

Roma IV Kriterlerine Göre Fonksiyonel Barsak Hastalıklarının Yeniden Değerlendirilmesi

Muhsin KAYA, Hüseyin KAÇMAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Fonksiyonel barsak hastalıkları karın ağrısı, şişkinlik, gerginlik ve/veya barsak alışkanlığı anormallikleri (konstipasyon, diyare veya hem konstipasyon hem de diyare) ile kendini belli eden, geniş spektrumlu kronik gastrointestinal sistem bozukluğu ile kendini gösterir. Semptomların kronik olması (6 ay veya daha uzun süreli olması), halen mevcut olması (semptomlar son üç ayda devam etmekte), sıklığı (ortalama haftada en az bir gün olması) ve rutin tanılal testlerle saptanabilen anatomik ve fizyolojik bozuklukların olmamasıyla fonksiyonel gastrointestinal sistem bozuklukları diğer bozukluklardan ayırt edilebilir. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar beş farklı sınıfa ayrılabilir: İrritabl barsak sendromu (İBS), fonksiyonel konstipasyon, fonksiyonel diyare, fonksiyonel abdominal şişkinlik/gerginlik ve sınıflandırıl-

mayan fonksiyonel barsak bozuklukları (Tablo 1). Fonksiyonel barsak hastalıkları arasında bazen çakışma olabilir, ancak fonksiyonel diyare ve fonksiyonel konstipasyonda karın ağrısı olmadığı halde, İBS'de karın ağrısı vardır.

1. İRRİTABL BARSAK SENDROMU

Tanımlama

İBS (İrritabl barsak sendromu): Tekrarlayan karın ağrılarıyla beraber barsak alışkanlığında değişiklik olmasıdır. Tipik olarak diyare, konstipasyon veya değişen diyare ve konstipasyon ile beraber karında şişkinlik ve gerginlik vardır. Semptomların en az 6 ay önce başlamış ve son üç aydır sürekli devam ediyor olması gerekir.

Epidemiyoloji

Toplam 260.960 bireyi içeren 80 çalışmanın meta-analizinde dünyada İBS prevalansı %11.2 (%95 CI:%9.8-12.8) olarak saptanmıştır (1). Yaklaşık 10 ile 12 yıl süren iki ayrı popülasyon çalışmasında İBS insidansı %1.35 ile %1.5 arasında hesaplanmıştır (2,3). Prevalansın kadınlarda erkeklerden ve gençlerde 50 yaşından büyük olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1).

Tablo 1. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar

1. İrritabl barsak sendromu
2. Fonksiyonel konstipasyon
3. Fonksiyonel diyare
4. Fonksiyonel abdominal şişkinlik/gerginlik
5. Non-spesifik fonksiyonel barsak bozukluğu
6. Opioid'e bağlı konstipasyon

İBS için tanı kriterleri:

En az 6 ay önce başlamış ve son üç ay içinde, haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısıyla beraber aşağıdaki üç kriterden ikisinin olması İBS tanı kriteri olarak kabul edilir:

1. Defekasyonla ilişkili (hafiflemesi) olması
2. Defekasyon sıklığının değişmesiyle beraber olması
3. Gaitanın görünümünde değişikliklerle beraber olması

Klinik Değerlendirme

İBS tanısı, öncelikle hastanın dikkatli bir genel değerlendirilmeye tabi tutulması, sınırlı tanısal test ve dikkatli klinik takibi gerektirir (4). İnflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, laktoz intoleransı, fruktoz intoleransı ve mikroskobik kolit gibi birçok hastalığın semptomları İBS semptomlarıyla karışabilir. Hastada İBS semptomlarının tamamı var ve hastada alarm semptomları yoksa ilave test yapmaya gerek yoktur (5). İBS tanısı aşağıdaki dört temel noktadan hareketle yapılmalıdır: klinik hikaye, fizik muayene, minimal laboratuvar testi ve eğer klinik olarak endikasyon varsa kolonoskopi ve diğer testler yapılabilir.

İBS tanısı için önce dikkatli bir anemnez alınmalıdır. Hastada karın ağrısı olması gerekir. Hastada karın ağrısının olmaması İBS tanısını dışlar. Karın Ağrısı karnın her hangi bir yerinde olmakla beraber en sık karnın alt kısmına lokalizedir. Karın ağrısıyla beraber olan diyare veya konstipasyon ya da her ikisi olmalı ve defekasyonla geçmelidir. Haftada üç seferden fazla, farklı şekillerde feçes çıkarılması diyare predominant İBS'i destekler (6). Birkaç gün üst üste defekasyon olmaması konstipasyon predominant İBS'i destekler (7). Günde üçten fazla veya haftada üçten az defekasyon olması, defekasyon sırasında aşırı ıknma, gaitayı zor tutma, tam boşalamama hissi ve feçesle beraber aşırı mukus varlığı İBS'li hastalarda sık görülen semptomlar olmakla beraber spesifik değildir. Karında şişme ve gerginlik hissi İBS'li hastaların çoğunda görülmekle beraber tanı için spesifik değildir.

Konstipasyon predominant İBS'lilerde defekasyonların dörtte birinden fazlasında keçi pislği şeklinde veya sert, katı topaklar şeklinde ve dörtte birinden daha azında sulu, şekilsiz feçes çıkarma hikayesi vardır. Diyare predominant İBS tipinde ise defekasyonların dörtte birinden azında keçi pislği veya katı, topak şeklinde, dörtte birinden fazlasında sulu veya şekilsiz gaita çıkarma hikayesi vardır. Miks tip (alterne tip) İBS'de ise defekasyonların dörtte birinden fazlasında keçi

pislği şeklinde veya sert, katı topaklar şeklinde ve dörtte birinden fazlasında sulu veya şekilsiz gaita çıkarma hikayesi vardır. Defekasyon paterni tam olarak yukarıda belirtilen herhangi bir gruba konulmayanlar ise sınıflandırılmamış İBS (unclassified) grubuna girer.

İBS'li hastalarda bazı yemeklere bağlı semptom alevlenmesi, dispepsi, migren tipi baş ağrısı, fibromiyalji, interstisyel sistit ve dispareunia gibi semptomlar sık görülmekle beraber bunların varlığı tanı için spesifik değildir (8). Ailede kolon kanseri hikayesi olması, anal fissür veya hemoroid olmadan rektal kanama varlığı, istemsiz kilo kaybı ve anemi varlığı alarm semptomları olarak kabul edilir (9). Yapılan bir çalışmada alarm semptomlarının olmaması, İBS semptomları olan hastalarda organik hastalık olması ihtimalini azaltır (10). Hastalar aldıkları diyet yönünden sorgulanmalıdır. Özellikle İBS semptomlarını alevlendirebilen mandıra ürünleri, buğday, kafein, meyveler, sebzeler, sıvı içecekler, tatlandırıcılar ve sakız çiğnenmesi yönünden hastaların sorgulanması gerekir. Ayrıca hastanın psikososyal yönden değerlendirilmesi gerekir.

Hastaya mutlaka ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve asit, organomegali veya lenfadenopati (LAP) gibi bulguların varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir.

Hastaya üçüncü aşamada laboratuvar testleri yapılır. Anemi, lökositoz ve artmış C-reaktif protein (CRP) varlığı başka tanıyı destekler. CRP veya fekal calprotectin ölçülmelidir. Bu testler inflamatuvar barsak hastalığını İBS'den ayırmada yardımcı testlerdir. Eğer inflamatuvar testler hafif bozuksa ve inflamatuvar barsak hastalığı ihtimali düşükse bu durumda kolonoskopi yapılmadan önce bu testler tekrarlanmalıdır (11). İnflamatuvar belirteçler konstipasyon predominant İBS tipinde faydalı olmayabilir. Tiroit fonksiyon testlerinin yapılması şart değildir. Ancak diyare predominant ve miks tipte çölyak testleri yapılmalıdır. Çölyak testleri pozitif olan ve klinik olarak

kuvvetli çölyak şüphesi olanlarda üst endoskopi ve duodenal biyopsi yapılmalıdır. Gaitada parazit, bakteri ve parazit yumurtası bakılması, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan ve diyare predominant olanlarda yapılmalıdır (12).

