

İrritabl Bağırsak Sendromu

Mustafa GÜLŞEN

GATA, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

İBS; toplumda oldukça sık rastlanılan, hayatı tehdit etmeyen fakat yaşam kalitesini bozan, iş gücü kayıplarına yol açan, önemli bir fonksiyonel bağırsak bozukluğudur. Herhangi bir biyokimyasal ya da organik bozukluk olmaksızın kronik karın ağrıları ve dışkılamadaki bozukluklarla karakterize bir sendromdur. Günlük pratikte gastroenterologların en sık gördüğü olgular olup, 1.basamak hizmeti sunan hekimler arasında en yaygın olan 4.tamıdır (1). Hastaların bir çoğu, doktor doktor, hastane hastane dolaşırlar, defalarca çeşitli tetkikler yapılır. Bu yüzden hastalığın maliyeti; hem iş gücü kaybına yol açması, hem de muayene, tetkik ve ilaç masrafları yüzünden oldukça kabarıktır. A.B.D.'de 2000 yılında bu hastalığın total direkt maliyeti 1.7 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (2). Yapılan çalışmalarda, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları olanların, organik gastrointestinal hastalığı olanlara göre daha kötü fonksiyonel duruma sahip oldukları, İBS'li hastaların da genel popülasyona veya GÖRH olanlara göre daha kötü hayat kalitesi skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir (80, 81). Bu yazıda toplumun bu önemli hastalığı yeni literatür verileriyle desteklenerek gözden geçirilecektir.

TASNIF

Roma III fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar tablo 1.de sunulmuştur (72). Roma III'e göre dışkı kıvamı esas alınarak yapılan İBS sınıflaması Tablo 2'de sunulmuştur (73). İBS'nin alt gruplara ayrılmasında dışkı şekli, dışkılama sıklığından daha güvenilir bir kriter olarak kabul görmektedir (76). İBS-M (mikst tip), birinci basamakta en sık rastlanan gruptur. Dışkı kıvamının tanımlanmasında kullanılan Bristol feçes şekil skalası Şekil 1'de görülmektedir (73).

Tablo 1. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

A. Fonksiyonel özofajiyal hastalıklar
B. Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar
C. Fonksiyonel bağırsak hastalıkları
C ₁ - İrritabl bağırsak sendromu
C ₂ - Fonksiyonel şişkinlik
C ₃ - Fonksiyonel konstipasyon
C ₄ - Fonksiyonel diyare
C ₅ - Spesifiye edilemeyen fonksiyonel bağırsak hastalıkları
D. Fonksiyonel abdominal ağrı sendromu
E. Fonksiyonel safra kesesi ve oddi sfinkteri hastalıkları
F. Fonksiyonel anorektal hastalıklar
G. Fonksiyonel hastalıklar : Yeni doğanlar ve bebekler
H. Fonksiyonel hastalıklar : Çocuklar ve adolesanlar

Tablo 2. İBS'nin alt grupları

1. Konstipasyonlu İBS (İBS-C) :Dışkılamanın % 25 ≥ Bristol feçes şekil skalası (B.F.Ş.S.) 1-2 veya dışkılamanın % 25 ≤ B.F.Ş.S 6-7
2. Diyareli İBS (İBS-D) : Dışkılamanın %25 ≥ B.F.Ş.S 6-7 veya % 25 ≤ B.F.Ş.S 1-2
3. Mikst İBS (İBS-M) :Dışkılamanın %25 ≥ B.F.Ş.S.1-2 ve % 25 ≤ B.F.Ş.S 6-7
4. Sınıflandırılmayan İBS : Feçesteki anormallik, diğer tiplerdeki kriterleri karşılamamaktadır.



Şekil 1. Bristol feçes şekil skalası

EPİDEMİYOLOJİ

İBS için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Manning, Roma I, Roma II ve Roma III kriterleri kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı için objektif bir yöntem bulunmadığından, tanı semptomlara dayanmaktadır ve bunun için de genellikle telefon aracılığı ile önceden hazırlanmış olan anket soruları kullanılmaktadır. Kullanılan kriterlere ve sorulara bağlı olarak çıkan rakamlar değişebilmektedir. Bu yüzden bu tür çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak yanıltıcı olabilmektedir.

Drossman ve arkadaşlarınca yayınlanan derlemede Amerika, Avrupa ve Avustralya'da yapılan 11 çalışmada (toplam 23294 hasta) total İBS prevalansı 4,3 ile 21,8 arasında değişen rakamlar olarak bildirilmektedir (3). Bu rakamlar; hastalığı tanımlamada kullanılan kriterlere, spesifik sorulardaki farklılıklara, cinsiyete, yaşa, ırka ve popülasyon yapılarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu yayındaki çalışmaların hepsinde İBS prevalansı kadınlarda, er-

keklere göre daha yüksek bulunmuştur (ort.kadınlarda 15.3; erkeklerde 8.8); hastaların doktora ilk müracaat yaşları 30-50 arasında olup, daha yaşlılarda ilk müracaat sayısı giderek azalmaktadır; beyaz ve siyah ırk arasında prevalans benzer, fakat Hispaniklerde daha düşük olarak bulunmuştur. Sandler'in makalesinde (153) prevalansın beyazlarda siyahların beş katı olduğu belirtilmektedir. İBS'nin Japonya, Çin, Güney Amerika ve Hindistan'da batı ülkelerindeki kadar yaygın olduğu bildirilmektedir (4). Avrupa'da yapılan bir çalışmada İBS prevalansı %21.6, insidansı %1-2 olarak bulunmuştur (5).

Talley'in çalışmasında prevalans 15-44 yaş arasında %14, 45 yaş üstündeki grupta ise %9 olarak bulunmuştur (6).

İsrail'de Sperber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (40), Roma II ve Roma III kriterleri birlikte kullanılmış ve prevalans oranları sırasıyla %2.9 ve %11.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Roma II kriterlerinin daha kısıtlayıcı olduğu fikrini desteklemektedir.

Talley'in bir başka çalışmasında kadın-erkek prevalansları arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (7). Kang'ın meta analizinde (8), 12 batı çalışmasının 8'inde, 8 doğu çalışmasının 4'ünde prevalansın kadınlarda baskın olduğu gösterilmiştir. Asya toplumlarında yapılan çoğu prevalans çalışmalarında bildirilen rakamlar %5-10 kadardır (9). Afrika'da yapılan bir çalışmada ise prevalans %26.1 olarak bulunmuştur (14).

Yurdumuzda da prevalans ile ilgili bazı çalışmalar vardır. Bir çalışmada Elazığ çevresinde %6.3 (10), diğer bir çalışmada ise Sivas bölgesinde %19.1 (11) olarak bulunmuştur.

Ege Üniversitesince yapıldığı bildirilen çalışmada toplam 20 ilden 3214 kişi üzerinde Roma II kriterleri uygulanmış ve fonksiyonel bağırsak hastalıkları oranı %22.4, İBS ise %2.7 olarak bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre yurdumuzda coğrafi bölgeler arasında anlamlı fark bulunmadığı, yurt dışı yayınların aksine sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ve ileri eğitim grubunda fonksiyonel bağırsak hastalıklarının daha az bulunduğu, İBS prevalansının beklenenin altında olmasının muhtemelen Roma II kriter-

lerinin yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir.

İBS'li hastalar, bağırsak semptomları olmayan kişilerle kıyaslandığında daha fazla gastrointestinal sistem dışı şikayetlere sahiptirler ve bunlar için doktora başvururlar (4).

Bazı çalışmalarda İBS'li olgularda kolesistektomi ve histerektomi prevalansının giderek arttığı, appendektominin ise bu operasyon tiplerine nazaran daha yaygın olduğu bildirilmektedir (12, 13). Kasap ve arkadaşlarının 116 olgulu retrospektif çalışmasında (1) batin cerrahisi geçirme sıklığı İBS'li olgularda, kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur, anorektal cerrahi sıklığı ise İBS'li olgularda sağlıklı kişilere göre farklı bulunmamıştır ve kolelitiazisi bulunan İBS'li olgularda kolesistektomi kararının daha dikkatli verilmesi gerektiği bildirilmiştir.

A.B.D.'de İBS semptomları olan kişilerin %70 kadarı medikal yardım aramamaktadır. Bu durum, sosyo-kültürel farklılıklarla, ağrının varlığı ve derecesi ile ve psikolojik bozukluklarla ilişkilidir. Aynı zamanda şahsın sağlık güvencesinin olup olmaması ile de ilişkilidir. A.B.D.'de hastaların %40'ının sağlık güvencesi yoktur. Avustralya'da ise sağlık güvencesi oranı %100 civarında, hekime başvurma oranı ise %73 civarındadır (4).

Russo'nun çalışmasında (16), 1.basamak hizmeti veren polikliniklere başvuran hastaların %35'ini fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların oluşturduğunu ve bunlar içinde de ilk sırayı İBS'nin aldığı bildirilmektedir.

İBS'li hastalar; bağırsak semptomları olmayanlara göre 3 kat daha fazla iş günü kaybına yol açmaktadırlar (17). A.B.D.'de İBS için yılda 2.4 milyon kez hasta muayenesi yapılmakta ve bu esnada 2.2 milyon kez reçete yazılmaktadır (18). A.B.D.'de İBS, gastrointestinal hastalıklar arasında GÖRH'den sonra ikinci sırada yer almakta (15.4 milyon hasta) ve yıllık maliyeti direkt 1.6 milyar dolar, indirekt olarak da 19.2 milyar doları bulmaktadır (19).

