün gösterilmesi:

Kabızlığı olan olgulara motilin agonistlerine yanıtın gösterildiğı çalışmaları mevcuttur. Çalışmamızda hasta grubunda motilin düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi literatürdeki bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. İleride bulunacak olan tedavi yöntemlerinde yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda kabızlığı olan olgulara motilin gen polimorfizmi ile serum motilin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kabızlığı olan hasta grubunda kontrol grubuna göre motilin düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Kabızlık şikayeti bulunan hastalarda motilin gen polimorfizmi ve motilin serum düzeyinin ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından fark yok iken hasta grubunda kız olguların çoğunlukta olduğu görülmüştür.
- 2) Kabızlık şikayetinin ortalama başlangıç yaşı 5,5 yaş olarak bulunmuştur.
- 3) Hasta grubunda vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, boy ve boy z skoru daha düşük bulunmuştur. Ancak boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksinde fark yoktur.
- 4) Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama olarak 37.6 aydır mevcuttur.
- 5) Ağrılı dışkılama kabızlığa en sık eşlik eden yakınmadır.
- 6) Serum motilin düzeyi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir.
- 7) Serum motilin düzeyi; cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermemektedir.
- 8) Hasta ve kontrol gruplarında rs2281820 (c.44 C>T) ve rs2281818 (c.66 C>T) polimorfizmlerinin varlığı ve dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunamadığı gözlenmiştir.
- 9) Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda karşılıklı olarak ve kendi içinde polimorfizmin varlığı ve yine heterozigot ya da homozigot olması durumuna göre motilin düzeyi karşılaştırması yapılmıştır. Her ne kadar rs2281820 (c.44 C>T) polimorfizmi, heterozigot hastalarda sayısal olarak daha sık görüldüyse de; hem tüm çocuklar karşılaştırıldığında hem de sadece kabızlığı olan vakalar kendi içinde karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-9.
2. Sonnenberg A, Koch T. Epidemiology of constipation in the United States. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1-8.
3. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment and long-term follow-up. *Gut* 1993;34:606-11.
4. Partin JC, Hamill SK, Fischel JE, Partin JS. Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics* 1992;89:107-9.
5. Sonnenberg A, Koch T. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11.
6. Benninga MA, Voskuil WP, Taminiau JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:448-464
7. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr* 2005;146:359-63.
8. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011;170:955–63.
9. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:35-47.
10. Svenningsson A, Lagerstedt K, Omrani MD, Nordenskjöld A. Absence of motilin gene mutations in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 2008;43:443-6.
11. Feighner SD, Tan CP, Mckee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999;284:2184–8.
12. Ter Beek WP, Muller ES, Van Den Berg M, Meijer MJ, Biemond I, Lamers CB. Motilin receptor expression in smooth muscle, myenteric plexus, and mucosa of human inflamed and noninflamed intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:612–9.
13. Annese V, Piepoli A, Andriulli A, Napolitano G, et al. Polymorphism of motilin gene in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:715-9.

14. Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:33-40.
15. Sökücü S. Çocuklarda Kabızlık, Enkopresis. 3. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı 1998. Konferans 3
16. Warshaw JB: Functional Constipation and Encopresis. In: Oski FA, Angelis CD, Feigen RD, Millan JA, eds. *Principles and Practice of Pediatrics*. 2nd ed. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994.p.1843-45
17. Di Lorenzo C, Hyman PE. Gastrointestinal motility in neonatal and pediatric practice. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:203-24.
18. Steffen R, Loening-Baocke V. Constipation and Encopresis. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Wyllie R, Hyams JS (eds):, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1999.p. 43-50.
19. Weaver LT, Stiner H. The bowel habit of young children. *Arc Dis Child* 1983;59:649-652.
20. Yağcı RV. Çocukluk çağında konstipasyon. XXXVIII. Türk Pediatri Kongresi. Özet kitabı 2002.p.203-8
21. Benninga MA, Voskuijl WP, Akkerhuis GW, Taminiu JA, et al. Colonic transit times and behaviour profiles in children with defecation disorders. *Arch Dis Child* 2004;89:13-16.
22. Di Lorenzo C. Pediatric Anorectal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:269-287.
23. Bacer SS, Liptak GS, Coletti RB, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:612-626.
24. Bianchi C, Cataldo F, et al. Bowel frequency in healthy children. *Acta Pediatr Scand* 1987; 78:682-684.
25. Corraziari E, Cucchiara S, Staiano A, et al. Gastrointestinal transit time, frequency of defecation, and anorectal manometry in healthy and constipated children. *J Pediatr* 1985; 106:379–382.
26. Read N, Timms J. Defecation and the pathophysiology of constipation. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 937–65.
27. Wyman J, Heaton K, Manning A, et al. Variability of colonic function in healthy subjects. *Gut* 1978;19:146–50.

