

İrritabl Barsak Sendromu ve Genetik

Ahmed Ramiz BAYKAN, Elmas KASAP, Emre GERÇEKER, Hakan YÜCEYAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa

İBS'İN ÖNEMİ

İrritabl Barsak Sendromu (İBS), klinik anlamda organik bir patoloji olmaksızın; barsak alışkanlıklarında değişiklik (kabızlık/ishal), karın ağrısı, dispeptik yakınmalar (gaz, şişkinlik, geğirti) gibi üst ve alt gastrointestinal semptomlar ile karakterize olan bir hastalıktır. İBS'nin ABD'deki prevalansının %10-20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu oran tanımlanan kriterlerdeki farklılığa bağlı değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada toplam 1766 kişi İBS yönünden taranmış olup tüm hastaların %6.3'ünde İBS saptanmıştır (2). Ege üniversitesi Namık Kemal Mentesh Gastroenteroloji Kliniği'nde 2006 yılında toplam 20 ilden 3214 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise ülkemizde fonksiyonel barsak hastalığı %22.4, İBS prevalansı ise %2.4 bulunmuştur (3).

Hastalığın etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır. Evvelce infeksiyonlar suçlanmış fakat ispatlanamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gastrointestinal hormonların rolü ve genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Anormal motilite, visseral hipersensitivite, düşük çaplı bir inflamasyon, stress, genetik gibi birçok neden ve mekanizmanın hastalığın patogenezinde rol aldığı varsayılmıştır (4).

En çok sigmoid ve sol kolon olmak üzere lokalizasyonu, sıklığı, şiddeti hastadan hastaya farklılık gösteren karın ağrısı ve dışkılama değişiklikleri en sık başvuru şikâyetleridir. Biyolojik bir hastalık olarak tanımlanmamasından dolayı semptomlara

dayalı kriterler 1978'de Manning tarafından tanımlanmaya başlanmıştır (Tablo 1) (5). Sonrasında 1992 yılında Roma'da uluslararası bir çalışma grubu tarafından Roma Kriterleri adıyla bir uzlaşma raporu yayınlanmış, 2006 yılında kriterler revize edilmiştir. İBS tanısı mevcut organik patolojiler dışlanması ve kriterlere uygun hasta özgeçmişini ile konulmaktadır (Tablo 2) (6).

Tablo 1. Manning kriterleri

- Abdominal ağrı- defekasyonla hafifleyen
- Sulu gaita ile ilişkili ağrı
- Gaita sıklığında artma ile ilişkili gaita
- Abdominal distansiyon
- Rektumdan mukus pasajı
- Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

Tablo 2. Roma 3 kriterleri

Hasta son üç ayda her ayın en az 3 günü karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi yaşıyor olması yanında aşağıdakilerden en az 2 veya daha fazlasına sahip olmalıdır.

- Ağrıların dışkılama ile geçmesi
- Ağrıların başlamasının dışkılama sıklığında değişikliklere rastlaması
- Ağrıların başlamasının dışkı şeklinde veya görünümünde değişikliklere rastlaması

İBS'de GENETİĞİN ROLÜ

Genetik faktörlerin uygun çevresel koşullarda hastalığın ortaya çıkmasında ve şiddetinde önem arzettiği düşünülmektedir.

İkiz Çalışmaları

İkizler üzerinde yapılmış çalışmalar şüphesiz İBS'de genetiğin rolünü gösteren en önemli çalışmalardır. Morris Yates tarafından 1998'de 343 ikiz üzerinde yapılan çalışma; monozigotik ikizlerde İBS konkordansının dizigotiklere oranla yüksek olduğunu gösterdi (sırası ile %33.3 ve %13.3) (7). Levy ve arkadaşları; 2001 yılında 6060 ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada İBS sıklığının monozigot ikizlerde dizigot ikizlere oranla iki kat daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (%17.2 ve %8.4) (8). 2006 yılında Norveç'te yapılan çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır (9).

IL-10

IL-10 anti-inflamatuvar bir sitokindir. IL-10 gen polimorfizmi (-1082G/G) IL-10 yapımında artış ile sonuçlanır. Gonsalkorale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBS hastalarında G/G polimorfizmi kontrol grubuna göre daha az olarak izlenmiştir (10). Bu yönde toplam 273 kişide yapılmış diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (11).

Serotonin

Serotonin, serotonin transpoter tarafından reuptake edilir. Serotonin reuptake geni 17. kromozomda yer alır. 5-hydroxytryptamine transporter geninde polimorfizm, tekrar eden promoter bölgede eklenme veya silinme şeklinde varyasyon gösterir. Serotonin transpoter sayısında artma ve serotonin reuptakinin artması çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Pata ve arkadaşlarının 54 İBS'li ve 107 sağlıklı bireyde yapmış olduğu çalışmada 5-hidroksitriptamin (5-HT) 2A reseptör genindeki polimorfizm hastalığın şiddeti ile alakalı olarak saptanmıştır (12). Kore'de yapılan 190 İBS'li, 437 sağlıklı bireyi içeren diğer bir çalışmada da mevcut gen polimorfizmi özellikle diyare baskın İBS'li olgularla ilişkili saptanmıştır (13).

Alfa-2 Adrenerjik Reseptör

Alfa-2 adrenerjik reseptör ve 5-HTTLPR ile ilgili 274 İBS'li ve 120 kontrol hastası ile yapılan bir çalışmada konstipasyon baskın İBS hastaları ile alfa 2C-adrenerjik reseptör ($\alpha 2C$ Del 322-325) gen delesyonu arasında kuvvetli bir ilişki saptandı. Bu varyasyon ile, in vitro olarak reseptör agonist etkinliğinde

azalma gözlemlendi (14). $\alpha 2A$ -1291 C>G genotipi ile İBS-K arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. $\alpha 2A$ ve $\alpha 2C$ ile yapılan diğer çalışmalarda İBS-K ile ilişkileri gösterilemedi (15).