ETYOPATOGENEZ

İBS'nin fizyopatolojisi hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Yoğun araştırmalara rağmen, ortaya çıkan sonuçlar çok kere çelişkili olmaktadır ve İBS'ye spesifik fizyolojik ve psikolojik bozukluk henüz saptanamamıştır. Aşağıda hastalığın fizyopatolojisi ile ilgili olarak ileri sürülen mekanizmalar tartışılacaktır:

1. Gastrointestinal motilite: İBS'nin semptomları, geleneksel olarak kolonik motilite üzerine odaklanmıştır. Sağlıklı bireylerde güçlü emosyonel veya çevresel stresler, gastrointestinal kanalda motilite artışına yol açabilmektedir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olanlar stresorlara karşı (psikolojik veya fizyolojik) normal bireylere kıyasla daha büyük bir motilite cevabına sahiptirler (20). Bu motor cevaplar; kısmen bağırsak semptomları ile ilişkilidirler (özellikle kusma, diyare ve konstipasyon), fakat kronik veya rekürrent karın ağrılarını açıklamada yetersizdirler. Bir Asya motilite çalışması (21), kabızlık predominant İBS'de ince bağırsak transitinin yavaşladığını, diyare predominant İBS'de ise hızlı transit olduğunu göstermiştir. Aksine, tüm gastrointestinal transit çalışmasını esas alan bir araştırmada (22) ise diyare predominant İBS'lilerde hızlı transit, kabızlık predominant İBS'lilerde ise normal transit olduğu gösterilmiştir.

İBS'li hastalarda yemek ya da plaseboyu test etmek için kullanılan gastro-kolonik cevap; normal insanlara göre rektosigmoid motor aktivitede anlamlı bir uzamaya yol açmaktadır (4). Yoğun araştırmalara rağmen, İBS tanısı için marker olabilecek nitelikte bir predominant motor aktivite kalıbı saptanamamıştır (4).

2. Visseral hipersensitivite: Visseral hipersensitivite, İBS'de gastrointestinal motilite ile ağrı arasındaki zayıf ilişkiyi açıklamaya yardım eder. Bu hastalarda, balon distansiyonuyla yapılan testlerde ağrı eşikleri düşüktür (visseral hiperalezi) ya da normal intestinal fonksiyonlar sırasında bile artmış bir sensitivite söz konusudur (allodynia) ve visseral ağrının somatik yayılım alanında bir artış söz konusu olabilir (20). Kolonda tekrarlayan balon distansiyonlarının kontrol grubuna göre İBS hastalarında daha uzun süreli ve

daha şiddetli ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (23). Kolonoskopi işlemi sırasında kolon içine hava verilmekte ve bu da distansiyona yol açmaktadır ve hastalar bu sırada ağrı duymaktadırlar. Klinik gözlemlerimiz bu ağrının İBS düşünülen olgularda çok daha yoğun olduğu yönündedir. Zaten İBS hastalarında kolonoskopik işlem sırasında oldukça etkili bir sedasyona ya da anesteziye ihtiyaç duyulmaktadır. Hipersensitivite ve sensitizasyon, bağırsak mukozasındaki ve mezenterik pleksuslardaki reseptörlerin duyarlılığındaki değişimlere bağlı olabilir. Bu değişimlere mukozal inflamasyon, enterik sinirlerin yakınındaki mast hücrelerinin degranülasyonu, serotonin aktivitesinde artış ve bakteriyel çevredeki değişimler veya enfeksiyonlar yol açıyor olabilir (20). Santral sensitizasyon yolu ile de eksitabilite artışı söz konusu olabilir ki burada muhtemelen kronik veya tekrarlayıcı visseral stimülasyonlara bağlı olarak medulla spinalisin dorsal boynuz nöronlarının büyümesi ve böylece santral sinir sistemine gelen uyarıların amplifiye edilmesi rol oynuyor olabilir (24).

İBS'deki visseral hiperaljezi kolona spesifik olmayıp, gastrointestinal kanalın farklı yerlerinde de gösterilebilir (4). Şişkinlik ve aşırı gazdan şikayet eden hastalar gerçekte asemptomatik kontrollerdekine benzer volümlerde gaza sahiptirler, fakat intestinal gaz yükünün işleyişi aksamaktadır (25).

Visseral hiperaljezi, İBS'li hastaların sadece bir kısmında bulunmaktadır. Psikolojik bozukluklar veya kronik tedavi arayışları, bazı hastalarda visseral afferentlerin sensitivasyonuna katkıda bulunuyor olabilir (4).

Visseral hiperaljeziyi, İBS için spesifik bir biyolojik markır olarak kabul etmek zordur. Bu durum, aynı zamanda bağırsak semptomlarının bulunmadığı diğer kronik ağrı sendromlarında da (özofagiyal göğüs ağrısı, fibromyalgia vb.) ortaya çıkabilir (26).

3. İnflamasyon, enfeksiyon ve bakteriyel flora: Detaylı immünohistolojik araştırmalar; özellikle diyare predominant tip İBS'li hastaların bir kısmında mukozal immün sistem aktivasyonu olduğunu göstermiştir (27). Diğer bir çalışmada (28), ciddi İBS'li 10 hastanın 9'unda myenterik pleksusta lenfosit infiltrasyonu ve 6 hastada da nöronal dejenerasyonun varlığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise, kolonik sinirlerin proksimalindeki mast hücrelerinin aktivasyonu ile İBS'deki karın ağrısı arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (29). İBS'de kolon biyopsilerinde saptanan küçük, inflamatuvar değişikliklerin dışında, İBH'da görülenleri anımsatacak şekilde periferik sitokin profillerinde de değişim söz konusudur. O'Mahony'nin çalışmasında (30), anormal bir IL-10 / IL-12 oranı olduğu gösterilmiştir ki bu bulgu, proinflamatuvar bir duruma işaret etmektedir. Dunlop ve arkadaşlarının çalışmasında (34), postinfeksiyöz ve non-postinfeksiyöz İBS olgularında kontrol grubuna kıyasla, lamina propriadaki T lenfositlerde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Konvansiyonel histolojik kriterlere göre bu hastaların biyopsileri normaldir. Buna göre geçmişte İBS'deki küçük inflamatuvar değişiklikleri gözden kaçırdığımız muhakkaktır.

Akut bakteriyel enfeksiyonları takiben hastaların yaklaşık % 20-30 kadarında bağırsak semptomları devam etmektedir. "Post dizanterik bağırsak bozukluğu" terimi bu tabloyu tanımlamak için öne sürülmüştür (4). Rodriguez'in yaptığı bir cohort çalışmada (31) bakteriyolojik olarak kanıtlanmış 318 hasta ile 584 olgulu kontrol grubu 1 yıl takip edilmiş ve gastroenteritli grupta İBS insidansı %4.4, kontrol grubunda ise %0.3 olarak bulunmuştur. Benzer bir diğer çalışmada da pozitif gaita kültürü olan 108 olgunun %16'sında, 206 olgulu kontrol grubunun ise %1.9'unda İBS tanısı konulmuştur (32).

Mearin ve arkadaşlarının cohort çalışmasında (33), salmonella gastroenteritinden 1 yıl sonra, kontrol grubuna göre 8 kat daha fazla İBS geliştiği bildirilmiştir. Marshall'ın çalışmasında bir viral gastroenterit salgını takiben İBS olgularına rastlandığını, fakat bunun bakteriyel kökenlilere göre daha hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir (140).

Bağırsak enfeksiyonlarını takiben, semptomların devam etmesinin veya yeni semptomların ortaya çıkmasının sebepleri belirsiz olmakla birlikte birkaç teori öne sürülmektedir:

• Daha ciddi akut enfeksiyonlarda, mikroorganizmaların mukozaya invaze olup, mukozal sınırları etkileyip, irritabiliteye yol açması mümkündür (4).

• İdyopatik safra asit malabsorbsiyonu, akut enfeksiyondan sonra gelişip semptomlara yol açabilir (4).

• Enteroendokrin hücreler, T lenfositler ve bağırsak permeabilitesindeki artışın, *Campylobacter* enteritini takiben olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler bazen 1 yıldan daha uzun süre devam edebilmektedir (35). Dunlop ve arkadaşlarının bir çalışmasında (36), post enfeksiyöz İBS gelişimi için, enterochromaffin hücre sayısının artmasının ve depresyon varlığının bağımsız göstergeler olabileceği ileri sürülmüştür.

• Antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda kolonik floradaki değişikliklerle ilgili olarak diyare gelişebilir.

• Bazı hastalarda, önceden gizli inflamatuvar bağırsak hastalığı söz konusu olmuş olabilir ya da enfeksiyonu takiben İBH gelişebilir.

• Enterik enfeksiyonları takiben, azalmış disakkaridaz aktivitesi ile birlikte diyetdeki şekerin malabsorbsiyonu söz konusu olabilir (37).

• Gastrointestinal motor fonksiyonların regülasyon bozukluğu söz konusu olduğunda, ince bağırsaklarda staz ve buna bağlı bakteriyel aşırı üreme tablosu ortaya çıkar. Bakteriyel arışı üreme de fermentasyona ve aşırı gaz oluşumuna yol açar. Aşırı gaz, bağırsak içinde birikerek İBS'nin bazı semptomlarını (şişkinlik ve karında rahatsızlık hissi) ortaya çıkarır. Bu hipotezin direkt ve indirekt kanıtları vardır, fakat bunları teyit için daha ileri çalışmalar gereklidir (41).

