

Diyare Baskın İrritabl Barsak Sendromu'nda Rifaksiminin Etkisi

Gülbanu ERKAN

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

İrritabl barsak sendromu (İBS) altta yatan yapısal ya da biyokimyasal anomali olmaksızın; en az 3 ay boyunca devam eden, kronik tekrarlayıcı karın ağrısı ve dışkılama sayısı ya da dışkı şeklinde değişikliklerle karakterize bir sendromdur. Tanı için semptomların en az altı ay önce başlaması ve son üç aydır sürekli devam ediyor olması gerekir (1-3).

İBS prevalansı farklı jeografik bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika'da İBS prevalansı %10-15, Avrupa'da %10.5 bulunmuştur (4,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda İBS prevalansının %6.2 ile %19.1 arasında değiştiği saptanmıştır (6,7).

İBS'ye kadınlarda, özellikle 50 yaşından genç bireylerde daha sık rastlanmaktadır (1, 8). İBS'li hastalar doğrudan ve dolaylı sağlık harcamalarında önemli bir yük getirmektedir (9).

İBS fizyopatolojisi genetik faktörleri, barsak mikrobiyotasını, immün regülasyon bozukluğunu, bozulmuş barsak permeabilitesini ve barsak beyin etkileşimini içermektedir (10).

İRRİTABL BARSAK SENDROMUNUN TANISI

İrritabl barsak sendromunun tanısında Roma IV kriterleri kullanılmaktadır (3). Fonksiyonel barsak hastalıkları; irritabl barsak sendromu (İBS-diyare, İBS-kabız, İBS-miks, İBS-sınıflandırılmayan), fonksiyonel şişkinlik, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel ishal, sınıflandırılmayan ve opioide bağlı kabızlık olarak sınıflandırılmıştır.

Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı için; şikayetlerin tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması gerekir ve son 3 ayda tanı kriterlerini doldurmalıdır. Buna göre son 3 ayda, haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı olmalı ve aşağıdaki kriterlerden iki ya da daha fazlası eşlik etmelidir.

1. Defekasyon ile ilişkili (defekasyon sonrası rahatlama)
2. Dışkılama sıklığında değişme
3. Dışkı şeklinde değişme








İBS'de alt tipler dışkı kıvamına göre belirlenir. Dışkı kıvamını belirlemek için Bristol Dışkı Formu Skalası (BDFS) (Şekil 1) kullanılır.

Diyare dominant İBS (İBS-D): Dışkılamamanın %25 ya da daha fazlası BDFS Tip 6 ya da Tip 7 iken %25'inden azını BDFS Tip 1 ya da Tip 2 oluşturur.

Kabızlık dominant İBS (İBS-K): Dışkılamamanın %25 ya da daha fazlası BDFS Tip 1 ya da Tip 2 iken %25'inden azını BDFS Tip 6 ya da Tip 7 oluşturur.

Karışık tip İBS (Değişken İBS, İBS-M): Dışkılamamanın %25 ya da daha fazlası BDFS Tip 1 ya da Tip 2 iken %25'inden fazlasını BDFS Tip 6 ya da Tip 7 oluşturur.

Sınıflandırılmayan İBS (İBS-U): İBS tanı kriterlerini karşılayan ancak BDFS skoruna göre İBS-D, İBS-M, İBS-K ile uyumlu olmayan hastaları kapsar.

	Tip 1: Keçi pisliği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosis gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

Şekil 1. Bristol dışkı form skalası.

Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-4. Bristol Dışkı Form Skalası 1997 yılında Lewis SJ, Heaton KW tarafından tanımlanmıştır.

DİYARE BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

İBS'de tedavi karın ağrısı ve barsak semptomlarını düzeltmeye yöneliktir. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri, diyetel düzenlemeler ve ilaç tedavisi kullanılır. Roma IV uzlaşma raporuna göre (3) tedavi seçenekleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastanın semptom şiddetine göre tedavide adım adım ilerlenmelidir.