28. Loening- Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology*. 1993; 105:1557-1564
29. Loening Baucke V. Constipation in children. *N Eng J Med*. 1998;339: 1155-1156
30. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
31. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, et al. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 273–5.
32. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130: 1519-26.
33. Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, Rajindrajith S. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: comparison between Rome II and Rome III criteria. *J Trop Pediatr* 2011; 57: 34-9
34. Loening-Baucke V. Modulation of abnormal defecation dynamics by biofeedback treatment in chronically constipated children with encopresis. *J Pediatrics* 1990;116: 214-222.
35. Memaşe A, Özkan T, Özeke T. Çocuklarda kronik konstipasyona yaklaşım, tedavi ve izlem. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 21-31.
36. Del Ciampo IR, Galvao LC, Del Ciampo LA , Fernandes MI. Prevalance of chronic constipation in children at a primary health care unit. *J Padiatr* 2005;78:497-502
37. Iacano G, Merolla R, D'amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: A population based prospective study. *Dig Liver Dis* 2005; 37:432-438
38. Uguralp S, Karaoglu L, Karaman A, ve ark. Frequency of enüresis, constipation and enüresis association with constipation in a group of school children aged 5- 9 years in Malatya,Turkey, *Turk J. Med Sci* 2003; 33:315-320
39. Lee WT, Ip KS, Chan JS, Lui NW, et al. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under- consumption of plant foods: a community-based study. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 170-5.
40. Golder JM, Erhardt JG, Scherbaum V, et al. Dietary intake and nutritional intake of women and preschool children in the Republic of the Maldives. *Public Health Nutr* 2001; 4: 773-80.

41. Youssef NN, Di Lorenzo C. Childhood constipation. Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 199-205.
42. Nowicki MJ, Bishop PR. Organic causes of constipation in infants and children. *Pediatr Ann* 1999; 28: 293-300.
43. Inan M, Aydiner CY, Tokuc B, et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 700-6.
44. Daher S, Tahan S, Solé D, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 339-42.
45. Holschneider A, Ure BM. Hirschsprung Disease. In: *Pediatric Surgery*. Birinci baskı. Aschcraft KW (ed) WB Saunders Co. Philadelphia 2000.p. 453-72.
46. Kiely EM, Pena A. Anorectal malformations. In: *Pediatric Surgery* 1998.p. 1425-48.
47. Drongowski R, Conan A. Dermatoglyphic patterns in children with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1995;40:1420-1422.
48. Loening Baucke V. Encopresis and soiling. *Pediatr Clin North Am* 1998;43:279-297.
49. Morais MB, Maffel HV. Constipation. *J Pediatr* 2000;76:147-156.
50. Emel Örün. Çölyak hastalığı. *Klinik Pediatri* 2005;4(2):63-66.
51. Burket R.C , Cox DJ, Tam AP, et al. Does stubbornness have a role in pediatric constipation? *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:106-111.
52. Polanco I, Prieto G. Chronic functional constipation. *Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;3: 8-10.
53. Nurko S. Advances in the management of pediatric constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2: 234-240.
54. Pashankar DS, Loening Baucke V, Bishop WP. Safety of Polyethylene Glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:661-664.
55. Amendola S, DeAngelis P, Dall'Oglio L, Di Abriola F, et al. Combined approach to functional constipation in children. *J Pediatr Surg* 2003;38:819-826.
56. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, et al. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J. Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1999;28:169-174.

