

Postinfeksiyöz İrritabl Barsak Sendromu

Berna BAYRAKÇI, A. Ömer ÖZÜTEMİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

İrritabl barsak sendromu (İBS) abdominal ağrı, barsak alışkanlığında değişikliklerle seyreden ve strüktürel değişiklik saptanmayan klinik bir tablodur. İBS'nin akut infeksiyöz gastroenterit sonrası gelişebileceği gösterilmiştir ve postinfeksiyöz İBS (Pİ-İBS) olarak adlandırılmaktadır. Bakteriyel, viral veya paraziter akut gastroenterit epizotları sonrasında Pİ-İBS vakaları bildirilmiştir. Pİ-İBS'de diyare predominant form daha yaygın olarak görülmektedir.

TANIM VE PREVELANS

Akut gastroenterit ateş, kusma, akut diyare, pozitif gaita kültürünün 2 veya daha fazlasının olması olarak tanımlanır. Bunun sonrasında Roma kriterlerine göre belirlenen İBS gelişmesi Pİ-İBS terimiyle ifade edilir (1). Tipik olarak akut infeksiyonun semptomlarından kusma ve ateş düzelirken abdominal rahatsızlık, şişkinlik ve diyare yakınmaları devam eder.

İBS hastalarının %6-17'sinin semptomların enfeksiyon sonrasında başladığı düşünülmektedir. Akut bakteriyel infeksiyonlardan sonra %4-32 oranında İBS geliştiği bildirilmiştir (2).

Campylobacter, Salmonella, *Escherichia coli* ve Shigella'ya bağlı infeksiyonlar sonrasında Pİ-İBS vakaları rapor edilmiştir (3-5). Sekiz çalışmanın sistemik derlemesinde bakteriyel gastroenterit öyküsü olanlarda %10, olmayanlarda %1 oranında İBS geliştiği gösterilmiştir (6). Thabane ve ark. 1966-2007 yılları arasında yayınlanan Pİ-İBS çalışmalarının meta-analizinde infeksiyon sonrasında İBS gelişme oranını %10 bulmuşlardır.

İnfeksiyon sonrası İBS gelişme riskinde 6 kat artış olduğu görülmüştür (7). İspanya'da yapılan yeni bir çalışmada ise Ruy Gomez ve ark. bakteriyel gastroenterit sonrası İBS gelişme oranını %18 (1105/5894) olarak bildirmişlerdir (8).

Üç çalışma spesifik olarak turist diyaresi sonrası gelişen İBS vakalarını incelemiştir. Ilnycky ve ark. Kanada ve Amerika'dan gelişmekte olan ülkelere yolculuk eden 109 sağlıklı kişiyi değerlendirmiştir. Bunların %44'ünde turist diyaresi olmuş ve sadece %4.2'sinde (2/48) İBS gelişmiştir. Turist diyaresi olmayanlarda ise %1.6 (1/61) oranında İBS izlenmiştir (9). Okhusyen ve ark. Meksika'ya giden 97 Amerikalı öğrenciyi değerlendirmiştir ve %10 oranında turist diyaresi saptamıştır. Ancak hiçbir İBS tanı kriterlerini karşılamamıştır. Bu iki çalışma turist diyaresi sonrası İBS gelişiminin diğer bakteriyel gastroenteritlerden sonra gelişen İBS'ye göre daha düşük sıklıkta olduğunu göstermiştir (10). Bu batı ülkelerindeki salgınların daha çok Campylobacter, Salmonella, Shigella türlerinden, turist diyaresinin ise genellikle *E. coli*den kaynaklanmasından dolayı olabilir. Yani daha virülen patojenlerle olan enfeksiyonlardan sonra daha çok Pİ-İBS gelişiyor olabilir. Geniş çaplı olan daha yeni bir çalışmada ise turist diyaresi sonrası İBS oranı %14, sağlıklılarda İBS gelişimi oranı ise %2.4 olarak bulunmuştur (11).

Viral gastroenteritler bakteriyel infeksiyonlara göre tipik olarak daha kısa sürelidir ve rezidüel zararlanma daha azdır. Bu nedenle viral gastroenterit sonrası daha az postinfeksiyöz

Tablo 1. Akut Gastroenterit Tanımı (aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması)

1. Ateş
2. Kusma
3. Akut diyare
4. Gaita kültüründe üreme

İBS gelişeceği düşünülebilir. Ancak Marshall ve ark. yaptığı bir çalışmada viral gastroenterit salgını sonrası %23.6 (18/107) oranında İBS geliştiğini göstermişlerdir (12). *Giardia lamblia* infeksiyonu sonrası %6.5-10, trichinella infeksiyonu sonrasında %13.9 oranında İBS geliştiğini gösterilmiştir (13-15).