Parry ve arkadaşlarının çalışmasında (38), önceden mevcut İBS olan hastalar, olmayanlara göre, bakteriyel gastroenteriti takiben daha fazla sayıda, doktora müracaat etme ihtiyacı duymaktadırlar. Buna dayanarak, post enfeksiyöz İBS için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan rakamların gerçekte olduğundan daha fazla olduğunu söylemek de mümkündür.

Ilnyckyj ve arkadaşlarının çalışmasında ise post-traveler's diyareyi takiben İBS prevalansında bir artış

olmadığı bildirilmiştir(39). İBS'nin gelişiminde, değişen bakteriyel floranın katkısı üzerinde de durulmaktadır(20). O'Mahony ve arkadaşlarının çalışmasında *Bifidobacter infantis* kullanımının İBS semptomlarında düzelmeye yol açtığı gösterilmiş ve bunun da IL-10 / IL-12 oranında değişimle (antiinflamatuvar etki) ilgili olduğu ileri sürülmüştür (30).

Liebregts ve arkadaşlarının çalışmasında (152), diyare predominant İBS hastalarında proinflamatuvar sitokin salınımının arttığı gösterilmiş ve bu durumun semptomlar ve anksiyete ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Postenfeksiyöz İBS, bakteriyel ve viral enteritleri takiben oluşmaktadır. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada Soy Türk ve arkadaşları (143), literatürde ilk kez Ege bölgesinde *Trichinella britovi* salgısını takiben 72 hastanın 10'unda (%13.9) İBS geliştiğini, kontrol grubunda ise İBS gelişmediğini bildirmişlerdir.

Bu bulguların ışığında, İBS için "fonksiyonel" damgasını vurmak biraz tuhaf görünmektedir.

4. Santral sinir sistemi modülasyonu ve beyin-bağırsak etkileşimleri: Sağlıkta ve hastalıkta, beyin-bağırsak etkileşimleri, bağırsak fonksiyonlarının modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Beyinden bağırsağa doğru olan sinyaller, organizmanın bütün durumlarında (uyku, uyanıklık, stres, relaksasyon) sindirim fonksiyonlarını optimize ederler. Bunun tersine bağırsaktan beyine doğru olan sinyaller; ruhsal durum modülasyonunda olduğu gibi, refleks regülasyonunda da primer rol oynarlar. Ayrıca, belirli vagal afferent yollar, ağrının algılanmasını da etkileyebilirler (4).

Santral sinir sistemi (SSS); motilite, sekresyon, immün fonksiyon ve kan akışını modüle eder. Beyindeki emosyonel motor sistem, limbik sistem olarak adlandırılmıştır ve bazı paralimbik yapılar (medial prefrontal korteks, amygdala ve hipotalamus), bağırsağa uzanan otonom sinir sistemi vasıtası ile emosyonel değişikliklerle ilişkilidirler. SSS, aynı zamanda bağırsakta oluşan olayların algılanmasında da esas rol oynar. Beyin-bağırsak arasındaki bu iki yön-

lü iletişim, önemli oranda şuurdu olarak algılanmaz. Gerçekte SSS; periferik afferent sinyallerin algılanmasında bir filtre olarak fonksiyon görür ve algılama eşiği, şahsın emosyonel ve bilişsel durumuna göre değişebilir. Çoğu visseral afferent sinyaller, beyin sapına ve talamusa erişirler ve sadece birkaçı, kortekste şuurdu olarak algılanır (4).

Stres, anksiyete veya nahoş olayların çağrışımı; ağrılı olayların algılanmasını artırırken; hipnoz, relaksasyon ve oyalayıcı uğraşlar, algısal duyarlılığı azaltabilir. Strese bağlı visseral hiperaleji; İBS hastalarında visseral hipersensitivitenin önemli bir mediatörüdür. Strese cevabı zayıflatmayı amaçlayan terapötik yaklaşımlar, strese bağlı visseral hipersensitivitenin gelişimini önleyip, strese karşı oluşan otonomik bağırsak cevaplarını etkili bir şekilde önleyebilirler (4).

İBS'li hastaların beyin cevaplarında farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Örneğin, rektal distansiyon esnasında bölgesel serebral kan akım ölçümleri; kontrol grubuna göre İBS hastalarında anterior cingulate korteks, amygdal ve dorsomedial frontal korteksde daha fazla aktivasyon olduğunu ortaya koymuştur (42). İBS'li olmayan kişilerin beyinlerinin, endojen ağrı inhibisyon bölgelerini daha iyi aktive edebildikleri ileri sürülmektedir. Bu durum, İBS için genetik bir predispozisyon olabileceğini düşündürmektedir (43).

Positron emission tomography, fonksiyonel MRI ve benzeri tekniklerle yapılan beyin imaj çalışmaları; visseral stimülasyonlara karşı oluşan beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bir fırsat sağlamaktadır. Bu tür çalışmalar, visseral ağrı ve motilitenin modülasyonunda SSS'nin rolünün anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. İBS'de kontrol grubuna kıyasla rektal distansiyonla anterior cingulate korteks arasında bir ilişki vardır (44). Fonksiyonel MRI ve PET çalışmaları, kontrol grubuna kıyasla İBS'de anterior cingulate korteks aktivitesinin arttığını göstermektedir (45, 46). Rektal distansiyona karşı oluşan anterior cingulate korteks aktivite artışının; anksiyete, stresli olaylar ve abuse (kötüye kullanım) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Beyin-bağırsak disfonksiyonu konseptiyle ilgili olarak, SSS ve enterik sinir sisteminde bulunan çeşitli nöropeptit ve reseptörlerini içeren terapötik yaklaşımlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu nöropeptitler (5-HT, enkefalinler, opioid agonistleri, substans P, calcitonin gen-reletad polypeptide, kolelistokinin, nörokinin reseptörleri, CRH antagonistleri), lokalizasyonlarına bağlı olarak gastrointestinal fonksiyon ve insan davranışları üzerinde birleştirici aktivitelere sahiptirler. Bu tür çalışmalar ümit vericidir (20).

Vücutta büyük oranda bağırsaktaki enterochromaffin hücrelerde bulunan serotonin, peristaltik refleksin önemli bir regülatörüdür. Konstipasyon-predominant İBS'de plazmadaki serotonin salınımı azalmakta ve diyarede atmaktadır (47). İBS ve ülseratif kolitte serotonin sinyalizasyonunda bir defekt olduğu ve mukozal serotonin ve serotonin transporter immünoaktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (48) ki bu durum, İBS'de gerçek bir moleküler defektin olduğu fikrini desteklemektedir.

Fonksiyonel bağırsak hastalarının yaklaşık _ kadarcığında, organların ekstrensek otonomik innervasyonunda anormallikler olduğu gösterilmiştir. Fakat otonomik disfonksiyonların İBS'deki rolü ile ilgili daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

5. Genetik: İkiz çalışmaları ve aile çalışmaları, İBS'de genetik bir katkının olabileceğini düşündürmekle birlikte, genetik konusu tartışmalıdır (49). Genetik faktörler birkaç yolda rol oynayabilirler. Bunlar arasında bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un düşük seviyeleri, serotonin reuptake transporter polimorfizmi (5-HT veya 5-HT blokerlerine cevabı etkiler), g-protein polimorfizmi (SSS ve bağırsak ilişkili aksiyonları etkiler) ve μ 2-adreno reseptör polimorfizmi (motiliteyi etkiler) sayılabilir (20). Bir ikiz çalışmasında İBS ve reflü hastalığında genetik katkının olduğu gösterilmiştir(157).Aday genler ile ilgili çalışmalarla beraber, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin patogeneizde önemli rol oynayabileceklerine ilişkin hipotez çalışmaları devam etmektedir (43).

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının, bazı ailelerde daha sık görülmesi sadece genetik yakınlıkla açıklanamaz. Çocukların ana-babalarından öğrendikleri, bu tür hastalıkların gelişim riskine katkıda bulunabilir. Gerçekten de, İBS'li ailelerin çocukları, İBS'li olmayan ailelerin çocuklarına kıyasla doktora daha fazla sayıda başvurmakta ve daha fazla sağlık harcamasına yol açmaktadırlar (20, 50, 51).

6. Psikososyal faktörler: İBS'li hastalarda, psikososyal faktörlerin rolü ile ilgili çalışmalarda çıkan sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

- Psikolojik stres, gastrointestinal semptomları alevlendirmektedir. Gerçi stresli olaylar çoğu kişide gastrointestinal semptomlara yol açar, ancak, İBS'li hastalar strese karşı özellikle hassas olup, aşırı tepkiler verirler (52). Yapılan çeşitli çalışmalarda İBS hastalarının kontrol grubuna göre hayatları boyunca daha fazla stresli olaylara ve kötüye kullanıma maruz kaldıkları gösterilmiştir (53, 54). Ayrıca İBS hastalarında stres, çok kez semptomların başlamasıyla ve ciddiyetiyle ilişkili görünmektedir (54, 55).