57. Ip KS, Lee WTK, Chan JSH, Young BWY. A community based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J* 2005;11:431-6.
58. Guimaraes EV, Goulart EM, Penna FJ. Dietary fiber intake, stool frequency and colonic transit time in chronic functional constipation in children. *Braz J Med Biol Res* 2001;9:1147-53.
59. Plunkett A, Phillips CP, Beattie RM. Management of chronic functional constipation in childhood. *Paediatr Drugs* 2007;9:33-46.
60. Felt B, Wise CG, Olson A, Kochhar P, et al. Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:380-385.
61. Leung AK, Chan PY, Cho HY. Constipation in children. *Am Fam Physician* 1996; 54:611-618.
62. Weinberg G, Baley SI. Anorectal continence and management of constipation in children. In: *Pediatric Surgery*. Birinci baskı. Aschcroft KW ed: WB Saunders Co, Philadelphia 2000.p.502-10
63. Arce DA, Ermocilla CA, Costa H. Evaluation of constipation. *Am Fam Physician* 2002;65:2283-90.
64. Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J. Guideline development group. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340: c2585.
65. Reuchlin-Vroklage LM, Bierma-Zeinstra S, Benninga MA, Berger MY. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:671-8.
66. Culbert TP, Banez GA. Integrative approaches to childhood constipation and encopresis. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 927-47.
67. Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003; 125: 357-63.
68. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:256–68.

69. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405–7.
70. Elawad MA, Sullivan PB. Management of constipation in children with disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:829-32.
71. Youssef NN, Di Lorenzo C. Childhood constipation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:199-205
72. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PEG + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulase as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 65-70.
73. Nurko S, Garcia Aranda JA., Guerrero VY., Worona L.B. Treatment of intractable constipation in children: experience with cicapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22: 38- 44.
74. Borowitz SM, Cox DJ, Tam A, et al. Precipitant of constipation during early childhood. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 213-8.
75. Martino AM, Pesce F, Rosati U. The effects of lactitol in the treatment of intestinal stasis in childhood. *Minerva Pediatr* 1992; 44: 319-23.
76. Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 1977; 4: 540-3.
77. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 625-33.
78. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijns W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-4.
79. Di Lorenzo C. Approach to the child with constipation and encopresis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel, eds. *Rudolph's Pediatrics*, 21. Edition. USA:Mc Graw-Hill Company 2002.p.1368-71
80. Di Lorenzo C, Hyman PE. Gastrointestinal motility in neonatal and pediatric practice. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:203-24

81. Weaver LT, Steiner H. The bowel habit of young children. *Arch Dis Child* 1984;59:649-52.
82. Morais M.B., Vitolo M.R., Aquirre A.N.C., et al: Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:132-135.
83. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics* 1995;96: 985-988.
84. Young RJ, Beerman LE., Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998;21:156-61.
85. Smet BD, Mitselos A, Depoortere I. Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther* 2009;123:207-23.
86. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G. Motilin receptors of the rabbit colon. *Peptides* 1991;12:89-94.
87. Hirabayashi T, Morikawa Y, Matsufuji H, Hoshino K, et al. Stimulatory action of mitemincin (GM-611), an acid-resistant non-peptide motilin receptor agonist, on colonic motor activity and defecation: spontaneous and mitemincin-induced giant migrating contractions during defecation in dogs. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1085-91.
88. Van Assche G, Depoortere I, Thijs T, Missiaen L, et al. Contractile effects and intracellular Ca²⁺ signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:27-35.
89. Chieppa DM, Mansi G, Rinaldi R, Serio M, et al. Effects of erythromycin on human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. *Eur J Clin Invest* 2000;30:66-71.
90. Penning C, Delemarre JB, Bemelman WA, Biemond I, et al. Proximal and distal gut hormone secretion in slow transit constipation. *Eur J Clin Invest* 2000;30:709-14.
91. Aydın S, Dönder E, Akın OK, Sahpaz F, et al. Fat-free milk as a therapeutic approach for constipation and the effect on serum motilin and ghrelin levels. *J Nutr* 2010;26:981-5.