Tarayıcı kolonoskopi 50 yaşından büyük olanlarda, alarm semptomu bulunanlarda, ailesinde kolon kanseri hikayesi olanlarda ve ampirik tedaviye cevap vermeyen inatçı diyare olanlarda yapılmalıdır. Mikroskopik kolit tanısını dışlamak için kolonun farklı segmentlerinden biyopsiler alınması gerekebilir (13). Bazı hastalarda inatçı ve uzun süre devam eden sulu diyarenin sebebi safra asiti malabsorbsiyonu olabilir (14). Her ne kadar yaygın kullanılsa da, bu vakalarda ampirik tedaviye cevap alınamaması durumunda sintigrafik inceleme (75SeHCTA test ile) veya yemek sonrası serum C4 (7a-hydroxy-4-cholesten-3-one) veya fibroblast büyüme faktör-19 düzeyleri alternatif tanı yöntemleri olabilir. İBS semptomları ve inatçı diyaresi olan bazı hastalarda karbonhidrat malabsorbsiyonunu dışlamak için nefes testi yapılabilir.

Fizyolojik Özellikler

İBS kompleks patofizyolojisi olan çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik, çevresel ve fizyolojik faktörler İBS gelişme riskini arttıran başlıca faktörlerdir. Gastroenterit atakları, bazı yiyeceklere karşı aşırı duyarlılık, kronik stress, divertikülitis ve cerrahi operasyonlar İBS'nin başlamasını veya alevlenmesini tetikleyen başlıca faktörlerdir (15). Sonuçta ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler farklılık gösterir ve hastaya bağımlı değildir. Değişmiş gastrointestinal motilite, visseral aşırı duyarlılık, artmış bağırsak geçirgenliği, immün aktivasyon, değişmiş barsak florası ve beyin-barsak hattında bozukluk, saptanmış başlıca patofizyolojik değişikliklerdir.

Psikososyal Özellikler

Özellikle medikal tedavi görmek isteyenlerde psikososyal bozukluklar İBS ile beraber olup, psikososyal faktörler sonucu etkiler (16). İBS hastalarında normal popülasyona göre stress bozuklukları, uyku bozuklukları, duyuşal bozukluklar ve çevreye karşı aşırı duyarlılık gibi psikiyatrik bozukluklar daha fazladır (17).

Tedavi

İBS hastalarında tedavi; mevcut durumun hastaya açıklanması, hastalığın benign seyirli olduğuna dair hastanın güveninin sağlanması ve tanısız testlerin yararları ve güvenilirliği hakkın-

da hastanın eğitilmesiyle başlar (18). Tedavi semptom tipi ve şiddetine göre ayarlanmalıdır.

Veriler sınırlı olmakla beraber, egzersiz, stres azaltılması ve uyku bozukluğunun giderilmesi gibi yaşam stilini değiştirecek tedbirler İBS semptomlarını azaltabilir (19). Her ne kadar en uygun kullanımında farklılıklar olsa da, diyetle fiber eklenmesi İBS tedavisinin temelini oluşturur. Son zamanlarda yapılan sistematik derleme ve 12 çalışmanın meta-analizinde sürekli semptomu olan İBS'li hastalarda fiber ilavesinin kontrol grubuna göre çok az fayda sağladığı sonucuna varılmıştır (20). Alt grup analizlerinde sadece çözünebilir fiber (psyllium/ispaghula kabuğu) ilavesinin İBS tedavisinde faydalı olduğu ve çözünemeyen (kepek gibi) fiberlerin faydalı olmadığı ileri sürülmüştür. Başta kepek olmak üzere belirli fiberler karında gerginlik ve gaz çıkarma şikayetlerini arttırabilir (21).

Bazı İBS'li hastalarda diyetle glutenin azaltılması semptomlarda düzelme sağlayabilir. Çölyak hastalığını dikkatli bir şekilde dışladıktan sonra İBS tanısı konulan hastaları içeren iki küçük ileriye doğru çalışmada diyetle gluten kısıtlamasının genel olarak semptomlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir (22). Diyetle FODMAP (fermente olabilen oligosakkaridler, disakkaridler, monosakkaridler ve poliyoller - fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) kısıtlaması bazı hastalarda fermentasyonda azalma ve belirgin semptomatik düzelme sağlar (23).

Konstipasyon predominant İBS'li hastalarda semptomatik düzelme sağlayabilen birçok periferik etkili ilaç vardır (Tablo 2). Polyethylene glycol (PEG)'ü plaseboyla karşılaştıran randomize kontrollü dört haftalık çalışmalarda feçes sıklığında, feçes görünümünde ve defekasyon sırasında ıknmada belirgin düzelme saptanmakla beraber, karın ağrısı veya karında şişkinlik şikayetinde belirgin düzelme saptanmamıştır (24). Lubiprostone tip 2 klor kanallarını seçici olarak aktive eden lümen etkili prostone'dur (25). İki geniş, plasebo kontrollü, randomize, 12 haftalık çalışmada lubiprostone (8 µg, günde iki kez) kullanımının plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla semptomatik düzelme sağladığı saptanmıştır (26). Daha sonra aynı şekilde yapılan 52 haftalık çalışmada yan etki olarak en fazla bulantı ve diyare saptanmıştır (27). Linaclotide 14 aminoasit içeren bir peptid olup, guanylate cyclase C agonisti olarak etki eder. İki geniş faz-III çalışmada konstipasyon predominant İBS'li hastada linaclotide kullanımının barsak ve

karın semptomlarının düzelmesinde plaseboya göre anlamlı olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir (28,29). Diyare linaclotidenin en sık görülen yan etkisidir. Sodyum chenodeoxycholic acid ilavesiyle yapılan küçük pilot çalışmada, konstipasyon

predominant İBS hastalığı olan bazı hastalarda belirgin semptomatik düzelme olabildiği bildirilmiştir (30).

Loperamide kolonik transiti azaltıp, su ve iyon emilimini artıran ve sıklıkla diyare predominant İBS tipinde kullanılan

Tablo 2. Baskın olan semptomu göre İBS'li hastalarda tedavi seçenekleri

Semptom	Tedavi	Doz
Diyare	Opioid agonistleri	Loperamide; 2-4 mg; gerekirse dozu 16 mg/güne çıkar Difenoksilat/Atropin 15-20 mg/gün, tid/qid
	Diyet	Düşük/glutensiz; düşük FODMAP
	Safra asiti tutanlar	Cholestyramine (9 g bid-tid) Cholestipol (2 g; qd-bid) Cholesevelam (625 mg qd-bid)
	Probiyotik	Çok sayıda ürün mevcut
	Antibiyotik	Rifaximin, 550 mg, po tid x 14 gün
	5-HT ₃ antagonistleri	Alosetron (0.5-1 mg bid) Ondasetron (4-8 mg tid) Ramosetron 5 µg qd
	Miks opioid agonist/antago.	Eluxadoline 100 mg bid
Konstipasyon	Psyllium	30 g/güne kadar, bölünmüş dozda
	Laktuloz	15-30 ml/gün
	PEG	17-34 g/gün
	Klorür kanal aktivatörleri	Lubiproston, 8 µg bid
	Guanilat siklaz C agonistleri	Linaclotide 290 µg qd
Karın ağrısı	Düz kas antispazmodikleri	Dicyclomine (10-20 mg qd—bid) Otilonium bromide (40-80 mg bid-tid) Mebeverine (135 mg tid) Hyoscine-N-butyl bromide 30-60 mg/gün, tid Pinaverium bromide 150 mg/gün, tid Trimebutin maleat 300-600 mg/gün, tid
	Nane yağı	Enterik kaplı kaps. 250-750 mg bid-tid
	Trisilik antidepresanlar	Desipramine (25-100 mg qhs), Amitriptyline (10-50 mg qhs)
	SSRI	Paroxetine (10-40 mg qd) Sertraline (25-100 mg qd) Citalopram (10-40 mg qd)
	Klorür kanal aktivatörleri	Lubiprostone 8 µg bid
	Guanylate cyclase C agoni.	Linaclotide 290 µg qd
	5-HT ₃ antagonistleri	Alosetron 0.5-1.0 mg bid
Şişkinlik/Gaz	Antispazmotik/Antiflatulan	Simethicone 320 mg/gün Simethicone + Otilonium bromide Simethicone + Alverine citrate
	Antibiyotik	Rifaximin 1200 mg/gün, tid
	Probiyotik	Çok sayıda ürün mevcut