Stres ve psikonörotisizmin, İBS'deki rolü ile ilgili bir hipotez, stres cevabının major bir mediatörü olarak kabul edilen CRF (Corticotropin relasing factor) ile ilgilidir. Veriler, CRF-reseptör sinyalizasyon sistemi ve beyindeki CRF aktivitesindeki artışın,anksiyete bozukluklarına ve depresyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (58). CRF'nin İ.V. uygulanması, İBS hastalarında normal hasta grubuna göre daha anlamlı olarak karın ağrısı ve kolon motilitesini artırmaktadır. Ayrıca bu cevap, bir CRF reseptör antagonistinin uygulanmasıyla azaltılmaktadır (59).

- İBS hastaları arasında psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar yaygındır. Fonksiyonel bağırsak hastalıkları olanlarda psikiyatrik bozuklukların prevalansı %40-90 kadardır (4). Bunlar arasında panik atak, yaygın anksiyete hastalığı, ruhsal hastalıklar, posttravmatik stres hastalığı, uyku bozuklukları, sorunlarla baş edememe sayılabilir (56).

- Psikososyal faktörler sağlık durumunu ve klinik seyri etkilemektedirler (4).

- Psikososyal faktörler, doktora başvuruyu da etkilemektedirler. Bu durum, kliniklere başvuran hastalardaki gerçek psikolojik bozukluk prevalansını, olduğundan fazla saptamaya yol açmaktadır. Gerçekte, doktora başvurmayan İBS hastaları, bağırsak şikayeti olmayan kişilerle psikolojik olarak benzerlik göstermektedirler (57).

- İBS bir kronik hastalıktır ve tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi İBS'nin de birtakım psikolojik bozukluklara yol açması mümkündür (20).

7. Diğer muhtemel mekanizmalar (4):

- Gıda allerjisi: Patogenezde diyetin rolü tartışmalıdır. Bazı gıdaların, bazı hastalarda semptomları tetiklediği bilinmektedir. Bu hastalarda diyetle ilgili manüplasyonlardan faydalanma oranı %15 ila 67 arasında değişmektedir. Yurdumuzda Uz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (121) İBS'lilerde gıda allerjisinin etyopatogenezde rolü olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bir başka çalışmada (155) da, İBS olgularında bazı gıdalara karşı oluşan serum IgG antikor titrelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Karbonhidrat malabsorbsiyonu (ör. laktoz ve fruktoz intoleransı): Özellikle laktoz intoleransı, Türk toplumunda oldukça yaygındır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada prevalans %71 olarak bulunmuştur (60). İBS de oldukça yaygın görülen bir hastalık olduğundan ikisinin birlikteliğine de sık rastlanılacaktır. Dolayısıyla semptomların örtüşmesi söz konusu olabileceği gibi, karbonhidrat malabsorbsiyonunun ne ölçüde İBS semptomlarına katkıda bulunabileceğini kestirmek de zordur.

- Safra asit malabsorbsiyonu

- Nörohumoral veya nöroimmün stres cevapları

- Feçeste kısa zincirli yağ asit seviyesinde artış

- Mukozal bariyer defektleri: Dunlop ve arkadaşları, diyare predominant İBS hastalarında intestinal permeabilitenin arttığını göstermişlerdir (61). Mukozal bariyer defektler, diyetetik ve bakteriyel orijinli luminal antijenlerin pasajına izin vermekte ve böylece mukozal immün cevaplar gelişerek diyareye yol aç-

maktadır. Permeabilite defektlerinin altında yatan muhtemel faktörlerin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. İleriki çalışmalar; İBS'nin patogenezinde luminal faktörler, epitelyal hücreler ve mukozal immünoasitler arasındaki ilişkilerin anlaşılmasında yardımcı olacaklardır.

Wang'ın çalışmasında (141), diyare predominant İBS hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun kolon mukozasında aquaporin 8 ekspresyonu araştırılmış ve hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yazarlar, bu düşüklüğün kolonun absorpsiyon kapasitesini bozacağını ve diyareye yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

- Roka'nın çalışmasında (142), diyare predominant İBS hastalarının kolonlarında luminal fekal serin proteaz aktivitesinin artmış olduğu ve dolayısıyla bu artışın diyare predominant İBS hastalarında patofizyolojik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür.

KLİNİK ÖZELLİKLER ve TANI KRİTERLERİ

Toplumdaki yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyetinin yüksek oluşu, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi iş gücü kayıplarına yol açması nedeniyle İBS tanısının kesinleştirilmesi büyük öneme sahiptir. Ancak hastalığa özgü diagnostik bir test bulunmadığından, karışabilen diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra, tanı; semptomlara dayanılarak konulmaktadır. Fakat semptomlar da yeteri kadar spesifik değildir. Ayırıcı tanıda istenilecek test sayısını minimuma indirebilmek, zaman ve mali tasarruf sağlayabilmek amacıyla 1978'den itibaren çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan ileride bahsedilecektir.

Kronik abdominal ağrı ve bağırsak alışkanlıklarında-kideğişiklikler: Bunlar, nonspesifik olmakla birlikte, İBS'nin primer karakteristik semptomların-dandırılar.

- Kronik abdominal ağrı; genellikle kramp tarzında, şiddeti değişken olabilen ve periyodik alevlenmelerle belirginleşen bir ağrıdır. Genellikle alt abdomen dedir, sıklıkla sol tarafa lokalizedir. Bununla birlikte

lokalizasyon ve ağrı karakteri büyük değişkenlik gösterir. Emosyonel stres ve gıda alımı ağrıyı artırabilir, defekasyonla kısmen ağrı azalır. Ağrıya; major bir psikolojik bozukluk eşlik etmedikçe beraberinde iştahsızlık, malnütrisyon, kilo kaybı olmaz. Progresyon gösteren, uykudan uyandıran ya da uyutmayan ağrılar da İBS için karakteristik değildir (4). Zyo ve arkadaşlarının çalışmasında (147), İBS hastalarında soğuk su içimini takiben visseral hipersentivitede ve dolayısıyla karın ağrısında artış olduğu bildirilmiştir.

- Hastalar bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerden yakınabilirler. Normal bağırsak alışkanlığının sınırları oldukça geniş olup, bir çalışmada normal insanların %99'unun defekasyon sayısının günde 3 kez ile haftada 3 kez arasında olduğu saptanmıştır (63). Bu yüzden hastanın feçesinin volümü, sıklığı ve kıvamı dikkatle soruşturulmalıdır. İBS'li hastalar; diyare, kabızlık ya da her ikisinden şikayet edebilecekleri gibi, tamamen normal defekasyon özelliğine de sahip olabilirler.

- Diyare; genellikle volümü çok fazla olmayan, sık sık yapılan yumuşak kıvamda feçesle karakterizedir. Özellikle uykudan uyanma saatlerinde veya yemeği takiben ortaya çıkar. Çok kez, defekasyona urgency öncülük eder ve dışkılamayı takiben tam olmayan bir boşalma hissi ortaya çıkar. İBS'li hastaların yaklaşık yarısında dışkı ile birlikte müküs çıkışı da olmaktadır. Büyük volümlü diyare, kanlı feçes, gece uykudan uyandıran diyare ve yağlı diyare İBS ile birlikte bulunmaz ve organik hastalıkları düşündürürler (4).

- Kabızlık; günlerce, aylarca sürebilir. Aralarda diyare ya da normal bağırsak fonksiyonları söz konusu olabilir. Feçes, sıklıkla serttir ve tane şeklinde tarif edilebilir. Rektum boş olduğu halde, hastalar tam olarak boşalamadıklarından yakınabilirler. Bu durum zorlu defekasyona, tuvalette uzun süre beklemeye, laksatif ve enemaların uygun olmayan kullanımlarına yol açabilir (4).

Diğer gastrointestinal şikayetler: Üst gastrointestinal semptomlar (gastroözofajial reflüks, disfaji, erken doyma, intermitan dispepsi, bulantı, non-kardiyak göğüs ağrısı) İBS hastalarında sık görülmektedir (4). Hastalar sıklıkla abdominal şişkinlik, aşırı yellenme

ve geğirtiden de yakınabilirler ki bu semptomlar, normal gaz volümlerinde bile oluşabilmektedir.

Ekstraintestinal semptomlar: Seksüel fonksiyon yetersizliği, dismenore, dispareunia, sık idrara çıkma ve urgency eşlik edebilir. Bu hastalar hipertansiyon, reaktif hava yolu hastalıkları, fibromyalgia gibi romatolojik hastalıklara da yatkındırlar (4). Piche ve arkadaşlarının çalışmasında (145); İBS'li hastaların % 62.7'sinde yorgunluk olduğu ve bunun da yaş, cinsiyet, yağ kitlesi ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak dolaşımdaki leptin seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Hastalığın biyolojik bir markırı olmadığından, tanıyı standardize edebilmek için semptomlara dayalı kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1978'de Manning ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (62). Manning kriterleri tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. İBS tanısı için Manning kriterleri

Defekasyonla geçen karın ağrısı
Ağrının başlangıcında daha sık defekasyon
Ağrının başlangıcında daha sulu defekasyon
Gözlenebilir derecede abdominal distansiyon
Rektumdan mukus gelmesi
Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

Talley'in Manning's kriterlerinin diagnostik değeri ni inceleyen çalışmasında, İBS tanısının, mevcut olan Manning's kriterlerinin sayısı ile orantılı olduğu, İBS'yi organik gastrointestinal hastalıklardan ayırmadaki sensitivitesinin %58, spesifitesinin %74 olduğu gösterilmiştir (64). Manning's kriterlerinde kullanılan semptom sayısı arttığında veya en azından 4 semptom kullanıldığında, spesifitesi artarken, sensitivitesi azalmaktadır (66). Kruis ve arkadaşlarınca ileri sürülen skorlama sistemi ise pek taraftar bulmadığından popüler olmamıştır (67). Bu kriterlerin geçerliliği ile ilgili çelişkili sonuçlar da yayınlanınca (4), 1992 yılında daha iyi bir standardizasyon sağlamak gayesi ile uluslar arası bir çalışma grubunun çabalarıyla Roma-I kriterleri yayınlanmıştır (65). Bkz. tablo 4.