92. Venkatasubramani N, Rudolph CD, Sood MR. Erythromycin lacks colon prokinetic effect in children with functional gastrointestinal disorders: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:38-42.
93. Sharma SS, Bhargava N, Mathur SC. Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1995;40:2446-9.
94. Bradette M, Riberdy M, Raymond M, Poitras P, et al. Effect of motilin on the contractile activity of the human colon. *J Gastroenterol Motil* 1991;3:174.
95. Jameson JS, Rogers J, Misiewicz JJ, et al. Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:589-95.
96. Ueberschaer B, Ewe K, Alles U, Schmidtman I. Effect of 4×250 mg erythromycin on human gastrointestinal transit. *Z Gastroenterol* 1995;33:340-4.
97. Bassotti G, Chiarioni G, Vantini I, Morelli A, et al. Effect of different doses of erythromycin on colonic motility in patients with slow transit constipation. *Z Gastroenterol* 1998;36:209-13.
98. Delvaux M, Fioramonti J, Staumont G, Bueno L, et al. Lack of effect of erythromycin on colonic muscle in man. *J Gastrointestin Motil* 1991;3:179.
99. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990;300:439-40.
100. Clayden GS, Keshtgar AS, Carcani-Rathwell I, Abhyankar A. The management of chronic constipation and related faecal incontinence in childhood. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2005;90:ep58-ep67.
101. Voskuil WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiau J, et al. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. *J Pediatr* 2004;145: 213.
102. Kajiwara M, Inoue K, Usui A, Kurihara M, et al. The micturition habits and prevalence of day time urinary incontinence in Japanese Primary school children. *J Urol* 2004;171: 403-407.
103. Akyıldız N, Urgancı N., Nuhoğlu A. Kronik konstipasyonlu olgularımızın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:66-69

104. Kocaay P. 0-6 yaş arası çocuklarda dışkılama alışkanlıkları, kabızlık sıklığı ve fonksiyonel kabızlıkta etkili olan faktörler. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008.
105. Doğan Y, Erkan T, Ergül Y, Çokuğraş FÇ, et al. Kabızlık yakınması olan olguların retrospektif dökümü. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 23-27.
106. Kasırga E, Akil İ, Yılmaz D, Karakaş F, et al. Çocukluk dönemi fonksiyonel kronik konstipasyonunda beslenmenin önemi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004; 13: 227-231.
107. Roma Giannikou E, Adamidis D, Gianniou M, Nikolara R. Epidemiology of chronic constipation in Greek children. Hell J Gastroenterol 1999;12: 58-62.
108. Agnarsson U, Warde C, McCarthy G, Evans N. Perianal appearances associated with constipation. Arch Dis Child 1990; 65: 1231- 1234
109. Chao HC, Chen SY, Chen CC, Chang KW, et al. The impact of constipation on growth in children. Pediatr Res 2008; 64(3): 308-11.
110. Mısra S, Lee A, Gensel K. Chronic constipation in overweight children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;(30)2: 81-4
111. Basak N.A, Nafiye U, Asiye N: Kronik Konstipasyonlu Olgularımızın Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri 2005;14:66-69
112. Staiano A, Andreotti MR, Greco L, Basile P, et al. Long-Term Follow up of children with chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci 1994;39:561-564