RİSK FAKTÖRLERİ

Thabane ve ark. yaptığı metaanalizde Pİ-İBS için risk faktörleri genç yaş, uzun süren ateş, anksiyete ve depresyon olarak saptanmıştır (7). Kuvvetli bir yağış sonrası içme suları kontamine olan 2069 kişi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Patojen olarak *E. coli* O157:H7 ve *Campylobacter jejuni* tespit edilmiştir. 904 gastroenterit vakası bildirilmiş ve bu kişilerin %28'inde İBS geliştiği görülmüştür. Gastroenterit geçirmeyenlerde ise %10 oranında İBS gelişmiştir. Diyare predominant semptom olarak saptanmıştır. Bağımsız risk faktörleri ise genç yaşta olmak, kadın cinsiyet, infeksiyon esnasında karında krampların, kilo kaybının, kanlı ve uzamış diyarenin olmasıdır (16). Ayrıca Pİ-İBS gastroenterit tablosu 3 haftadan uzun sürenlerde 1 haftadan kısa sürenlere göre 11 kat fazla görülmüştür (17).

Ruigomez ve ark. Pİ-İBS için risk faktörlerini depresyon, anksiyete, stres, uyku bozukluğu, önceden gastrointestinal morbidite varlığı ve uzamış antibiyotik kullanımı olarak bildirmişlerdir (8).

Psikolojik hastalık varlığı postinfeksiyöz İBS riskini arttırmaktadır (18). Ancak anksiyete ve depresyonun postinfeksiyöz İBS'de, postinfeksiyöz olmayan İBS'ye göre daha az görüldüğü de rapor edilmiştir (sırasıyla %26, %54) (17, 19).

Kadınlarda 2-3 kat artmış risk sözkonusudur. Muhtemelen psikolojik faktörlere bağlıdır (18-20). 60 yaşından büyük olmak ise koruyucu bir faktördür. Bunun nedeni yaşlılarda rektal mukozada daha az immünoisit olması olabilir (20).

Campylobacter veya *Shigella* türleri *Salmonella* ile karşılaştırıldığında daha fazla mukozal zararlanmaya ve daha uzun süreli hastalığa yol açar. Bu da Pİ-İBS riskini arttırabilir. *Campylobacter* infeksiyonundan sonra %4.2 (5/119), *Salmonella* infeksiyonundan sonra %2.6 (1/38) postinfeksiyöz İBS geliştiği gösterilmiştir (21). Ancak bu konu henüz tartışmalıdır. *Campylobacter* türleri içinde "elongating toxin" mevcut ise persistan barsak disfonksiyonu gelişimi için relatif risk 13 kat artmaktadır (22).

Daha şiddetli akut hastalık persistan barsak semptomlarıyla ilişkilidir. Hastalığın şiddeti organizma tarafından tutulan mukozanın derecesini yansıtır olabilir (23). Ciddi infeksiyonlarda mukozal sinirlerdeki hasar irritabiliteye yol açıyor olabilir (24).

PATOGENEZ

Daha önce geçirilmiş enterik infeksiyonlar sonrası oluşan mast hücre aktivasyonu barsak hipersensitivitesinde rol oynamaktadır. İlk olarak inflamatuvar barsak hastalığı olup remisyonunda olan hastalarda İBS benzeri semptomlar gelişmesi, ikincil olarak infeksiyöz gastroenteritin akut epizodu sonrasında İBS semptomlarının gelişmesi, üçüncül olarak da İBS'lu hastaların kolonik, intestinal mukozasında ve jejunum muskularis eksternasında, duodenumda mast hücreleri, T lenfositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin sayıca artmış olarak bulunması bu hipotezi desteklemektedir (25).

Başlangıçta inflamatuvar yanıtta CD3 lenfositler, CD8 intraepitelyel lenfositler ve calprotectin pozitif makrofajlar artmaktadır. Çoğu hastada bu değişiklikler hızlıca azalır, normal döner. Persistan semptomları olan hastaların bir kısmında ise bu azalma, normale dönme olmamaktadır (2).