bid: günde iki kez, tid: günde üç kez, qd: günde dört kez, po: oral, qhs: gece yatarken. FODMAP: Fermente olabilen oligosakkaridler, disakkaridler, monosakkaridler ve poliyoller. PEG: Polietilen glikol. SSRI: Seçici seratonin geri alım inhibitörleri

sentetik periferik μ -opioid reseptör agonisti bir ilaçtır. Küçük plasebo kontrollü randomize bir çalışmada loperamide kullanımının feçes görünümü, karın ağrısı, acil defekasyon yapma hissi ve genel olarak kendini iyi hissetmede belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada loperamidin gece karın ağrısını arttırmakla beraber, feçes görünümünde, günlük dışkılama sayısında ve karın ağrısı şiddetinde iyileşme sağladığı saptanmıştır (32). Safra asiti malabsorbsiyonunun diyare predominant İBS tipinin patofizyolojisinde önemli rol aldığını destekleyen deliller artmaktadır (24). Yapılan küçük pilot bir çalışmada safra asiti tutucularının (örneğin coveselam ve colestipol) feces görünümünde ve dışkılama sayısında düzelme sağladığı saptanmıştır (33,34).

Tüm İBS alt tiplerinde görülen karın ağrısı ve spazm tedavisinde antispazmodikler kullanılır. Tekrarlayan İBS semptomlarının tedavisinde kullanılan 12 farklı antispazmodik ilacın etkinliğini araştıran bir meta-analiz çalışmasında, bu sınıf ilaçların plaseboya göre daha üstün olduğu saptanmıştır (20). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında aynı zamanda antispazmodik etkisi de olan nane yağı kullanımının tüm İBS semptomları ve karın ağrısının iyileşmesinde plaseboya göre daha üstün olduğu saptanmıştır (35).

Probiyotikler birçok mekanizmayla İBS tedavisinde faydalı olabilirler (36). Yapılan iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada *Bifidobacterium infantis* 35624 tedavisinin İBS'li hastalarda karın ağrısı/rahatsızlık hissi, karında şişkinlik/gerginlik, ve/veya defekasyon zorluğunda plaseboya göre anlamlı olarak düzelme sağladığı saptanmıştır (37,38). Farklı probiyotik türleriyle yapılmış 43 klinik çalışmanın meta-analizinde probiyotiklerin İBS ile ilgili tüm şikayetlerde, karın ağrısı, şişkinlik ve gaz çıkarma semptomlarında belirgin fayda sağladığı saptanmıştır (39).

Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) gastrointestinal kanaldan emilmeyen rifaximinin diyare predominant İBS tipinde kullanımına onay vermiştir. İki geniş klinik çalışmada, konstipasyonla beraber olmayan İBS hastalarında, iki haftalık rifaximin (550 mg, günde üç kez) tedavisinin dört haftalık takip boyunca semptomlarda ve karın şişkinliğinde anlamlı olarak düzelme sağladığı bildirilmiştir (40). Tekrarlayan rifaximin tedavisinin ilk tedaviye benzer sonuçlar verdiği ileri sürülmüştür (41).

Yüksek derecede 5-HT₃ reseptör antagonisti olan alosetronun diyare predominant İBS tipi hastalığı olan bayanlarda

karın ağrısı, defekasyon sayısı ve acil defekasyon ihtiyacının azaltılmasında etkili olduğu saptanmıştır (20,25). Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece şiddetli diyare predominant İBS hastalığı olan kadın hastalarda ve 0.5 mg, günde iki kez alosetron kullanımına onay verilmiştir. Sık olmayan yan etkileri iskemik kolit ve konstipasyondur (42). Ayrıca 5-HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetron ve ramosetronun da diyare predominant İBS'li hastalarda etkili olduğu görülmüştür (43,44).

Eluxadoline yeni miks μ -reseptör agonist/micro opioid reseptör antagonisti olup, diyare predominant İBS tipinde kullanılan bir ilaçtır (45). 2400'den fazla diyare predominant İBS tipi hasta içeren iki geniş serili faz-III çalışmada eluxadoline (75 ve 100 mg, oral, günde bir) alan hastalarda, tedavinin 1 ile 12. veya 1 ile 26. haftaları arasında hem karın ağrısı ve hem de diyare bakımından plaseboya göre anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir. En fazla görülen yan etki bulantı (%8), konstipasyon (%8) ve karın ağrısı (%5) olarak bildirilmiştir. Az sayıdaki hastada Oddi sfinkter disfonksiyonu ve kendiliğinden düzelen pankreatit gelişimi bildirilmiştir. Eluxadoline bu hastalarda daha düşük dozlarda kullanılmalı ve hastalar daha yakından takip edilmelidir (46).

İBS semptomlarının tedavisinde trisiklik antidepressanların etkili olduğu görülmektedir (47). Diyare predominant tip İBS hastalığı olanlarda yapılan iki aylık tedavide, 10 mg amitriptilinin İBS'nin tüm semptomlarında belirgin iyileşme sağladığı, sulu dışkılama sayısında ve yetersiz boşalma hissinde belirgin düzelme görüldüğü ve sonuç olarak tam cevap (tüm semptomların kaybolması) sağladığı bildirilmiştir (48). Son zamanlarda seçici seratonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) etkisiyle ilgili araştırmaları içeren sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları yapılmıştır. Yedi çalışma değerlendirilmiş ve SSRI'lerin tüm İBS semptomları üzerine etkisi bakımından plaseboya göre daha faydalı olduğu saptanmıştır (47). Feçesinin görünümü, uykusuzluk ve anksiyete durumu İBS tedavisinde antidepressanların seçiminde göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

Mast hücresi stabilizatörü olan disodium cromoglycate diyare predominant İBS hastalığı olan bazı hastalarda faydalı olabilir (49). Son zamanlarda yapılmış iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada diyare predominant İBS hastalığı olanlarda meselaminin plaseboya göre anlamlı bir üstünlüğü olmadığı ortaya konulmuştur (50,51).

2. FONKSİYONEL KONSTİPASYON

Tanımlama

Defekasyon sırasında aşırı zorlanma, sık olmayan dışkılama ve tam boşalmama hissinin ön planda olduğu fonksiyonel barsak hastalığıdır. Fonksiyonel konstipasyonu olanlarda karın ağrısı ve/veya karında şişkinlik şikayetleri olmakla beraber, bu semptomlar ön planda olan semptomlar olmamalı ve hastadaki semptomlar İBS tanı kriterlerine uymamalıdır. Semptomlar tanı konulmasından en az 6 ay önce başlamış olmalı ve semptomlar son üç aydır devam etmelidir.

Epidemiyoloji

Fonksiyonel konstipasyonun insidans ve prevalansını araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmaların çoğu fonksiyonel konstipasyonun tanı kriterlerine uyan veya uymayan kronik konstipasyona odaklanmıştır. Modifiye Roma II kriterleri kullanılarak yapılan bir toplum bazlı çalışmada 12 yıllık toplam konstipasyon insidansı %17.4 olarak saptanmıştır (52). Erişkinlerde ortalama konstipasyon prevalansı %14 (%1.9 ile %40.1 arasında) civarında bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, düşük kalori alınması ve ileri yaş fonksiyonel konstipasyon için risk faktörleridir.