Sayın anne/ baba,

Konstipasyon (kabızlık) toplumda oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Sıklığı her 100 çocukta ortalama 3'dür. Konstipasyon organik (altta yatan başka bir hastalığa bağlı) ya da işlevsel nedenlidir. Çocuklarda konstipasyon çok büyük bir oranda işlevseldir. Yapılan çalışmalarda diyetteki lif ve sıvı oranı, fiziksel aktivite, stres, seyahat gibi gündelik yaşam koşullarının etkisi ile çocuklarda barsak hareketlerinin değişebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında motilin, ghrelin, kolesistokinin gibi bazı hormonların düzeylerinin değişmesi kabızlığa yol açabilmektedir. Bu verilerden yola çıkılarak bu çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda motilin düzeyini etkileyebilecek bir faktör olan "motilin gen polimorfizmini"nin motilin düzeyleri ve kabızlık ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Bu amaçla, kabızlık yakınmasıyla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınacaktır. Çocuğunuzun da bu araştırmaya kabızlık şikayeti bulunan hasta olarak katılmasını öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılımı birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzda bu genin yapısını ve çalışma düzeyini öğrenmiş olacaksınız. Bu da çocuğunuzun tedavi yanıtını öngörmeyi sağlayabilecektir. İkincisi, uzun vadede yeni tedavilerin geliştirilmesi yolunu açabilecek bir ön çalışmanın içinde yer almış olacaksınız.

Bu çalışmada, çocuğunuzdan ilk başvuru sırasında alınacak olan tam kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik tetkiklerine (açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, çölyak antikorları) ek olarak 4 mL kan örneği alınacaktır. Kan alınması sabah aç karnına yapılacaktır. Çalışmaya katılım tek kontrole sınırlıdır ve çocuğunuz hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edecektir, çalışma için tekrar çağırılmayacaktır.

Sizinle birlikte yaklaşık 100 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında

bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (veli/vasi)

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı:

Telefon:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:/...../.....

Sayın anne/ baba,

Konstipasyon (kabızlık) toplumda oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Sıklığı her 100 çocukta ortalama 3'dür. Konstipasyon organik (altta yatan başka bir hastalığa bağlı) ya da işlevsel nedenlidir. Çocuklarda konstipasyon çok büyük bir oranda işlevseldir. Yapılan çalışmalarda diyetteki lif ve sıvı oranı, fiziksel aktivite, stres, seyahat gibi gündelik yaşam koşullarının etkisi ile çocuklarda barsak hareketlerinin değişebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında motilin, ghrelin, kolesistokinin gibi bazı hormonların düzeylerinin değişmesi kabızlığa yol açabilmektedir. Bu verilerden yola çıkılarak bu çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda motilin düzeyini etkileyebilecek bir faktör olan "motilin gen polimorfizmini"nin motilin düzeyleri ve kabızlık ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Bu amaçla, kabızlık yakınmasıyla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınacak ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılacaktır. Çocuğunuzun da bu araştırmaya kontrol grubu olarak katılmasını öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Bu çalışmaya sağlıklı çocuk olarak katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzdaki bu hormon düzeylerini öğrenmiş olacaksınız. İkincisi, hasta çocukların kan düzeylerinin düşük olup olmadığını anlamamız için sizinki gibi sağlıklı çocukların kan düzeyleri ile karşılaştırılması gereklidir. Üçüncüsü, uzun vadede yeni tedavilerin geliştirilmesi yolunu açabilecek bir ön çalışmanın içinde yer almış olacaksınız.

Bu çalışmada, hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit taraması vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuğunuzdan bu kanlara ek olarak 4 mL kan alınacaktır. Kan alınması sabah aç karnına yapılacak, diğer istenen tetkikler için kan alınırken bu kanlar da alınacaktır. Çalışmaya katılım bununla sınırlıdır ve çocuğunuz çalışma için tekrar çağırılmayacaktır.

Sizinle birlikte yaklaşık 100 sağlıklı çocuğun çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da

gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (veli/vasi)

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı:

Telefon:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:/...../.....