Sitokin profilleri postinfeksiyöz İBS'de inflamasyonun rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Postinfeksiyöz İBS gelişen hastalarda proinflamatuvar sitokin IL-1, 'nın ekspresyonunun arttığı ve bunun infeksiyon sonrasında da sürdüğü gösterilmiştir. Artmış IL-1, düzeyi akut infeksiyöz enterit sonrasında

Tablo 2. Postinfeksiyöz İrritabil Barsak Sendromu Gelişmesinde Sorumlu Tutulan Patojenler

1. Bakteriler (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*)
2. Virüsler (norovirüs)
3. Parazitler (*Giardia lamblia*, *trichinella*)

görülen inflamatuvar cevabın inefektif downregülasyonu fikrini desteklemektedir (3, 4).

Artmış inflamatuvar hücreler ve sitokinler ince barsak permeabilitesini arttırabilir. Pİ-İBS'de artmış intestinal permeabilite gösterilmiştir (2, 26). Artmış intestinal permeabilite bakteriyel veya diğer luminal ajanların nöromusküler bölgeye maruziyetini arttırabilir. Bu da visseral sensitivitede değişime ve enterik dismotiliteye neden olabilir (27).

Akut Campylobacter enteriti sonrasında artmış enterokromafin hücreler, intraepitelyal lenfositler ve barsak permeabilitesi gösterilmiştir. Bir çalışmada bu değişikliklerin 1 yıldan daha fazla sürede hala devam ettiği rapor edilmiştir. Bu muhtemelen mukozal zararlanma ve inflamasyonun bir sonucudur (2). Pİ-İBS'si olan hastalara prednisolon verilmiş enteroendokrin hücrelerde azalma veya semptomlarda düzelleme izlenmemiştir (28). Bir çalışmada artmış enterokromafin hücre sayısı ve depresyonun postinfeksiyöz İBS gelişimi için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (29). Enterokromafin hücrelerden salınan serotonin gastrointestinal motiliteyi, enterosit sekresyonunu ve visseral duyarlılığı etkileyebilir. Postinfeksiyöz İBS'si olan hastalar sağlıklı kontroller ve infeksiyon başlangıçlı olmayan konstipasyon predominant İBS'li hastalarla karşılaştırıldığında artmış postprandial plazma serotonin düzeyleri saptanmıştır (30).

Pİ-İBS'nin patogenezi özetlenecek olursa geçici infeksiyöz gastroenterit, artmış mukozal permeabiliteyle birlikte hafif derecede sürekli inflamatuvar cevaba (T hücreler, mast hücreleri) ve enterokromafin hücre hiperplazisine yol açar. İnflamatuvar hücreler mediatörler (örn, histamin, proteaz ve sitokinler), enterokromafin hücreler ise serotonin salıverir. Bu mediatörler ile serotonin enterik sinir sistemini ve düz kas aktivitesini etkileyerek intestinal motor disfonksiyona neden olur. Bu mediatörler afferent uyarı zannedilerek visseral sensitiviteyi arttırlar (31).

Son zamanlarda ratlarla yapılan bir çalışmada şiddetli enfeksiyonlarda immatür veya zayıflamış immün sistemde kolonik sirküler düz kas hücresinde eksitasyon-kontraksiyonda görevli anahtar hücre sinyal proteinlerinin transkripsiyon oranının değiştiği ve bunun sonucunda kontraktilitenin arttığı, kolonik transit zamanının hızlandığı ve defekasyon sayısının arttığı gösterilmiştir (32).

İBS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sık anti flagelin antikoru bulunmuştur. Üstelik bu antikolar Pİ-İBS'de spe-

Tablo 3. Postinfeksiyöz İritabl Barsak Sendromu Gelişimi için Risk Faktörleri

1. Genç yaş
2. Kadın cinsiyet
3. Önceden gastrointestinal morbidite varlığı
4. Akut gastroenterit tablosunun ağır olması (kilo kaybı, kanın ağrısı, kanlı diyare, ateş)
5. Akut gastroenterit tablosunun uzun sürmesi
6. Psikolojik faktörler (Anksiyete, depresyon, stress, uyku bozukluğu)

sifik olmayan İBS'ye göre daha siktir. Crohn hastalığında da antinflagelin antikolar mevcuttur ve İBS'ye göre daha yüksek konsantrasyondadır. Bu sonuçlar bize İBS'de luminal bakteriyel antijenlere karşı spesifik antikoların varlığıyla karakterize sistemik immün bir cevabın varlığını göstermektedir. (33, 34). Bunun üzerine İBS'nin inflamatuvar bir hastalık olduğu düşüncesi ortaya konmuştur. Pİ-İBS'nin Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklara hassasiyet oluşturup oluşturmadığı henüz araştırılmaktadır (35).