Catechol-O-methyltransferase (COMT)

S-adenozil methioninden katekolaminlere metil grubu taşımakla görevli bir enzimdir. Katekolaminler ağrının algılanmasında, kognitif fonksiyonlarda ve insan duygu durumunu belirlemede önemli görevler üstlenmektedir. Dolayısı ile COMT enzim aktivitesi önem göstermektedir. Valine158Methionine (Val158Met) alleli COMT geni içinde identifiye edilmiş olup, bu allele sahip olmayan bireylerle kıyaslandığında enzim aktivitesinde 3-4 kata varan azalmalar tespit edilmiştir (16). 70 İBS'li hastayı içeren diğer bir çalışmada da Val158Met alleli ile İBS arasında ilişki saptanmıştır (17). Ayrıca mevcut gendeki polimorfizmin dispepsi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (18).

Mitokondrial Genom

Beyin, kas ve dokuda enerji üretiminden sorumludur ve anne tarafından kalıtılır. İBS'de kadın olgularda sık rastlanmaktadır. Bundan ötürü ile mitokondrial genom araştırılmış, fakat gerek kolon transit zamanında, gerekse motor ve ağrı algılamada fonksiyonlarında anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır (19).

SCN5

Gastrointestinal sistem (GİS)'te kaja ve düz kas hücrelerinde Na iyon kanalı ekspresyonunda rol oynamaktadır ve İBS patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen genlerden biridir. 49 orta ve ağır karın ağrısı olan İBS'li olgulardan bir hastada missense mutasyon saptanmış, sodyum akımının ve hücre fonksiyonlarının azaldığı gözlemlenmiştir. 1500 sağlıklı insan bu amaçla taranmış fakat missense mutasyon gözlemlenmemiştir (20). Bu gende oluşan mutasyon nadir görülmesine rağmen patofizyolojiyi aydınlatmada yararlı olacağı düşünülmektedir.

Kannabinoid metabolizması

Bir endojen kannabinoid neurotransmitter olan anandamid, postsinaptik olarak salınır ve presinaptik olarak salınan transmitterlerin salınımını geri feedback olarak düzenler. Fatty acid amyl transferase (FAAH) anandamid metabolizmasında hız kısıtlayıcı enzim olarak fonksiyon görmektedir. Eğer enzim düzgün çalışmazsa anandamid baskılanamaz ve presinaptik etkileri artar. 482 fonksiyonel GİS rahatsızlığı olan olgularda yapılmış çalışmada FAAH gen polimorfizmin diyare ağırlıklı İBS ile ilişkili olduğu saptandı (21).

Kolesistokinin

İBS'li olgularda açlık ve yemek sonrası plasma kolesistokinin seviyelerinin yüksek olduğu biliniyor. Kolesistokinin etkilerini periferik ve santral sinir sisteminde bulunan kolesistokinin A ve B reseptörleri aracılığı ile gösterir. CCK-A reseptör blokajının barsak motilitesini artırıp, kolonik transit zamanını azalttığı düşünülmektedir. Nitekim CCKAR genindeki polimorfizmde İBS'li olgularda, konstipasyon ve mide boşalma zamanında gecikme gözlemlenmiştir (22). Fakat bu yönde yapılan çalışmalar henüz küçük ölçüde olduğu için bu yönde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Irritable bowel syndrome. In: Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy. Eds: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R, p 223-242, 2009, McGraw Hill, New York, USA.
2. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:738-43.
3. Kasap E, Bor S. Fonksiyonel barsak hastalığı prevalansı. Güncel Gastroenteroloji 2006;10:165-8.
4. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease . 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2010:chap 118.
5. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978;2:653-4.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-91.
7. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. Am J Gastroenterol 1998;93: 1311-7.
8. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 2001;121:799-804.
9. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. Gut 2006;55:1754-9.
10. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? Gut 2003;52:91-3.
11. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2005;100:2510-6.
12. Pata C, Erdal E, Yazc K, et al. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2004;38:561-6.
13. Park JM, Choi MG, Park JA, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2006;18:995-1000.
14. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al. Synergistic polymorphisms of beta1-and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med 2002;347:1135-42.
15. Prior A, Wilson KM, Whorwell PJ. Double-blind study of an alpha 2 agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1988;2:535-9.
16. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyl transferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics 1996;6:243-50.
17. Karling P, Danielsson A, Wikgren M, et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. PLoS One 2011;6:e18035.
18. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. COMT gene val158met polymorphism in patients with dyspeptic symptoms. Hepatogastroenterology 2008;55:979-82.
19. Camilleri M, Carlson P, Zinsmeister AR, et al. Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. Am J Physiol 2009;296:G510-6.
20. Saito YA, Stregre PR, Tester DJ, et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296:G211-8.
21. Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, et al. Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility and sensation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;294:G13-1.
22. D'Amato M, Rovati LC. Cholecystokinin-A receptor antagonists: therapies for gastrointestinal disorders. Expert Opin Investig Drugs 1997;6:819-36.

SONUÇ

İBS toplumda sık görülen, hayatı tehdit etmeyen fakat kalitesini bozan bir hastalıktır. Son çalışmalar hastalığın genetik zeminine dikkat çekmekle birlikte çevresel faktörlerin hastalığın tetiğini çektiğini düşündürmektedir. Genetik eğilim, uygun kişilerde hastalığın şiddetini belirlemede rol alıyor olabilir. Ayrıca bu yönde yapılacak çalışmalar ile kompleks bir hastalık olan İBS'de tedavide görülen bireysel farklılığı aydınlatmaya bir zemin hazırlayacaktır.