Klinik Değerlendirme

Fonksiyonel konstipasyon tanısı hem objektif ve hem de subjektif ölçülebilir değişkenlerle konulabilir. Kronik konstipasyonu olanlarda yapılan anketlere göre en sık görülen semptomlar defekasyon sırasında aşırı ıkınma (%79), sert feçes çıkarma (%71), karında rahatsızlık (%62), karında şiş-

kinlik (%57), uzun süreli defekasyona çıkmama (%57) ve defekasyon sonrası yeterli boşalmama hissi olmasıdır (%54) (53). Gerekirse defekasyon sıklığının saptanması, çıkarılan günlük feçes miktarı (<35 g/gün), kolonik transit süresi ve anorektal fonksiyonlar gibi objektif testler kullanılarak fonksiyonel konstipasyon değerlendirilebilir. Tanısal testler laksatif kullanılmayan dönemde yapılmalıdır. Özellikle yeni başlamış konstipasyon vakalarında mekanik tıkanma, ilaçlar ve sistemik hastalıklar gibi konstipasyona sebep olabilen sekonder sebepler dışlanmalıdır. Ancak vakaların çoğunda konstipasyonun sebebi kolon ve rektumun fonksiyonel bozukluğudur. Kronik konstipasyon genel olarak üç kategoriye ayrılabilir; normal transitli konstipasyon, yavaş transitli konstipasyon ve defekasyon veya rektal boşalma bozukluklarına bağlı konstipasyon.

Fonksiyonel konstipasyon tanısı için aşağıdaki beş anahtar noktanın göz önünde bulundurulması gerekir; klinik hikaye, fizik muayene, minimal laboratuvar testleri, kolonoskopi veya öbür testler (klinik endikasyon varsa ve mevcutsa) ve konstipasyon patofizyolojisini açıklamak için spesifik testlerin yapılması (endikasyon var ve test yapılabiliriyorsa).

Hastanın hikayesi alınırken hastanın konstipasyondan neyi kastettiği anlaşılmalıdır. Hastanın semptomlarının süresi, defekasyon sıklığı ve beraberinde karın ağrısı, karında şişkinlik, karında gerginlik hissi gibi başka şikayetlerin olup olmadığı ve bununla beraber feçesin kıvamı, feçesin miktarı ve defekasyon sırasında aşırı ıkınma olup olmadığı saptanmalıdır. İstemsiz kilo kaybı (3 ayda %10'dan fazla kilo kaybı), rektal kanama (hemoroid ve anal fissüre bağlı olmayan kanama) ve

Fonksiyonel konstipasyon için tanı kriterleri^a

1. Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasını içermeli
 - a. Defekasyonların dörtte birinden fazlasında aşırı ıkınma olması
 - b. Defekasyonların dörtte birinden fazlasında topak şeklinde veya keçi pisiği şeklinde feçes çıkarma
 - c. Defekasyonların dörtte birinden fazlasında yetersiz boşalma hissi olması
 - d. Defekasyonların dörtte birinden fazlasında anorektal bölgede engelleme veya tıkanma hissi olması
 - e. Defekasyonların dörtte birinden fazlasında elle defekasyona yardım etme (örneğin parmakla rektumu boşaltma veya pelvise bası yapma)
 - f. Haftada üç kezden az spontan defekasyon olması
2. Laksatif kullanmadan yumuşak, şekilsiz feçesin nadiren olması
3. İBS tanısı için yeterli kriterin olmaması

^aSemptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam etmiş olması gerekir.

ailevi kolon kanseri (veya familial kolon sendromu hikayesi) gibi alarm semptomları varlığının ciddi bir organik hastalık belirtisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Konservatif tedaviye uzun süre dirençli semptomların varlığı daha çok fonksiyonel barsak hastalığını düşündürür. Buna karşılık yeni başlamış konstipasyon yapısal bir bozukluğu düşündürülebilir (20).

Fizik muayene ile santral sinir sistemi ve spinal lezyonların varlığı dışlanmalıdır. Batın muayenesi sırasında distansiyon, kolonda katılaşmış gaita ve kitle varlığı araştırılmalıdır. Dikkatli rektal muayene yapılmalıdır. Rektal tuşe ile fekal tıkaç (impaction), anal sitriktür veya rektal kitle saptanabilir. Uyarılmış rektal boşalma sırasında puborektalis kasında ve/veya anal sfinkter kasında uygunsuz kasılma olması dissinerjik defekasyon bulgularını destekler (54,55).

Son zamanlarda tam kan sayımı yapılmamışsa tekrarlanmalıdır. Klinik olarak endikasyon varsa tiroid fonksiyon testi ve serum kalsiyum düzeyine bakılmalıdır. Elli yaşından büyük olanlarda tarama amaçlı kolonoskopi yapılmalıdır. Alarm semptomları veya ailede kolon kanseri hikayesi olması durumunda kolonoskopi daha erken yapılmalıdır.

Yavaş kolonik transit ve/veya dissinerjik defekasyon için testlerin yapılması ne tam gerekli ve ne de tam doğrulayıcıdır. Uygun ampirik tedaviye cevap vermeyen vakalarda altta yatan patofizyolojiyi ortaya koymak için uygun tanısal inceleme yapılabilir. Kolonik transit zamanını saptamak için ucuz, basit ve güvenli olan radyo-opak belirteçler kullanılabilir (56). Her ne kadar çok az merkezde bulunsa da, X-ray tekniğine göre daha az radyasyon yayan radyo-izotop tekniği bilgi sağlayabilir. Anorektal manometri ve balon çıkarma testi dissinerjik defekasyonu saptamada yardımcı olabilir (57). Defakografi feçes retansiyonu ile beraber olan intussepsiyon ve rektosel gibi anatomik bozuklukları ve puborektalis kasındaki yetersiz gevşeme veya ıkınma sırasında anorektal açıda yeterli küçülme gibi dissinerjik defekasyonun tipik özelliklerini ortaya koyabilir (58).

Fizyolojik Özellikler

İBS gibi fonksiyonel konstipasyon semptomları da birçok patofizyolojiye bağlı olarak gelişebilir. Birçok çalışma semptomların ailesel geçiş gösterdiğini desteklemektedir (59). Ancak direkt genetik sebepleri ortaya koyan veriler sınırlıdır (60). Sınırlı sayıda pediatrik çalışmalara göre çocukluk çağında-

ki yaşam tarzı (düşük fiberli gıda alınması, az sıvı tüketilmesi, defekasyona çıkarmaktan utanma gibi) ile ilgili faktörler fonksiyonel defekasyon gelişmesinde etkili olabilir (61,62). Yapılan iki çalışmayla fazla miktarda fiber alınmasıyla konstipasyonun azaldığı ortaya konulmuştur (63,64). Düzenli egzersiz yapılması konstipasyon riskini önemli derecede azaltır. Yapılan küçük, randomize çalışmalara göre yeterli hidrasyonu olan şahıslarda daha fazla sıvı alınmasının ilave fayda sağlamadığı ortaya konulmuştur (65).

Fonksiyonel konstipasyonu olan hastaların bir kısmında yavaşlamış kolonik transit ve bir kısmında normal kolonik transit saptanmıştır (66,67). Yapılan rektal barostat çalışmalarında fonksiyonel konstipasyonu olan hastaların bir kısmında azalmış rektal duyarlılık saptanmış olmakla beraber, çoğunda visseral aşırı duyarlılık belirtileri saptanmamıştır (68). Yavaş transitli fonksiyonel konstipasyonu olan hastaların bir kısmında otonomik disfonksiyon, myenterik pleksus ve submukozal pleksusda morfolojik değişiklikler ve azalmış nörotransmitter (VIP, NO ve 5-HT gibi) seviyesi saptanmıştır (68-70). Yavaş transitli fonksiyonel konstipasyonu olan hastaların yapılan kolektomi materyallerinde interstisyel Cajal hücrelerinde azalma saptanmıştır (71).