AYIRICI TANI

Akut infeksiyon sonrası persistan veya yeni barsak semptomları oluştuğunda aşağıdaki nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır:

- Safra asit malabsorbsiyonu gelişmiş olabilir. Hastalarda büyük volümlü dışkılama ve nokturnal defekasyon görülür. Kolestimamin ile tedavi edilebilir (36-37).

- Enterik infeksiyon sonrası disakkaridaz aktivitesi azalarak diyetdeki şekere karşı malabsorbsiyon gelişebilir (38). Bu mekanizma çocuklarda daha sık görülür.

- Bazı hastalarda önceden var olan ancak ortaya çıkmamış, gizli inflamatuvar barsak hastalığı olabilir veya infeksiyonu takiben inflamatuvar barsak hastalığı gelişmiş olabilir.

- Hastaların antibiyotik ile tedavi edilmesi kolonik florayı değiştirerek diyare gelişimine neden olabilir.

TEDAVİ

Pİ-İBS tedavisi genel İBS tedavisi ile aynıdır. Asıl olarak hastalığın oluşumu engellenmeye çalışılmalıdır. Gelişmekte olan ülkelere giden kişilere profilaktik antibiyotik verilmesi Pİ-İBS gelişim riskini azaltabilir (39, 40)

PROGNOZ

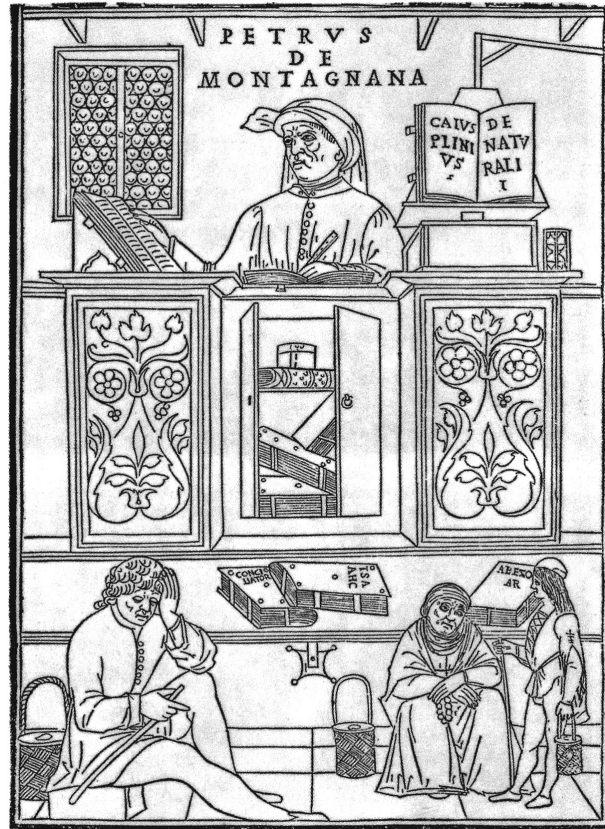
Semptomları akut başlayan İBS'li hastalarda sinsi başlayan hastalara göre daha fazla remisyon oranı görülmüştür (41). Neal ve ark. yaptığı 6 yıllık prospektif bir analizde Pİ-İBS'li hastalarda infeksiyöz başlangıcı olmayan İBS'lilere göre biraz daha yüksek iyileşme oranları bulunmuştur (sırasıyla %43, %31) (42). McKendrick Pİ-İBS hastalarının %80'inde 5 yıl