Tablo 4. Roma-1 kriterleri

En az 3 aydır, sürekli veya tekrarlayan semptomlar

- Karın ağrısı veya rahatsızlık hissi
Defekasyonla azalan ve / veya
Defekasyon sıklığında değişlikle ilişkili ve / veya
Feçes kıvamında değişlikle ilişkili ve
- Defekasyon anormallikleri (2 veya daha fazlası)
Anormal dışkılama sayısı (>3 kez/gün veya <3 kez/hafta)
Anormal feçes şekli (sert veya sulu-yumuşak feçes)
Anormal feçes pasajı (ıkınma, urgency veya tam boşalamama hissi)
Rektumdan mukus gelmesi
- Genellikle birlikte
Karında şişkinlik hissi

Roma I kriterlerini araştıran çok sayıda makale yoktur. Bir çalışmada sensitivite %65, spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir (68).

Roma I kriterlerini daha faydalı bir hale getirebilmek maksadıyla, 1999 yılında yapılan konsensus toplantısında Roma II kriterleri geliştirilmiştir (69). Roma II kriterleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Boyce ve arkadaşlarının İBS prevalansı ile ilgili yaptıkları çalışmada Manning kriterlerine oranla Roma I ve Roma II kriterleri kullanıldığında prevalans daha düşük bulunmuştur (70). Bu sonuç, Roma I ve II kriterlerinin daha kısıtlayıcı olduğunu düşündürmektedir.

Roma II kriterlerine göre ağrı ya da karında rahatsızlık hissi; bağırsak alışkanlığında değişlik bildiren 3 kriterden en az 2'si ile birlikte olmalıdır. Bundan dolayı, tek başına ağrı ya da 3 kriterden sadece birinin olmasıyla ya da bağırsak alış-

kanlığında değişme; ağrı olmadan İBS tanısı için yeterli değildir. Benzeri semptomlar, farklı fonksiyonel bağırsak hastalıklarında da (fonksiyonel konstipasyon, fonksiyonel diyare, fonksiyonel abdominal ağrı) olabilir. Roma kriterlerinde tanı için ayrıca, semptomların belirli süreler kadar bulunması şartı vardır (66). Roma II kriterlerinde, Roma I'den farklı olarak; bağırsak alışkanlığını gösteren spesifik semptomlar İBS tanısından ziyade, destekleyici bulgular

olarak basite indirgenmiştir; 3 kriterden 2'si tanı için yeterli görülmüştür ve semptomların daha uzun zaman aralığında olması zorunlu hale getirilmiştir (66).

Semptom kriterleri özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, klinik pratikte de kullanılmaktadır. Fakat bu kriterlerin çok da mükemmel olmadığı da gösterilmiştir (71).

Tablo 5. Roma II kriterleri

- Son 1 yılda en az 12 hafta süreyle, aralıklı veya sürekli olarak ortaya çıkan abdominal rahatsızlık hissi ya da ağrı (aşağıdaki 3 özelliğin en az 2'sine sahip)
 1. Defekasyonla rahatlama hissi ve / veya
 2. Defekasyon sıklığında değişiklik ile ilişkili olması ve / veya
 3. Gaita şeklindeki değişiklikler ile ilişkili olması
- İBS tanısını kümülatif olarak destekleyen bulgular
 1. Defekasyon sıklığında anormallik (haftada 3'den az, günde 3'den fazla)
 2. Gaita şeklinde anormallik (sert, taneli veya sulu, cıvık)
 3. Defekasyon işlevinde anormallik (zorlanma, urgency veya tam boşalamama hissi)
 4. Rektumdan mukus gelmesi
 5. Gaz ya da abdominal şişkinlik hissi

Son olarak 23 Mayıs 2006 tarihinde AGA sponsorluğunda yapılan toplantıda Roma III kriterleri geliştirilmiştir (72, 73). (Bkz. Tablo 6).

Roma III kriterlerinde Roma II'den farklılıklar şunlardır (74):

- Semptomların başlangıcı ile ilgili zaman aralığı değişikliği : Tanıdan en az 6 ay önce semptomlar başlamış olmalı ve son 3 ay içinde ise semptomlar aktif durumda olmalıdır. Bu zaman aralığı, Roma II'ye göre (12 ay içinde en az 12 hafta sürme şartı) daha kısıtlayıcıdır. Son 3 ay içinde, her ay en az 3 gün semptomlar mevcut olmalıdır (fizyopatolojik çalışmalar için tavsiye edilen gün sayısı haftada 2 gündür).
- Roma II, İBS'yi alt gruplara ayırırken; dışkılama sıklığı, dışkının şekli ve defekasyonla ilgili semptomları esas almaktadır ki bu ayırım biraz karmaşıktır.

• Roma III ise alt gruplara ayırım yaparken sadece dışkının kıvamını esas almaktadır. Alt grup ayırımı; farklı patofizyolojik mekanizmalar ve farklı tedavi seçenekleri söz konusu olduğu için, klinik pratikte önemlidir. Yeni sınıflama Tablo 2'de de gösterildiği üzere IBS-C, IBS-D, IBS-M ve IBS-U şeklindedir. İBS-M'de sert ve gevşek dışkılama değişiklikleri saatler ve günler içerisinde ortaya çıkarken, alt grupların birbirine dönüşümü haftalar ve aylar içerisinde söz konusu olmaktadır. Feçes şekli şekil 1.de gösterilen Bristol feçes skalası ile kategorize edilir ki dışkı şekli, kolon transit zamanını iyi bir şekilde yansıtmaktadır (75).

KLİNİK DEĞERLENDİRME; TANISAL YAKLAŞIM VE AYIRICI TANI:

Etraflı bir anamnez ve fizik muayene ilk vizitte ve sonraki vizitlerde de gerek duyuldukça yapılacak ilk işlemdir. Böylece hem alarm semptomlar sorgulanarak ayırıcı tanı için ipuçları araştırılır (Bkz. Tablo 7), hem mevcut semptomların tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarına bakılır, hem de hastanın beklentileri karşılanıp hastanın hekimine güven duymasına katkıda bulunulmuş olur. Dikkatli bir anamnez, diyetle ilgili faktörleri ve İBS semptomlarını taklit eden ya da artıran ilaçları ortaya koyabilir. Örneğin; laktoz ve sorbitol kullanımı ile şikayetlerin artması, magnezyum içeren antasitlerin diyareye, antikoliner-

Tablo 6. Roma III kriterleri

- Tanıdan en az 6 ay önce başlamış olmak şartıyla son 3 ay içinde her ay en az 3 gün var olan rekurrent abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2 veya daha fazlasının varlığı:
 1. Defekasyonla düzelme
 2. Dışkılama sıklığında değişiklikte birlikte başlaması
 3. Feçesin, şeklinde değişiklikte birlikte başlaması
- Destekleyici semptomlar (tanı için şart değildir)
 1. Dışkılama sıklığında anormallik
 2. Feçes şeklinde anormallik
 3. Anormal feçes pasajı (zorlanma, urgency veya tam boşalamama hissi)
 4. Rektumdan mukus çıkışı
 5. Şişkinlik hissi

jiklerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımının konstipasyona yol açabileceği unutulmamalıdır. Fizik muayenede organomegali, abdominal kitle, ileus bulguları, sarılık gibi bulgular varsa bunların İBS bulunsu bile, İBS ile ilgili olmadığı anlaşılır ve araştırmalar bunlara göre yönlendirilir. Fizik muayenede, palpe edilebilen, hassas sigmoid kolon ve rektal muayenede aşırı hassasiyet, visseral hipersensitiviteyi destekleyen bulgulardır. Rektal muayene; inkontinans veya sulu dışkılama varsa gevşek bir sfinkteri, ya da paradoksikal pelvik taban adale kontraksiyonunu ortaya koymada yardımcı olur ki bu son durumda anorektal testler gerekir.

Hastanın anamnezi tanı kriterlerini karşılıyorsa, alarm semptomlar ve patolojik muayene bulguları yoksa, başka bir araştırmaya gerek olmadan kolayca İBS tanısı konulabilir.

Tanı sonrası klinik özelliklerde değişimler olursa ya da tedaviye cevap yoksa laboratuvar araştırmaları şarttır. İğne kullanmadan yapılan araştırmaların, hastanın tanının doğruluğuna inancını ve hekime olan güvenini sarsabileceğini unutmamalıdır. Gereksiz araştırmalar ise hem maliyeti artırır, hem de zararlı olabilir.