Tedavi

Hasta konstipasyon hakkında eğitilmeli, konstipasyonu artırıcı etkisi olan ilaçlardan kaçınılmalı, yeterince fiber içeren diyet alması, her gün düzenli olarak tuvalete çıkması ve alaturka tuvalet kullanması öğretilmelidir. Alarm semptomları olmayan hastalarda ampirik tedavi başlanmalıdır. Uygun süre (4-8 hafta) tedaviden fayda görmeyen hastalarda altta yatan patofizyolojik anormalliği saptamak amacıyla fizyolojik testler yapılarak en uygun tedavi uygulanmalıdır.

Ampirik tedaviye diyete fiber eklenmesiyle başlanmalıdır (72). Erimeyen ve fermente olmayan fiber feçes volumünü artırarak kolonda sekresyon ve motiliteyi direkt uyararak kolonik transiti hızlandırabilir. Eriyen ve fermente olan fiber hidrofilik özelliği ve fermentasyon sonucu oluşan maddelerin osmotik etkisiyle kolonik transiti hızlandırabilir. Her ne kadar karında şişkinlik, distansiyon ve aşırı gaz çıkarma gibi doza bağımlı yan etkiler görülse de, günlük 20-30 gr'lık fiber alınması önerilmektedir. Aşırı yavaşlamış kolonik transitli ve/veya defekasyon sırasında tıkanıklık belirtileri olan hastaların fiberden fayda görme ihtimali düşüktür (20,73).

Tablo 3. Fonksiyonel konstipasyon için tedavi seçenekleri

İlaç	Doz
Psyllium	Bölünmüş dozlarda 30 g/gün
Lactulose	15-30 ml/gün
PEG	17-34 g/gün
Klorür kanal aktivatörleri	Lubiprostone, 24 µg bid
Guanylate cyclase C agonistleri	Linacotide 145 µg qd
Prucalopride	2-4 mg/d gün

Fiberden fayda görmeyen hastalarda tercih edilecek uygun tedavinin saptanması için yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak fiberden fayda görmeyen vakalarda bundan sonra alternatif tedavi olarak etkili, uygun maliyetli ve güvenilir olan osmotik laksatifler tercih edilir (20,74,75). Osmotik laksatifler (lactulose, lactitol, mannitol ve sorbitol) barsaktan emilmez ve lümen net sıvı ve elektrolit salınımına sebep olarak feçesin akışkan olmasını sağlar ve ayrıca feçes miktarını artırarak peristaltizmi de artırır (76,77). Bunların doza bağımlı olarak karın ağrısı ve kramp yapıcı etkileri vardır (77-79). Karında gerginlik ve ishal gelişimi polietilen glikolün (PEG) başlıca komplikasyonlarıdır. Magnezyum sitrat, magnezyum sülfat ve sodyum ve disodyum fosfat ince barsak ve kolon lümenine sıvı geçişini sağlayarak etki eden saline laksatiflerdir. Bu laksatiflerin etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu grup laksatifler yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (80).

Stimulan laksatifler (diphenylmethane deriveleri olan bisacodyl, sodium picosulfate ve konjuge anthraquinone deriveleri olan cascara sagrada, aloe ve senna) suyun emilimini azaltıp, barsak motilitesini ve prostoglandin salınımını uyarak etki ederler (81,82). Kronik konstipasyonu olan hastalarda bisacodyl ve sodium picosulfate ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda defekasyon sayısı ve konstipasyona bağlı diğer semptomların iyileşmesi bakımından fayda sağlanmıştır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri karın ağrısı ve ishalin yanı sıra kronik ilaç kullanımı sonucu oluşan kolonik toksisiteye bağlı inatçı kabızlıktır (83,84).

İki pre-sekretuar ilaç kronik konstipasyonlu hastalarda faydalı bulunmuştur. Lubiprostone (24 µg, günde iki kez) yapılan 4 haftalık randomize kontrollü çalışmada, defekasyon sayısı, feçesin görünümü, defekasyon sırasında ıknma ve

konstipasyonun diğer tüm semptomlarında düzelme bakımından plaseboya göre üstün bulunmuştur (85,86). Bulantı ve kusma en sık görülen yan etkilerdir. Linacotide (145 µg, günde bir kez) defekasyon sayısı, feçesin görünümü, defekasyon sırasında ıknma ve konstipasyonun diğer tüm semptomlarında düzelme bakımından plaseboya göre üstün bulunmuştur (87). En sık görülen yan etki diyaredir. Guanylate cyclase C agonisti olan plecanotide (3 mg, günde bir kez) fonksiyonel konstipasyonda faydalı olabilir (88).

Elobixibat emilmeyen küçük molekül yapılı olup, ileumdan safra asiti transportunu inhibe eder. Halen araştırma aşamasındadır. Elobixibat kronik konstipasyonlu hastalarda defekasyon sayısı ve konstipasyona bağlı diğer semptomların iyileşmesi bakımından faydalıdır. En önemli yan etkisi doza bağımlı karın ağrısı ve diyaredir (89).

5-HT₄ reseptör agonistleri peristaltizmi artırır ve gastrointestinal kanalda transiti artırır (90). Tegaserod yüksek seçici 5-HT₄ reseptör agonisti olup defekasyon sayısı ve konstipasyona bağlı diğer semptomların düzelmesi bakımından plaseboya göre daha üstün bulunmuştur (91). Tegaserod ABD ve ülkemiz de dahil diğer ülkelerde kardiyovasküler komplikasyonları nedeniyle 2007 yılında piyasadan çekilmiştir.

Kronik konstipasyonu olan hastalarda *Bifidobacterium lactis* DN 173 010, *Lactobacillus casei* Shirota ve *Escherichia coli* Nissle 1917 ile yapılmış beş randomize kontrollü çalışmanın tekrar değerlendirilmesinde, defekasyon sayısını arttırması, feçesin kıvamının düzeltilmesi ve defekasyon sırasında ıknma bakımından probiyotiklerin faydalı olabileceği bildirilmiştir (92).

3.FONKSİYONEL DİYARE

Tanımlama

Fonksiyonel diyare tekrarlayan yumuşak ve sulu diyare ataklarıyla kendini gösteren fonksiyonel barsak hastalığıdır. Fonksiyonel diyare hastalığı olanlarda her ne kadar karın ağrısı ve/veya şişkinlik şikayetleri olsa da, bu semptomlar baskın değil ve diyare tipi İBS hastalığının tanı kriterlerine uymamaktadır. Fonksiyonel diyare tanısı koyabilmek için, tekrarlayan yumuşak ve sulu diyare atakları en az 6 ay öncesinden başlamış olmalı ve son 3 ay semptomların devam etmesi gerekir.

Fonksiyonel diyare için tanı kriterleri^a

Baskın karın ağrısı ve karında şişkinlik şikayetleri olmadan defekasyonların %25'inden fazlasında yumuşak veya sulu diyare olması^b.

^aSemptomların en az 6 ay önce başlaması ve son 3 aydır semptomların devam etmesi gerekir.

^bDiyare baskın İBS hastalığı tanı kriterlerinin dışlanması gerekir.

Epidemioloji

Fonksiyonel diyare insidans ve prevalansı tam araştırılmamıştır. Yapılan vaka kontrollü çalışmalarda fonksiyonel diyare insidansı 100.000'de 5 hasta/yıl olarak tahmin edilmiş ve hastalık gelişmesi için önceden geçirilmiş enfeksiyöz gastroenterit en önemli risk faktörü olarak kabul edilmiştir (93). Prevalans %1.5 ile %17 arasında bildirilmiştir (94-97).

Klinik Değerlendirme

Fonksiyonel diyare tanısı üç temel kritere göre yapılmalıdır: klinik hikaye, fizik muayene ve sınırlı sayıda tanısız testler. Değerlendirmeye önce detaylı klinik inceleme ile başlanmalıdır. Feçesin kıvamı kolonun transit zamanıyla ilgili doğru bilgi verdiği için, diyare defekasyon sıklığından ziyade feçesin görünümüyle değerlendirilmelidir (98). İBS varlığı dışlanmalıdır. Laktoz ve fruktoz intoleransının dışlanması için detaylı anamnez alınmalıdır. Ayrıca hasta aşırı fiber ve iyi emilmeyen karbonhidrat alınması hakkında yeterince sorgulanmalıdır. İstemsiz kilo kaybı, uykudan uyandıran diyare, son zamanlarda antibiyotik alınması, hematokezya (anal fissür ve hemoroid kanamasına bağlı olmayan), yüksek volümlü diyare (>250 mL/gün), çok sık defekasyon (>6-8 kez/gün), malnütrisyon belirtileri, ailede kolorektal kanser, çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı hikayesi olması durumunda ilave testler yapılmalıdır (99,100).