sonra semptomların hala devam ettiğini göstermiştir (43). Thabane meta-analizinde infeksiyondan 3 ay sonra İBS gelişimi için oranın (POR) 7.58, 12 ay sonra 6.37, 24-36 ay sonra 3.85 kat arttığını bulmuştur (7). Jung ve ark. hem Pİ-İBS hem de nonspesifik İBS hastalarının 5 yıl sonra %50 oranında düzeldiğini göstermişlerdir (44). Pİ-İBS'nin prognozu hakkında elimizdeki bilgiler azdır. Ancak nonspesifik İBS'den daha iyi prognozunun olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1578-83.
2. Spiller RC, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:13-7.
3. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-11.
4. Gwee KA, Collins SM, Read NW. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1B in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:523-6.
5. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004;53:1096-101.
6. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Post-infectious irritable bowel syndrome: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9.
7. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
8. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Panés J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: Influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:465-9.
9. Ilnyckij A, Balachandra B, Elliott L et al. Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:596-9.
10. Okhuysen PC, Jiang SD, Carlin L et al. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1774-8.
11. Stermer E, Lubezky A, Potasman I, et al. Is traveler's diarrhea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? *Clin Infect Dis* 2006;43:898-901.
12. Marshall JK, Thabane M, Borgeonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:457-60.
13. Grazioli B, Matera G, Laratta C, et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006;12:1941-4.
14. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in *Giardia*-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT₃-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:977-82.
15. Soyuturk M, Akpınar H, Gurler O, et al. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1064-9. Epub 2007 Feb 21.
16. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131:445-50.
17. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: Postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314:779-82.
18. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003;125:1651-9.
19. Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6.
20. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1011-5.
21. Borgeonkar MR, Ford DC, Marshall JK, et al. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci* 2006;51:1026-32.
22. Thornley JP, Jenkins D, Neal K, et al. Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Infect Dis* 2001;184:606-9.
23. Everest PH, Goossens H, Butzler JP, et al. Differentiated Caco-2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *E coli*. *J Med Microbiol* 1992; 37:319-25.
24. Swain MG, Blennerhasset PA, Collins SM. Impaired sympathetic nerve function in the inflamed rat intestine. *Gastroenterology* 1991;100:675-82.
25. Barbara G, Giorgio R, Stanghellini V, et al. New pathophysiological mechanism in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):1-9.
26. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1317-22.
27. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis* 2008;46:594-9.
28. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84.

29. DuPont HL, Ericsson CD, Johnson PC, et al. Prevention of travelers' diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate. JAMA 1987;257:1347-50.
30. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:349-57.
31. Barbara G, Cremon C, Pallotti F, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48 Suppl 2:S95-7.
32. Choudhury BK, Shi XZ, Sarna SK. Gene plasticity in colonic circular smooth muscle cells underlies motility dysfunction in a model of postinfective IBS. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296:632-42.
33. Cremon C, Pallotti F, Bacchilega M, et al. Anti-flagellin antibodies suggest infective participation in irritable bowel syndrome pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2:735-40.
34. Schoepfer AM, Schaffer T, Seibold-Schmid B, et al. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients. Neurogastroenterol Motil 2008;20:1110-8. Epub 2008 Aug 6.
35. De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? Curr Gastroenterol Rep 2008;10:385-90.
36. Niaz Sk, Sandrasegaran K, Renny FH, Jones BJ. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption. J R Coll Physicians Lond 1997;31:53-6.
37. Sinha L, Liston R, Testa HJ, Moriarty KJ. Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:839-44.
38. Muldoon C, Maguire P, Gleeson F. Onset of sucrase-isomaltase deficiency in late adulthood. Am J Gastroenterol 1999;94:2298-9.
39. DuPont HL, Ericsson CD, Johnson PC, et al. Prevention of travelers' diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate. JAMA 1987;257:1347-50.
40. Johnson PC, Ericsson CD, Morgan DR, et al. Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of travelers' diarrhea with norfloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:671-4.
41. Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. Lancet 1987;1:963-5.
42. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. Gut 2002;51:410-3.
43. McKendrick MW. Post Salmonella irritable bowel syndrome-5-year review. J Infect 1996;32:170-1.
44. Jung IS, Kim HS, Park H, Lee SI. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: A five-year follow-up study. J Clin Gastroenterol. 2009;43:534-40.



ÜNİVERSİTELERİN YÜKSELİŞİ

Arap tıbbının öğretmenlerinden Petrus de Mantagnana, Gentile Bellini tarafından İbn-i Sina, İbn-i Zabr, Pliny, Abanolu Peter ve Isaac Judaeus'un eserleriyle çevrili çalışma odasında çizilmiştir. National Library of Medicine, Bethesda