Tarama testlerini şu durumlarda mutlaka yapmalıdır: Semptomların kısa süre önce başlamış olması, ciddi yetinde kötüleşme olması, semptomların giderek yaygınlaşması, semptomların ileri yaşlarda başlamış olması, aile anamnezinde kolon kanseri veya İBH bulunması, eşlik eden psikososyal problemlerin bulunmaması ve daha önce hiçbir laboratuvar araştırılması yapılmamış olmasından dolayı psikolojik tetmin gerektiren durumlarda tarama testleri yapılmalıdır.

Tablo 7. İBS ayırıcı tanısında alarm bulguları (66)

Öykü: Kilo kaybı, ileri yaşta başlangıç, gece uyandıran semptomlar, aile öyküsü (kanseri, İBH).

Fizik muayene: Ateş, abdominal muayenede kitle, hepatomegali, artrit, dermatit, malabsorbsiyon bulguları.

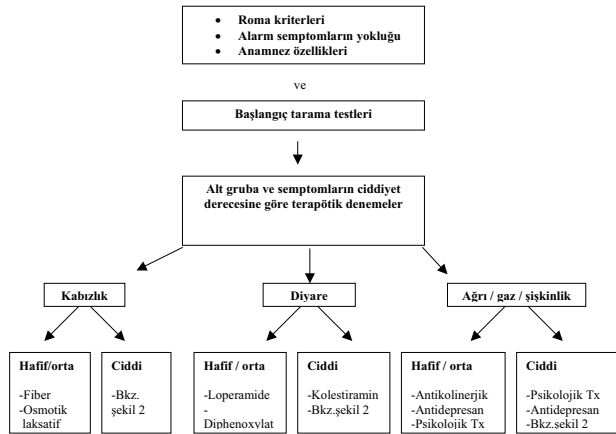
Başlangıç laboratuvar: Anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, gaitada gizli kan varlığı, anormal biyokimya bulguları.

Başlangıç tarama testleri olarak; tam kan sayımı, eritrosit, sedimentasyon hızı, rutin biyokimya analizi, gaitada gizli kan, gaitanın mikroskopik incelemesi, tiroid stimulating hormon sayılabilir ki bunlar İBS’de normal çıkmaktadır.

Rektoskopi ya da kolonoskopi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 50 yaşın üzerinde kolon kanseri riskindeki artıştan dolayı, endoskopik inceleme önerilmektedir (77). Bu yaş sınırının ülkemiz için 40 olması, daha uygun görünmektedir. Daha genç yaşlarda ise özellikle ailesinde kolon ca. anamnezi bulunanlarda, alarm semptomların varlığında, diyareli İBS’lerde İBH’yi ve mikroskopik koliti ekarte edebilmek için kolonoskopi ve mukozal biyopsi önerilmektedir (4).

Abdominal ultrasonografi, genellikle rutin olarak önerilmemektedir. Ancak gerek alt gastrointestinal incelemeler, gerekse U.S., anksiyeteli ve kanser fobisi olan hastalarda önerilebilmektedir. Hastalarda kolonda divertiküllerin saptanması, İBS tanısını değiştirmez. Özellikle ishallerde laktoz tolerans testi önerilir. Ciddi derecede laktoz intoleransı olanlardan pek çoğunda ihmal edilebilir semptomlar vardır. Gerek İBS, gerekse laktoz intoleransı toplumda yaygın görülen hastalıklar olduğundan, ikisinin birlikteliğine de sık rastlanılmaktadır. Bu birliktelik durumunda İBS tedavisi vermeden önce hastaya 1-2 hafta laktozsuz diyet verilerek, semptomların duruma bakılır. Semptomlarda belirgin bir düzelme yoksa, laktoz intoleransının ihmal edilebilir düzeyde olduğu ve semptomların asıl olarak İBS’ye bağlı olduğu anlaşılır. Bazı çölyak hastalarında İBS benzeri semptomlar vardır (78). Bu yüzden çölyak hastalığını dışlayabilmek için özellikle diyareli İBS olgularında antiendomysial ve antigliadin antikorlarının varlığını araştırma eğiliminde bir artış vardır. Fakat bu testlerin, klinik özelliklerin çölyak hastalığını düşündürdüğü durumlarda ve lokal prevalansın yüksek olduğu yerlerden gelen hastalarda bakılması önerilmektedir.

Anamnez, fizik muayene, semptom kriterlerinin değerlendirilmesi, alarm bulgularının dışlanması ve başlangıç tarama testlerinden sonra % 95 olguda ta-



Şekil 2. İBS'li hastaların değerlendirilmesi (4)

nı genellikle doğru olarak konulmuş olur (79). Daha ileri araştırmalara girişilmeden önce pek çok olguda terapötik denemeler (Bkz. Şekil 2) yapılır (alt grubun tipine ve ciddiyet derecesine göre), 3 ile 6 hafta kadar sonra hastalar yeniden değerlendirilir ve tedaviye alınan cevap durumuna bakılır. Şayet. semptomatik düzelme yoksa, daha ileri incelemelere başvurulur (Bkz. Şekil 3).

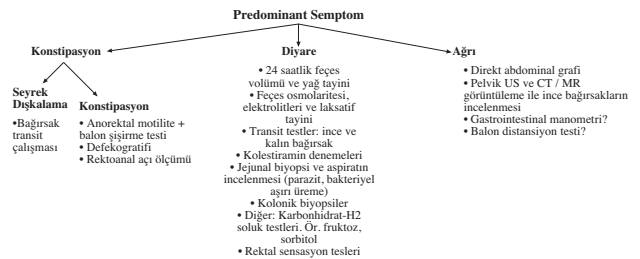
Terapötik denemeler için; konstipasyonlu tipte fiber veya osmotik laksatif; diyareli tipte loperamide veya diphenoxylate-atropin ve belki kolestiramine; ağrı / gaz / şişkinlik semptomlarının ön planda olduğu halde; antikolinergik veya daha ciddi durumlarda antidepresan veya psikolojik ilaçlar uygulanır (Bkz. Şekil 1). Yukarıda belirtildiği üzere 3-6 hafta sonra hasta yeniden değerlendirilir. Şayet tedavi başarısız ise ya da başka belirti ve bulgular ortaya çıkarsa, şekil 2 de gösterildiği gibi, daha spesifik araştırmalara başvurulur:

- Seyrek dışkılaması olan hastalarda Sitzmark tekniği kullanılarak tüm bağırsak transit çalışması yapılır, düz abdominal grafi de fekal retansiyon veya obstüktif belirtileri değerlendirmede yardımcı olur (4). Dyschezia veya yetersiz boşalma belirginse, defekasyona karşı bir obstrüksiyon düşünülüyorsa ya da fizik muayene, zorlanma ile birlikte zayıf pelvik döşeme relaksasyonunu destekliyorsa daha ileri anorektal testler gereklidir. Bunlar; balon şişirilmesi ile birlikte anorektal motilite testleri (pelvik döşeme dyssinerjisini değerlendirmek için) veya defekografidir (enterosel veya rektoseli değerlendirmek için).

- Şayet diyare ön planda ise yapılacak testler şunlardır: 24 saatlik feçes volümü ve yağ tayini, feçeste elektrolit ve laksatif araştırılması, giardia ve gluten enteropatisi için ince bağırsak biyopsisi, mikroskopik kolit (kollegenöz ve lenfositik kolit) araştırılması için kolon biyopsisi. Bazen transit testleri, diyarenin motilite komponentinin ciddiyetini değerlendirmede yardım edebilir. Diyare özellikle bir kolesistektomi operasyonunu takiben ortaya çıkmış ya da daha da kötüleşmişse kolestiraminle yapılacak bir deneme tedavisi tanıda yardımcı olabilir. Jejunumdan yapılacak olan biyopsi ve aspirat incelemeleri; malabsorbsiyon (ör. gluten enteropatisi), giardia ve bakteriyel aşırı üremeyi değerlendirmede yardımcı olabilir. Diyareye yemek sonrası şişkinlik ve gaz eşlik ediyorsa bakteriyel aşırı üremeyi ekarte etmek için hidrojen nefes testi yapılabilir (4).

- Ağrı ön plandaysa veya ciddi şişkinlik varsa, akut epizot esnasında düz abdominal grafi çekilmelidir (ileus araştırılır, aerofaji varsa mide gazının arttığı görülür vb.). Gerekirse, ilave görüntüleme çalışmaları, özellikle diğer semptomlar (kusma, kilo kaybı, abdominal kitle, düzensiz adet, anormal kan tahlilleri) varsa yapılır (ince bağırsak grafisi, CT, US). Balon distansiyon testi rektal veya kolonik visceral hipersensitiviteyi teyit etmek için genellikle araştırma gayesi ile yapılabilir (4).

Akhtar ve arkadaşlarının retrospektif çalışmalarında (146) hastalık süresi ortalama 11 yıl olan 622 İBS olgusunun kolonoskopi bulguları, İBS olmayan fakat gastrointestinal şikayetleri nedeniyle kolonoskopi yapılan 642 hasta ile kıyaslanmıştır. Buna göre İBS grubunda normal kolonoskopi oranı %48.4, hemoroid %21.2, polip % 20.3, divertikül %19, anjiodysp-



Şekil 3. Terapötik denemelerin başarısız olduğu hastalarda yapılacak olan diagnostik değerlendirmeler (4)

lasia % 11.9 olarak; kontrol grubunda ise normal kolonoskopi oranı %46.9, hemoroid %22.6, polip %22.4, divertikül %20.6 ve anjiodyspasia %12.1 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında lezyonlar açısından anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlara göre İBS hastalarında da, İBS olmayanlarda olduğu gibi organik lezyonların gelişebileceği unutulmamalıdır.