Fonksiyonel diyareli hastanın fizik muayenesi normal olmalıdır. Anal sfinkter tonusunun değerlendirilmesi (özellikle inkontinansı olanlarda), rektal kitle, fissür ve hemoroid (özellikle hematokezyası olanlar için) varlığının değerlendirilmesi için dikkatli bir anorektal muayene yapılmalıdır.

Kronik diyaresi olan tüm hastalarda tam kan sayımı ve C reaktif proteini düzeyine bakılmalıdır. Hipertiroidizmden şüphelenilen vakalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Ampirik tedaviye cevap vermeyen vakalarda çölyak hastalığı için serolojik testler (eğer serolojik testler pozitifse veya klinik olarak çok şüphelenilen vakalarda endoskopik duodenal bi-

yopsi) yapılmalıdır. Endemik bölgelerde gaita tetkiki (bakteri, parazit ve yumurta) yapılmalı ve klinik olarak inflamatuvar barsak hastalığı şüphesi yüksek olanlarda feçeste kalprotektin düzeyine bakılmalıdır. Giardiazis ve tropikal şprue varlığı dışlanmalıdır.

Semptomları sebat eden hastalarda malabsorbsiyon sendromunun dışlanması için feçeste elastase-1 ve yağ varlığı tetkik edilmelidir. Negatif test ilave testlerin yapılması gereğini oldukça azaltır (101). Ampirik tedaviye yeterli cevap alınmayan, alarm semptomları olan ve 50 yaşından büyük olan hastalarda ise tarama amaçlı kolonoskopi yapılmalıdır. Mikroskopik kolit varlığını dışlamak için kolonoskopi sırasında hem sağ hem de sol kolondan biyopsi alınmalıdır.

Uzun süre devam eden diyare vakalarında sıklıkla gözden kaçan safra asiti malabsorbsiyonunun dışlanması için mümkünse 75SeHCTA testi yapılmalıdır (102). Karbonhidrat malabsorbsiyonunun dışlanması için nefes testi yapılmalıdır. Bu test yapılmıyorsa şüphelenilen gıda diyetten uzaklaştırılmalıdır (en az 3-4 hafta).

Fizyolojik Özellikler

Öbür fonksiyonel barsak hastalıkları gibi fonksiyonel diyareyi izah edebilecek tek bir patofizyolojik mekanizma mevcut değildir. Değişmiş gastrointestinal motilite, beyin-barsak aksında bozulma, genetik ve çevresel faktörler, daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar ve psikososyal faktörler gibi birçok farklı patofizyolojik mekanizma diyare gelişiminden sorumlu olabilir (103). Fonksiyonel diyareli hastalarda daha önceden yapılmış genetik çalışma yoktur. Bir çalışmada fonksiyonel diyareli hastalarda artmış açlık ve yemek sonrası kolonik ilerletici kontraksiyonlar bildirilmiştir. Başka bir pilot çalışmada açlık sırasında normal sol kolonik kontraksiyonlar ve azalmış yemek sonrası kontraksiyonların varlığı saptanmıştır (104,105). İBS gibi daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar post-enfeksiyöz fonksiyonel diyareye sebep olabilir (106).

Psikososyal Özellikler

Fonksiyonel diyareli hastaların psikososyal özellikleri ile ilgili az veri vardır. Anksiyete sıklıkla İBS ile beraber olmakla beraber, fonksiyonel diyareyle beraber azdır. Akut stres insanlarda ve hayvanlarda kolonik transit hızını artırır (107). Ancak kronik stresin kolonik transit süresi ve fonksiyonel diyareyle ilişkisi bilinmemektedir.

Tedavi

Fonksiyonel diyarenin tedavisini araştıran az sayıda çalışma vardır. İBS gibi başka hastalıklarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler fonksiyonel diyare için kullanılabilir. Diyet değişikliği ve fiber eklenmesi ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Fonksiyonel diyare ve İBS'li hastalarda μ -opioid agonisti olan loperamide diyare sıklığı ve kıvamına ilaveten acil defekasyon ihtiyacı hissini ve feçesi tutamamada düzelme sağlar (31,32,108). Fonksiyonel diyareli hastalarda kısa süreli tedavi için kolestimamin (4 gr, günde iki kez) etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Muhtemelen safra asiti malabsorpsiyonu varlığında, safra tuzlarını bağlayarak bu etkiyi sağlar (109). Probiyotik, antibiyotik ve 5-HT₃ antagonistleri diyare semptomlarını düzeltebilir, fakat bunlar spesifik olarak fonksiyonel diyarede test edilmemiştir.

4.FONKSİYONEL KARIN ŞİŞKİNLİĞİ/GERGİNLİĞİ

Tanımlama

Fonksiyonel karın şişkinliği/gerginliği tekrarlayan karın dolgunluğu, basınç hissi veya karında hapsolmuş gaz hissi ve/veya ölçülebilir düzeyde karın çevresinde artış olmasıyla kendini gösterir. Hastalarda hafif karın ağrısı ve/veya hafif barsak alışkanlığı bozuklukları olmakla beraber, öbür fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların tanı kriterleri olmama-

lıdır. Semptomlar en az 6 ay önce başlamış olmalı ve baskın semptom olan şişkinlik/gerginlik son 3 ayda devam etmelidir. Fonksiyonel karın şişkinliği ve gerginliği iki ayrı semptom/bulgu olmakla beraber, tek bir bozukluk olarak ele alınmalıdır. Bu iki durum bağımsız olarak tek başına görülebilmekle beraber, genelde aynı şahısta ikisi beraber vardır. Bu iki semptomun farklı olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olup karın şişkinliği olanların %50-60'ında karında gerginlik olduğu ve karın şişkinliği ve karın çevresinde artma arasında zayıf ilişki olduğu saptanmıştır (110,111).

Epidemiyoloji

Fonksiyonel şişkinlik/gerginliğin insidansını ortaya koyan geniş, ileriye yönelik çalışma yoktur. Karın şişkinliğinin prevalansı daha iyi tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde telefonla yapılmış geniş bir anket çalışmasında (n=2.510) görüşmeden önceki ayda vakaların %15.9'unda karın şişkinliği ve/veya gerginliği semptomu olduğu bildirilmiştir (112). Bu çalışmada kadınlarda erkeklere göre şişkinliğin daha fazla (%19.2 vs. %10.5) ve daha şiddetli olduğu (%23.8 vs. %13) saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış başka iki geniş, ileriye doğru çalışmada benzer şişkinlik oranları saptanmıştır (%21 ve %19). Özellikle İBS ve fonksiyonel diyaresi olanlarda daha fazla olmak üzere, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olanlarda şişkinlik semptomu daha sık görülür (113-116).

Klinik Değerlendirme

Fonksiyonel karın şişkinliği/gerginliği tanısı aşağıdaki üç temel kriterlere göre konulmalıdır: klinik hikaye, fizik muayene ve sınırlı teste göre konulmalıdır.

Karın şişkinliği/gerginliği olan hastanın değerlendirmesi yapılırken, semptomların başlama zamanı, diyetle ilişkisi (buğday, mandıra, fruktoz, fiber ve emilmeyen şekerler) barsak

Karın şişkinliği/gerginliği için tanı kriterleri^a

Aşağıdaki her ikisini de içermelidir:

1. Tekrarlayan karın şişkinliği ve/veya karında gerginlik haftada en az bir gün olmalı; karın şişkinliği ve/veya gerginliği diğer semptomlara göre daha baskın olmalıdır^b
2. İBS, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel diyare veya postprandiyal distress sendromu tanısı için yeterli kriter olmamalıdır.