Tedavide öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet modifikasyonu yapılır. Gaz üreten gıdalardan uzak durmak, seçilmiş vakalarda diyetten laktoz ve glutenin çıkarılması ya da azaltılması yararlı olabilir. Öncelikle Fermente edilebilen Oligosakkaridler, Disakkaridler, Monosakkaridler ve Poliollerinden fakir diyet (FODMAP'ten fakir diyet), stresi azaltma, ağrısı olan hastalarda antispazmodikler ve antidepresanlar kullanılır. Diyare için loperamid ya da safra asidi bağlayıcı ilaçlar verilebilir. Eğer loperamid ya da safra asidi bağlayıcı ilaçlara rağmen semptomlar devam ederse rifaximin, alosteron ya da eluxadoline verilir. Alosetron standart konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ciddi İBS-D tanılı hastalarda sadece kadın cinsiyette kullanılabilen selektif serotonin 5-HT₃ antagonistidir. En önemli yan etkisi ciddi konstipasyon ve iskemik kolittir. Eluxadoline ise FDA tarafından 2015 yılında onaylanan mu-opioid reseptör agonistidir. Eluxadoline biliyer hastalık, pankreatit, yoğun alkol kullanımı, Child C karaciğer hastalığı olanlarda ve kolesistektomili hastalarda kontrendikedir. Eluxadoline ile tedavi edilen vakaların %0.3'ünde akut pankreatit gelişmiştir. Refrakter İBS hastalarında tüm tedavilere

rağmen tipik olarak semptomlar devam eder, yaşam kalitesi bozulmuştur. Sıklıkla bu hastalarda komorbid psikiyatrik bir durum da mevcuttur. Bu yüzden multidisipliner yaklaşım gereklidir (11,12).

İBS-D'de aydınlatılması gereken konulardan birisi de fekal mikrobiyotaya transplantasyonun (FMT) etkili olup olmayacağıdır. İBS-D ve İBS-M hastalarını kapsayan randomize bir çalışmaya 90 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların bir grubuna aktif donör fekal mikrobiyotaya transplantı bir grubuna da plasebo fekal mikrobiyotaya transplantı kolonoskop aracılığıyla

Tablo 1. Diyare baskın İBS'de tedavi önerileri

Tedavi	Doz
Diyetel düzenlemeler	FODMAP fakir diyet, seçilmiş vakalarda gluteni kısıtlama ya da diyetten çıkarma, laktozsuz diyet
Opioid antagonistleri	Loperamid Difenoksilat atropin
Safra asidi bağlayıcı ajanlar	Kolestiramin Kolestipol Kolesevelam
Probiyotik	Farklı seçenekler
Antibiyotik	Rifaksimim
5-HT ₃ antagonistleri	Alosetron
Mikst opioid agonist/antagonist	Eluxadoline

yapılmıştır. İlk üç ayda aktif FMT yapılanlarda, plasebo FMT yapılanlarla karşılaştırıldığında İBS semptom ciddiyeti skorunda istatistiksel anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (%65 vs %43; p:0.049). Ancak bu fark 12 aylık takipte devam etmemiştir (13). Bu çalışmada fekal mikrobiyota çeşitliliği çalışma başında ve FMT sonrası değerlendirilmemiştir ve İBS-K hastaları çalışma dışında bırakılmıştır. FMT'nin İBS hastalarındaki etkinliğini değerlendirecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yürümekte olan çalışmalar İBS'de fekal transplantasyonun bozulmuş barsak ekosistemini düzelterek faydalı olup olmayacağını bizlere gösterecektir.

DIYARE BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMUNDA RİFAKSİMİN

Rifaksimin ihmal edilebilir düzeyde sistemik absorpsiyonu olan barsak selektif bir antibiyotik olup gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı etkili ve bakteriyel rezistan riski az olan geniş spektrumlu bir ajandır (14-17).