Ayrırcı tanı: İBS'nin ayrırcı tanısında Tablo 8'deki durumlar akla getirilmelidir. Suh ve arkadaşlarının çalışmasında (144), İBS'de veya konstipasyonlu hastalarda iskemik kolit riskinin 2-3 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Mekanizma meçhüldür, ama iske mi, kullanılan ilaçlarla da ilişkili olabilir.

İBS yaygın görülen bir hastalık olduğundan, diğer yaygın görülen hastalıklarla birlikte (GÖRH, fonksiyonel dispepsi, laktoz intoleransı) görülebilir ya da daha az görülen hastalıklarla (İBH, gluten enteropatisi) birlikte bulunabilir. GÖRH ve İBS'nin, benzer fizyopatolojik sürecin gastrointestinal sistemin farklı seviyeleri etkilemesiyle oluşan iki ayrı antite olmaları da mümkündür. Aynı durum fonksiyonel dispepsi için de söylenebilir (150). İBS birlikteliğinin söz konusu olduğu GÖRH olguları İBS eşlik etmeyenlere göre GÖRH semptomlarını daha ciddi olarak algılamakta ve antireflü tedaviye daha az cevap vermektedirler (149).

İBS ve mikroskobik kolit arasında semptomatik bir örtüşme söz konusu olabilmektedir. Limsui ve arka-

daşlarının çalışmasında (151), 131 mikroskobik kolit olgusunun %33'üne daha önceden İBS tanısı konulmuştu ve %53'ü (69 olgu) Roma I, %56'sı (73 olgu) ise hali hazırda Roma II kriterlerini karşılamakta idi. Bu sonuç, semptomlara dayalı tanı kriterlerinin mikroskobik kolit tanısını dışlayacak kadar spesifik olmadığını göstermektedir. Bu yüzden diyare predominant İBS tanısını koymadan önce, mikroskobik kolit tanısı açısından kolon biyopsisi önerilmektedir.

İBS ve İBH arasında ortak semptomlar olduğundan ayrırcı tanıda İBH önem arz etmektedir. Her iki hastalıkta da rol alan birkaç ortak potansiyel mekanizma sözkonusudur(154). Bunlar arasında mukozal permeabilite değişiklikleri, luminal flora ve mukozal immün sistem arasındaki etkileşimler, persistan mukozal immün aktivasyon, bağırsak motilitesindeki değişiklikler ve stres yapıcı olaylar sayılabilir. İBS'li hastaların bir kısmında düşük dereceli de olsa mukozal inflamasyonun gösterilmesiyle (154), İBH'da etkili olduğu gösterilmiş olan probiyotik, antibiyotik ve anti inflamatuvar ajanların İBS tedavisinde de kullanılması ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (154).

TEDAVİ

Tedavi stratejisi; semptomların tabiatı ve ciddiyet derecesi, İBS semptomlarının gıda alımı ve/veya defakasyonla ilişkisi, fonksiyonel yetersizliğin derecesi ve psikososyal problemlerin mevcudiyeti üzerine kurulmaktadır. Genellikle hafif semptomlar; visseral hiperaktivite ve/veya hipersensitivite ile primer olarak ilişkilidirler ve sıklıkla bağırsak üzerine doğrudan etkili olan farmakolojik ajanlarla semptomatik olarak tedavi edilirler. Daha ciddi semptomlar ise, daha belirgin psikososyal problemlerle ilişkilidirler ve sıklıkla psikolojik/davranışsal tedavi ve antidepresan ilaçları gerektirirler (4). Hastanın bir günlük tutarak (2-3 hafta kadar) semptomların özelliklerini kaydetmesi hekime yardımcı olabilir. İBS, kesin tedavisi olmayan kronik bir durumdur. Bunun sonucu olarak da tedavi, semptomların düzeltilmesi üzerine odaklanmaktadır. Hastanın niçin yardım istediğine cevap bulmak önemlidir. Optimum tedaviyi geliştirirken, hastalığa etki eden tüm faktörler gözönünde bulundurulmalıdır.

Tablo 8. İBS ayrırcı tanısı (66)

• Diyetetik faktörler: Laktoz, kafein, alkol, yağ, gaz üreten besinler, ilaçlar.
• Enfeksiyonlar: Giardia lamblia, bakteriyel enfeksiyonlar, Amip, yersinia, Strongyloides stercoralis
• İnflamatuvar durumlar: İBH, mikroskobik kolit
• Kolon ca.
• Malabsorbsiyon sendromları (Ör. gluten enteropatisi, postgastrektomik durumlar, pankreatik yetersizlik vb.)
• Psikolojik durumlar: Anksiyete, panik bozukluklar, depresyon vb.)
• Diğer: Endokrin hastalıklar (ör.diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi), endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalıklar, endokrin tümörler, AIDS, gastrik sarkoidozis (148).

Genel tedavi taklaşımı:

1. Terapötik İlişki: Etkili bir hasta hekim ilişkisi, etkili tedavinin de temelini teşkil eder. Hekim; hastasını çok iyi dinlemeli ve endişelerini anlamalıdır, hastaya hastalığı tam olarak açıklanmalıdır, hastanın endişe ve beklentilerine cevap verilebilmelidir, gerçekçi olunmalıdır, tedavi planında hastaya da danışılmıştır ve uzun süreli bir ilişki sağlanmalıdır (4).

Bu tarz bir yaklaşım, viziit sayısını azaltmakta, hastanın memnuniyet duygusunu artırmaktadır. Uygun tarzda bilgilendirilmeyen hastalar, daha fazla hekim ziyaretine ihtiyaç duymaktadırlar (83). Ayrıca diagnostik ve prognostik bilgi verilirse, hastaların semptomları da azalmaktadır (84).

2. Hastanın eğitimi ve güveninin kazanılması: Hekim hastanın hastalık hakkındaki bilgi seviyesini değerlendirip, hastayı yeterince sözlü ya da yazılı materyalle bilgilendirmelidir. Hastalar genellikle semptomların temelini anlamak isterler ve bununla ilgili araştırmalara girerler.

Pratikte hastalara şunlar söylenebilir:

“Toplumda sık rastlanılan bir hastalığa sahipsiniz. Bu hastalıkta bağırsaklar; gıda, hormonal değişiklikler, ilaçlar ve stres gibi çeşitli uyaranlara karşı aşırı reaksiyonlar gösterirler. Bu uyaranlar bağırsaklarda spazmlara veya gerginliklere ve sinirlerin duyarlılığında artışa neden olabilir. Bu da ağrı, diyare, kabızlık, şişkinlik gibi şikayetlere neden olur”. Ya da:

“İBS, beyin ve bağırsaklar arasındaki iletişimin bozulduğu bir hastalıktır. Bağırsak bozukluğu, anksiyete ve stresi tetikleyebilir onlar da semptomlarınızı daha da kötüleştirebilir. Size faydalı olabilmek için, fiziksel semptomlarınızı ve bunlarla ilişkili emosyonel durumunuzu anlamaya ihtiyacımız var.”

Hekim hastasına yakın ilgi göstermeli, dikkatle dinlemeli ve bu konuyu çok iyi bildiğini hissettirmeli, hastasına güven vermelidir. Teferruatlı anamnez alınmalı, tam bir fizik muayene yapılmalı ve gerekli tarama testleri istenmeli, gereksiz ve tekrarlanan testlerden mümkün oldukça kaçınmalıdır. Hastaya hastalığı hakkında doyurucu bilgi verilmeli ve tereddüt ettiği durumlarda veya sonucunu aldığıında hasta hekimiyle irtibat kurabilmelidir (4).

3. Diyet ayarlamaları: Pek çok hasta, semptomlarını spesifik gıda maddelerine bağlamakla birlikte, gıdaların tipi genellikle semptomlara katkıda bulunmaz. Bununla birlikte belirli gıda ürünleri bazı hastalarda semptomları alevlendirebilir. Bunlar arasında yağlı gıdalar, gaz üreten gıdalar (fasulye, nohut, bezelye, soğan, havuç, muz, kayısı, brüksel lahanası, kereviz, erik, turp, lahana, karnabahar, brokoli, kabak, pırasa, sarımsak vb.), alkol, kafein, gazlı içecekler, laktoz intoleransı olanlarda laktoz, fruktoz intoleransı olanlarda fruktoz ve bazı olgularda aşırı fiber sayılabilir. Hastalara gereksiz kısıtlayıcı diyet vermekten kaçınılmalıdır.

Özellikle gaz ve şişkinlik şikayeti ön planda olanlarda gaz üreten gıdalardan kaçınılmalıdır. Bu tür gıdaların ağrıya yol açması visseral hiperaljezi mekanizması ile açıklanabilir (4).

Gıda allerjisi ya da intoleransın, semptomların gelişiminde bir rol alması muhtemel olmasına rağmen, bu tür bireyleri ayırt etmenin güvenilir bir yolu yoktur. Spesifik diyet antijenlerine karşı yönlendirilmiş serum immünoglobulinlerinin saptanması ileri sürülmüştür, fakat bu testlerin sonuçları ile semptomların iyileşmesi arasındaki ilişkileri onaylayabilmek için ilave çalışmalara gerek vardır (85).