^aSemptomlar en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır mevcut olmalıdır.

^bŞişkinliğe bağlı hafif karın ağrısı ve barsak alışkanlığında hafif değişiklik olabilir.

alışkanlığı ve öbür fonksiyonel barsak hastalıklarını destekler semptomların varlığı dikkatli olarak sorgulanmalıdır. Anemi ve istemsiz kilo kaybı gibi malabsorbsiyon sendromunu düşündüren alarm semptomlarının varlığı araştırılmalıdır. Fonksiyonel karın şişkinliği/gerginliği olan hastanın semptomları tipik olarak yemek sonrası ve günün ilerlemesiyle artış gösterirken, geceleyin uyuduktan sonra hafifleme gösterir (117,118). Belirli zamanlarda görülen karın şişkinliği sıklıkla karın çevresinin artışıyla beraberdir (119).

Fizik muayene sırasında şişkinlik (subjektif) ve gerginlik (objektif) ayırt edilmeli ve hastaya izah edilmelidir. Karında distansiyon tabiri karın çevresinde gözle görülür artış olması için kullanılmalıdır. Kısmi barsak tıkanması veya organomegali varlığı ilave tetkik yapılmasını gerektirir. Gerekirse pelvik muayene yapılmalıdır.

Karın şişkinliği için geçerli bir klavuz yoktur. Alarm semptomu olmadığı durumda çoğu klinisyen ampirik tedavi yapmayı tercih eder. Alternatif olarak sınırlı tetkik faydalı olabilir. Ayakta direkt karın grafisi mekanik ileusu değerlendirmek için kullanılabilir. Anemi belirtileri varsa tam kan sayımı yapılmalıdır. Çölyak hastalığı için serolojik test yapılmalıdır. Çölyak hastalığı şüphesi kuvvetli ve/veya serolojik testler pozitifse üst endoskopi ve beraberinde duodenal biyopsi yapılmalıdır. İnce barsaklarda aşırı bakteriyel çoğalma düşünülen vakalarda jejunal muhtevanın kültürü veya glukozla nefes testi yapılabilir (120).

Fizyolojik Özellikler

Etiyopatogenez hastadan hastaya değişiklik gösterdiği için, karın şişkinliğinin patofizyolojisi tam anlaşılammıştır. Visseral aşırı duyarlılık, barsaklarda gaz ilerlemesinin bozulması, rektal gaz boşalmasındaki bozulma, kolonik fermentasyon, ince barsaklarda aşırı bakteriyel çoğalma ve barsak florasının bozulması gibi sebepler ileri sürülmüştür (121).

Karın gerginliğini ölçebilen abdominal indüktans pletismografi gibi yeni teknolojilerin gelişmesiyle, karın gerginliğinin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilmiştir. Diafragma ve karın kaslarındaki anormal visserosomatik refleksin fonksiyonel karın gerginliği olan birçok hastada semptomların oluşumundan sorumlu olduğu düşünülür (122). Bu refleksin kesin etiyojisi bilinmemektedir. İBS'li hastalarda yapılan çalışmalarda rektal hiposensitivite ile karın gerginliği arasında ilişki

saptanmıştır (123). Yavaşlamış ince barsak geçişi bazı hastalarda görülen gerginlikten sorumlu olabilir (124).

Tedavi

Fonksiyonel karın şişkinliği/gerginliği olan hastaların tedavisiyle ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğu diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olanlarda görülen karın şişkinliği ile ilgilidir. Üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda yapılan eski ve küçük bir çalışmada köpük önleyici etkisi olan simetikonun gaz, gerginlik ve şişkinlik sıklığında ve şiddetinde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (125). Yüksek miktarda yağ tüketen sağlıklı gönüllülerde görülen gaz ve şişkinlik semptomlarının giderilmesinde alfa galaktozidaz kullanımının faydalı olduğu saptanmıştır (126). Yapılan bir çalışmada dört haftalık nane yağı kullanımının plaseboya göre karın gerginliğini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (127). Konstipasyon baskın İBS hastalığı olanlarda yapılan iki faz-II çalışmada lubiproston (8 µg, günde iki kez) kullanımının plaseboya göre karın şişkinliğinde anlamlı düzelmeye sağladığı saptanmıştır (26). Benzer şekilde kronik idiyopatik konstipasyon (133) ve konstipasyon baskın İBS hastalığı olanlarda (28) yapılan bir faz-III çalışmada linaclotide kullanımının karın şişkinliğini azalttığı saptanmıştır. Kronik konstipasyonu olup, karın şişkinliği ön planda olan hastalarda linaclotide kullanımının şişkinliği belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (128). Psikoterapiyle beraber desipramine kullanımının karın şişkinliğinde belirgin düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (129). Yapılan küçük bir çalışmada citalopram kullanımının 3. ve 6. haftalarda karın şişkinliği olmayan gün sayısı bakımından anlamlı düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (130). Karın şişkinliği olan 28 hastada yapılan çalışmada, önce jejunuma gaz infüzyonu yapılmış ve daha sonra intravenöz neostigmin verilmesinin plaseboya göre daha hızlı jejunal gaz atılımını sağladığı gözlenmiştir (131). Ancak, İBS ve karın şişkinliği olan hastalarda pyridostigmin kullanımının karın şişkinliği düzelmesinde çok az etkisi olmuştur (132).

5. SPESİFİK OLMAYAN BARSAK HASTALIĞI

Tanımlama

Bazı hastalarda semptomlar daha önce tanımladığımız dört fonksiyonel gastrointestinal hastalıktan hiçbirinin tanı kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır. Bu durumda hasta spesifik olmayan barsak hastalığı olarak kabul edilmelidir.

Spesifik olmayan barsak hastalığının tanı kriterleri^a

Semptomlar herhangi bir organik patolojiye bağlı olmamalı ve İBS, fonksiyonel konstipasyon, fonksiyonel diyare veya fonksiyonel karın şişkinliği/gerginliği kriterlerine uymamalıdır.

^aSemptomlar tanı öncesi en az 6 ay önce başlamış olmalı ve son 3 aydır devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lovell RM, and Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
2. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-year natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1229-39.
3. Halder SL, Locke GR, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
4. Mearin F, Lacy BE. Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:791-801.
5. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956-62.
6. Pimentel M, Hwang L, Melmed G.Y., et al. New clinical method for distinguishing D-IBS from other gastrointestinal conditions causing diarrhea: the LA/IBS diagnostic strategy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: pp. 145-9.
7. Palsson O.S., Baggish J., and Whitehead W.E. Episodic nature of symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1450-60.
8. Vandvik P.O., Wilhelmsen I., Ihlebaek C., et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1195-203.
9. Ford A.C., Bercik P., Morgan D.G., et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013; 145:1262-70.
10. Patel P., Bercik P., Morgan D.G., et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:816-23.
11. Menees S.T., Kurlander J., Goel A., et al. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology* 2014; 146: S194.
12. Ghoshal U.C., Srivastava D., Verma A., et al. Tropical sprue in 2014: the new face of an old disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:391.
13. Limsui D., Pardi D.S., Camilleri M., et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 175-81.
14. Slattery S.A., Niaz O., Azia Q., et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3-11.
15. Camilleri M., Lasch K., and Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G775-G785.
16. Blewett A., Allison M., Calcraft B., et al. Psychiatric disorder and outcome in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1996; 37: 155-60.
17. 28. Drossman D.A.: Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med* 1999; 107: 41S-50S.
18. Francis C.Y., Morris J., and Whorwell P.J. The irritable bowel scoring system: a simple method of monitoring IBS and its progress. *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997; 11: 395-402.
19. Johannesson E., Simrén M., Strid H., et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915-22.
20. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S2-S26.
21. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W.M., et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154
22. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14.
23. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. The effect of dietary intervention on irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; undefined: e107
24. Chapman R.W., Stanghellini V., Geraint M., et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508-15.
25. Chang L., Lembo A., and Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1149-72.
26. Drossman D.A., Chey W.D., Johanson J.F., et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2009; 29: 329-41.
27. Chey W.D., Drossman D.A., Johanson J.F., et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2012; 35: 587-99.
28. Rao S., Lembo A.J., Shiff S.J., et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24.
29. Chey W.D., Lembo A.J., Lavins B.J., et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-12.

30. Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M., et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1549-58.
31. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L., et al. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130: 77-80.
32. Efskind P.S., Bernklev T., and Vatn M.H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 463-8
33. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1009–15.
34. Bajor A, Tornblom H, Rudling M, et al. Increased colonic bile acid exposure: a relevant risk factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015;64:84–92.
35. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:505–12.
36. Borowiec AM, Fedorak RN. The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:393–400.
37. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51.
38. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–90.
39. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1547–61.
40. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
41. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrheapredominant irritable bowel syndrome (IBS-D): results of the TARGET 3 study. *Am J Gastroenterol* 2014;109.
42. Chang L, Tong K, Ameen V. Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences. *Am J Gastroenterol* 2010;105:866–875.
43. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617–1625.
44. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1202–11.
45. Wade PR, Palmer JM, McKenney S, et al. Modulation of gastrointestinal function by MuDelta, a mixed micro opioid receptor agonist/ micro opioid receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2012;167:1111–25.
46. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline treatment for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242–53.
47. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1350–65.
48. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoeapredominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:678–84.
49. Leri O, Tubili S, De Rosa FG, et al. Management of diarrhoeic type of irritable bowel syndrome with exclusion diet and disodium cromoglycate. *Inflammopharmacology* 1997;5:153–8.
50. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A multi-centre, parallel group, randomised placebo controlled trial of mesalazine for treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S123–S124.
51. Barbara G, Cremon C, Bellacosa L, et al. Randomized placebo controlled multicenter trial of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S124.
52. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988_2003. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1521–1588.
53. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:599–608.
54. Tantiplachiva K, Rao P, Attaluri A, et al. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:955–960.
55. Chiarioni G, Kim SM, Whitehead WE. Dyssynergic defecation can be diagnosed by questionnaire and physical examination. *Gastroenterology* 2013;144:S366.
56. Chaussade S, Roche H, Khyari A, et al. Measurement of colonic transit time: description and validation of a new method. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:385–9.
57. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004;126:57–62.
58. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: metaanalysis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:509–20.
59. Ostwani W, Dolan J, Elitsur Y. Familial clustering of habitual constipation: a prospective study in children from West Virginia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:287–9.
60. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Carlson P, et al. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:995–9.
61. Kocaay P, Egritas O, Dalgic B. Normal defecation pattern, frequency of constipation and factors related to constipation in Turkish children 0-6 years old. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:369–75.
62. Chan MF, Chan YL. Investigating factors associated with functional constipation of primary school children in Hong Kong. *J Clin Nurs* 2010;19:3390–400.
63. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterology* 2003;98:1790–6.
64. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Association between dietary fiber, water and magnesium intake and functional constipation among young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:616–22.
65. Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998;21:156–61.
66. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:293

67. Mertz H, Naliboff B, Mayer E. Physiology of refractory chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:609–615.
68. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, et al. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013;145:749–757.
69. Knowles CH, Scott SM, Wellmer A, et al. Sensory and autonomic neuropathy in patients with idiopathic slowtransit constipation. *Br J Surg* 1999;86:54–60.
70. El-Salhy M, Norrgard O, Spinnell S. Abnormal colonic endocrine cells in patients with chronic idiopathic slowtransit constipation. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1007–11.
71. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 2014; 94:859–907.
76. Ashraf W, Park F, Lof J, et al. An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterology* 1996;91:26–32.
72. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1367–74.
73. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145:320-8.
74. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2011;106:1582–91.
75. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol* 2013;108:694–7
76. Ashraf W, Park F, Lof J, et al. An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterology* 1996;91:26–32.
77. Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, et al. Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned? *Dig Dis Sci* 1990;35:1271–5.
78. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, et al. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993;307:769–71.
79. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1436–41.
80. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201–9.
81. Frexinos J, Staumont G, Fioramonti J, et al. Effects of sennosides on colonic myoelectrical activity in man. *Dig Dis Sci* 1989;34:214–9.
82. Ikarashi N, Baba K, Ushiki T, et al. The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages. *Am J Physiol* 2011; 301:G887–G895.
83. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577–83.
84. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897–903.
85. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, doseranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1351–61.
86. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090–7.
87. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527–36.
88. Miner PB, Surowitz R, Fogel R, et al. Plecanatide, a novel guanylate cyclase-C (GC-C) receptor agonist, is efficacious and safe in patients with chronic idiopathic constipation (CIC): results from a 951 patient, 12 week, multi-center trial. *Gastroenterology* 2013;144:S163.
89. Simren M, Bajor A, Gillberg PG, et al. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation: a doubleblind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:41–50.
90. Grider JR, Foxo-Orenstein AE, Jin JG. 5-Hydroxytryptamine₄ receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998;115:370–80.
91. Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:796–805.
92. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69–75.
93. Porter CK, Gormley R, Tribble DR, et al. The incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol* 2011;106:130–8.
94. Roshandel D, Rezailashkajani M, Shafae S, et al. Symptom patterns and relative distribution of functional bowel disorders in 1,023 gastroenterology patients in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:814–25.
95. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342–7.
96. Zhao YF, Guo XJ, Zhang ZS, et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrheapredominant irritable bowel syndrome: a populationbased survey in China. *PLoS One* 2012;7:e43749.
97. Chang F-Y, Chen P-H, Wu T-C, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:594–600.
98. Lewis S.J., and Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: pp. 920-4
99. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480–91.
100. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2912–7.
101. Money ME, Camilleri M. Review: Management of postprandial diarrhea syndrome. *Am J Med* 2012; 125:538–44.
102. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:983.
103. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:629–37.

104. Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, et al. Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea. Simultaneous scintigraphic and manometric evaluations. *Gastroenterology* 1991; 101:1298–306.
105. Choi MG, Camilleri M, O'Brien MD, et al. A pilot study of motility and tone of the left colon in patients with diarrhea due to functional disorders and dysautonomia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:297–302.
106. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of postinfectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012;107:891–9.
107. Cann PA, Read NW, Cammack J, et al. Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. *Gut* 1983;24:236–40.
108. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1987;130(Suppl):81–4.
109. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Piqueras M, et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1132–40.
110. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:14–9.
111. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1516–25.
112. Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, et al. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. *Dig Dis Sci* 2000;45:1166–71.
114. Chang L, Lee OY, Naliboff B, et al. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3341–7.
115. Thompson WG. Gender differences in irritable bowel symptoms. *Euro J Gastroenterol & Hepatol* 1997;9:299–302.
116. Zhao YF, Ma XQ, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1020–9.
117. Maxton DG, Martin DF, Whorwell PJ, et al. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: exploration of possible mechanisms. *Gut* 1991; 32:662–4.
118. Maxton DG, Whorwell PJ. Abdominal distension in irritable bowel syndrome: the patient's perception. *Eur Hepatol* 1992;4:241–3.
119. Lewis MJ, Reilly B, Houghton LA, et al. Ambulatory abdominal inducance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:216–20.
120. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3:112–22.
121. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterology* 2003;98:1790–6.
122. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009;136:1544–51.
123. Agrawal A, Houghton LA, Lea R, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008;134:1882–9.
124. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterology* 2009;104:1998–2004.
125. Bernstein JE, Kasich AM. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Pharmacol* 1974;14:617–23.
126. Ganiats TG, Norcross WA, Halverson AL, et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. *J Fam Pract* 1994;39:441–5.
127. Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, et al. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 1997;32:765–8.
128. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in Chronic Idiopathic Constipation Patients with Moderate to Severe Abdominal Bloating: A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One* 2015;10:e0134349.
129. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19–31.
130. Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095–103.
131. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, et al. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002;122:1748–55.
132. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2036–42.