2006 yılında Pimentel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İBS hastalarına rifaksimin 10 gün boyunca günde 3 kere 400 mg dozunda verilmiştir. Rifaksimin kolunda diyare, şişkinlik, karın ağrısı ve konstipasyon şikayetlerinde belirgin gerileme gözlemlenmiştir (p=0.002) (18).

2006 yılında yapılan başka bir çalışmada 124 hasta günde 2 kere rifaksimin 400 mg 2x1 ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Hastalar rifaksimin ve plaseboyu 10 gün süre ile almışlardır. Rifaksimin grubunda abdominal şişkinlik, distansiyon ve flatulens şikayetlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir (%41.3 vs, %22.9, p=0,03). Bu klinik fayda uzun süreli takipte de korunmuştur (19).

Konstipasyonu olmayan İBS hastalarında rifaksiminin güvenilirliği ve etkinliği 2011 yılında 2 randomize çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışma (TARGET 1 ve TARGET 2) ile araştırılmıştır. TARGET 1 çalışmasına (n: 623) ve TARGET 2 çalışmasına (n: 637) toplam 1260 hasta dahil edilmiştir. Her iki çalışma da konstipasyonu olmayan İBS hastalarını, 2 hafta boyunca günde 3 defa 550 mg rifaksimin ve plasebo kollarına randomize etmiştir. Hastalar tedavi bitiminden sonra 10 hafta daha izlenmiştir. Rifaksimin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla hastada İBS semptomlarında yeterli düzelme sağlanmıştır (%40.7 vs %31.7, p<0.001). Rifaksimin grubunda abdominal ağrı daha büyük oranda azalmış ve gaita

kıvamı daha çok düzelmiştir. Advers etki sıklığı plasebodan farklı değildir (14).

Weinstock ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada konstipasyonu olmayan İBS hastalarının %74'ünde ilk defa verilen ve tekrar verilen rifaksimin tedavileri ile semptomlarda düzelme olduğu gösterilmiştir (20).

Bir başka retrospektif çalışma, İBS'de 5 kereye kadar tekrarlanan rifaksimin tedavisinin ilk tedaviden bağımsız olarak olguların %75'inde başarılı olduğunu göstermiştir. Tekrarlanan tedavilerde ilaçtan fayda görülen sürenin kısalması anti-biyotiğe klinik direnç gelişmediğini düşündürmektedir (21).

2016 yılında yayınlanan TARGET 3 çalışmasında İBS-D hastalarında tekrarlanan rifaksimin tedavisinin güvenliği ve etkinliği araştırılmıştır. Bu faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya ABD ve Avrupa'dan 270 merkezin hastaları dahil edilmiştir. Hastalar; 18 yaşından büyük olmak, son 10 yıl içinde kolonoskopi ve biyopsi yapılmış ve Roma III kriterlerine göre İBS tanısı olmak kaydıyla çalışmaya alınmıştır. Renal, tiroid ya da hepatik hastalığı olanlar, HIV pozitif hastalar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, diyabetikler ve önceden abdominal cerrahi geçirenler çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca son 14 gün içinde rifaksimin ya da başka bir oral antibiyotik kullananlar, antidiyareik, antispazmodik narkotik ya da İBS için onaylanmış herhangi bir ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son 6 haftadır aynı dozu almak kaydıyla antidepressan kullanımının devamına izin verilmiştir. Tarama aşamasından sonra uygun hastalara açık etiketli rifaksimin tedavisi günde 3 defa 550 mg dozunda 2 hafta verildikten sonra hastalar 4 hafta da tedaviye yanıtı gözlemek için izlenmiştir. Hem karın ağrısı, hem gaita kıvamında 2 haftadan uzun süreli düzelme gösteren hastalar tedaviye yanıt verenler olarak isimlendirilmiş ve bu hastalar 18 hafta daha izlenirken tedaviye yanıt vermeyenler çalışma dışında bırakılmıştır. Tedaviye yanıt verenlerin (1074 hasta) bu 18 haftalık ek gözlem süresi boyunca İBS-D semptomları nüks edenler (n:692 hasta, %64.4) tekrar 2 hafta boyunca günde 3 defa 550 mg rifaksimin (n:328) veya plasebo (n:308) kollarına randomize edilmiştir. Tedaviye yanıt tedaviden sonraki 4 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Hastalar daha sonra 6 hafta daha izlenmiştir. Ardından semptom nüksünden bağımsız olarak tekrar rifaksimin ya da plasebo almışlardır. Sonlanım noktalarının ayrı ayrı değerlendirilmesinde İBS semptomlarında, karın

ağrısında anlamlı azalma ve dışkı kıvamında anlamlı artış saptanmıştır. Advers etkiler her 2 grupta da benzerdir (22).

Bu sonuçlar rifaksiminin İBS'deki faydalı etkilerini güçlü bir şekilde desteklemiştir. Her ne kadar İBS'de barsak mikrobiyotasının değiştiğine dair kanıtlar giderek artsa da İBS'nin kesin fizyopatolojik mekanizmaları halen aydınlatılmaya muhtaçtır. Diğer yandan çoğu çalışma rifaksiminin İBS-D'deki kullanımına odaklansa da diğer İBS alt sınıflarında da bu ajanın etkili olabileceğini düşündüren veriler vardır. İBS-D dışı çalışmalarda rifaksimin tedavisi en fazla 2 ya da 3 defa verilmiştir. Oysaki sürekli ya da tekrarlayan semptomları olan hastalarda bu antibiyotikğin daha sık kullanımı gerekli olabilir.

SONUÇ

Diyare baskın irritabl barsak sendromunda basamak tedavisi uygulanır. İBS-D'de tedavide ilk basamak yaşam tarzı deği-

şiklikleri ve diyetel düzenlemelerdir. FODMAP fakir diyet, gaz üreten gıdalardan kaçınma ve seçilmiş vakalarda laktoz ve gluten eliminasyonu faydalı olabilir. Diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen şikayetler devam ediyorsa farmakolojik tedavi başlanır. Birinci basamakta ilk tedavi antidiyareik ilaçlardır. Eğer antidiyareik ilaçlara yanıt yoksa safra asidi bağlayıcı ajanlar kullanılır. Diğer bir tedavi seçeneği rifaksimindir. Rifaksimin tedavisinin konstipe olmayan İBS hastalarında etkisi pek çok klinik araştırmada gösterilmiştir. Eğer yaşam tarzı ve diyetel modifikasyonlara, antidiyareik, antispazmotik, antidepresan ve safra asidi bağlayıcı ilaçlara yanıt yoksa rifaksimin tedavisi uygulanır. Rifaksimine yanıt alınamayan vakalar alosteron ya da eluxadoline tedavileri açısından değerlendirilir. İBS-D'de FMT'nin etkili olup olmayacağı konusunda yeterli bilgi yoktur, bu konuyu araştıracak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lovell RM, 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, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2566-78.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
4. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-34.
5. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, et al. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002;47:225-35.
6. 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.
7. Yilmaz S, Dursun M, Ertem M, et al. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract* 2005;59:361-9.
8. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991-100.
9. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 1):S1-S5.
10. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015;11(4 Suppl 2):1-19.
11. Filiz Akyüz. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:415-20.
12. Pimentel M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care* 2018;24 (3 Suppl):S35-S46.
13. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:17-24.
14. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
15. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and subinhibitory concentrations. *J Chemother* 2008;20:186-94.
16. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity-a review. *Chemotherapy* 2005;51:67-72.
17. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:201-11.
18. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
19. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhadj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
20. Weinstock LB. Long-term outcome of rifaximin therapy in non-constipation irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:3389-90.
21. Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated İBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011;56:2067-72.
22. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113-21.