Özellikle kabızlık semptomunun ön planda olduğu hastalarda fiber, genellikle önerilmektedir (diyet ya da ticari preparatlar). Polycarbophil ve methylcellulose gibi sentetik fiberler, psyllium gibi doğal fiberlerden daha solubl olmakla birlikte, doğal fiberlerden daha az gaz yapıcı oldukları ya da daha etkili oldukları ortaya konmamıştır (4). Bazı hastalar, sindirilmeyen fiberin kolonik metabolizmasına bağlı olarak şişkinlik ve gazda artıştan yakınabilirler. Fiberin dozu semptomlara göre ayarlanmalıdır. Fiber alımıyla feçes kitlesi artar, feçesin su tutucu özellikleri artar, jel oluşumu kayganlığı artırır ve safra gibi ajanların bağlanmasında artış olur (86). Diyareli hastalarda faydalı değildir. Cook’un çalışmasında ise(37), fiber verilen İBS’li hastalar ile plasebo verilen İBS’li hastalarda benzer oranlarda semptomatik iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.

4. Medikal tedaviler: Farmakolojik ajanlar, İBS tedavisinde sadece yardımcı ajanlardır. Seçilen ilaç hastanın major semptomuna göre değişmektedir. Hastalık ömür boyu sürdüğü için ilaçların kullanımı genellikle en aza indirilmelidir. İntermittan uygulama da makul görünmektedir. Klinik çalışmalarda İBS için plasebo cevap oranının yaklaşık %40 civarında olduğu unutulmamalıdır (88).

Antispazmodik ilaçlar İBS tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar ya doğrudan bağırsak düz adalesini gevşeterek etkili olurlar (ör.mebeverine ve pinaverine) ya da antikolinergik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör.dicyclomine ve hyosyamine) etkili olurlar. Bu etkiyle uyarılmış kolonik motor aktivite azaltılır ve postprandial abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve fekal urgency durumlarında faydalı olabilirler (4).

Poynard'ın 23 kontrollü çalışmayı içeren metaanalizinde (89) beş antispazmatik ajan plasebodan üstün bulunmuştur (total ağrı iyileşmesi %53'e karşı %41). Bunlar; bir antimuskarinik bileşik olan cimetroprimum bromide (yurdumuzda preparatı yok), kalsiyum antagonist özellikleri ile birlikte kuaterner amonium türevleri olan pinaverium bromide (dicetel film tb. 50 mg) ve ocytylonium bromide (spazmomen film tb.), bir periferik opiat antagonisti olan trimebutine (debridat tb. 100, 200 mg, tribudat 100, 200 mg) ve antimuskarinik kolinerjik etkili, bir beta-phenyl-ethylamine türevi olan mebeverine'dir (duspatalin 100 mg, duspaverin 100). Dicyclomine ve hyoscyamine (buscopan, butopan, molit, spazmol, spazmotek) bu metaanalizde etkisiz bulunmuştur. Bu ilaçların hiçbirine FDA henüz onay vermemiştir (son ikisi hariç).

Onsekiz çalışmayı içeren diğer bir sistematik derlemede (90), A.B.D.'de kullanılan antispazmodiklerin, ancak küçük bir grup hastada kısmi fayda sağladığı ortaya konulmuştur. Yurdumuzda antispazmodik+adsorban kombinasyonu olarak sık kullanılan bir ilaç da alverin citrate+simethicone kombinasyonudur (meteospazmyl kap.).

Klinik pratikte, antispazmodikler ve antikolinergikler, hasta ihtiyaç duydukça günde 2-3 kez akut ataklar için ve post prandial semptomları olanlar için ye-

mekten önce kullanılırlar. Kronik devamlı kullanımda etkileri azalır. Ağrı daha şiddetli ve devamlı ise tedaviye düşük doz trisiklik antidepressanlar eklenebilir (amitriptilin=laroxyl, desipramin=norpramin, doksepin=sinequan, imipramin=tofranil, opipramol=insidon vs.)

Kabızlık ön planda ise, öncelikle diyetdeki fiber miktarı ayarlanır (25 gr/gün). Fiber faydalı değilse osmotik laksatifler kullanılır (milk of magnesia, sorbitol, polyethylene glycol, lactulos). Bunlar da yetersiz kalırsa tegaserod önerilir (bkz.yeni bileşikler). Ancak 2 Nisan 2007'de üretici firma Novartis'den hekimlere gönderilen mektupta 18.000 hastalık çalışma sonucunda tegaserod kullanan hastalarda, plaseboya kıyasla küçük, fakat istatistiki açıdan anlamlı derecede daha fazla sayıda kardiyovasküler iskemik olaylara rastlandığından ilacın kullanımının, A.B.D.'de FDA, yurdumuzda ise Sağlık Bakanlığı tarafından askıya alındığı bildirilmiştir.

Diyare ön planda ise; loperomide (lopermid, diadef 2 mg – 4x2-4 mg/gün) diphenoxylate+atropine (lomotil tb.2.5 mg – 3-4 tb./gün) faydalı olabilirler, düşük dozlarda santral sinir sistemini etkilemezler. Cholestyramine (Kolestran toz 9 gr/poşet – 3-4 poşet/gün) ise kolesistektomili veya safra asit malabsorbsiyonlu hastaların bir kısmında işe yarıyabilir(4). Alosetron (lotronex) da diyareye etkili yeni bir ajandır (bak.yeni bileşikler).

Yeni bileşikler:

Diyare tedavisinde yeni bir yaklaşım, 5-HT3 reseptörlerinin antagonizmi üzerine kurulmuştur. 5-HT3 reseptörleri yaygın olarak enterik motor nöronlarda, visseral afferent sinirlerin periferik terminallerinde ve kusma merkezi gibi santral lokalizasyonlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlerin antagonizmi; visseral ağrıyı, kolonik transiti ve ince bağırsak sekresyonunu azaltmaktadır (92). Bir selektif 5-HT3 antagonisti olan alosetron hydrochloride; diyare-predominant İBS'li bayanlarda, plasebodan üstün bulunmuştur (93, 94, 95). En sık görülen yan etkisi kabızlık olup, klinik çalışmalarda bu oran % 28 olarak saptanmıştır ve hastaların % 10 kadarı kabızlık şikayeti nedeni ile bu çalışmalardan çekilmiştir (4). Önemli

bir yan etkisi de % 0.1-1 oranında görülen akut iskemik kolit olup bu yan etkilerden dolayı Kasım 2000'de piyasadan toplatılmış, fakat sonradan yapılan değerlendirmeler sonucunda 2002 yılında bazı kısıtlamalarla yeniden FDA tarafından onay verilmiştir (4). Başlangıç dozu 1 mg/gün olup, gerek duyulursa 4 hafta sonra 2 mg.a çıkılabilir. Alosetronu, mebeverinle kıyaslayan bir çalışmada (96) alosetron, mebeverinden üstün bulunmuştur. Viramontes'in çalışmasında alosetron, İBS'li kadınlarda, erkeklere göre anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur (97).

Bir 5-HT3 antagonisti olan cilansetron, yapılan iki adet faz II çalışmasında (98) alosetronla benzer etkinlik göstermiş olup, aynı zamanda erkeklerde de etkili bulunmuştur (muhtemelen çalışmalarda fazla sayıda erkek bulunmasından dolayı).

Diğer bir yeni 5-HT3 antagonisti olan ramosetron, diyare predominant İBS'de ümit vaat etmektedir (125), ancak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renzaprid; hem 5-HT3 antagonisti, hem de 5-HT4 antagonisti olan yeni bir ajandır. Renzaprid konstipasyonlu İBS'de, dışkı kıvamını iyileştirmiş, bağırsak hareket sıklığını artırmış, fakat abdominal ağrı ve rahatsızlıkta herhangi bir düzelle yapmamıştır (122). Ayrıca ince bağırsak transiti ve gastrik boşalmayı etkilememiş olmasına rağmen 48 konstipasyonlu İBS hastasında bağırsak fonksiyon skorunda iyileşme ve kolonik transitte hızlanmaya yol açmıştır (123).

Konstipasyonun ön planda olduğu İBS hastalarında yeni bir ilaç ise parsiyel 5-HT4 agonisti olan tegaserod'dur. Bir aminoguanidine indole olan tegaserodun konstipasyon predominant İBS'li bayanlarda etkili olduğu gösterilmiştir (99). Etkili doz günde 2 kez 6 mg'dır. İlaç 2002 yılında FDA onayı almıştı. Ciddi yan etkileri yoktu . En sık rastlanan yan etkisi diyare idi. Diyare nedeniyle ilacı bırakanların oranı %1.6 (104) dır. Karın ağrısı, baş ağrısı, iskemik kolit ve gaz nadir görülmüştür.

Tegaserod, gastrointestinal kanaldaki nöronlarda bulunan 5-HT4 reseptörlerini aktive ederek gastrointestinal motiliteyi artırır, rektal distansiyona karşı olu-

şan sensitiviteyi azaltır (4). Böylece abdominal bölgedeki ağrıyı, rahatsızlık hissini, şişkinliği azaltır, konstipasyonu önler (4). Bu etkiler yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve tegaserod plaseboya üstün bulunmuştur (100-103). Tedavinin başlangıcından 1-2 hafta sonra semptomlar düzelmeye başlamakta fakat zamanla etkinlikte bir azalma olmaktadır. 12 ay devamlı kullanımda güvenli bulunmuştu(105). Bardhan'ın çalışmasında (106), tegaserod tedavisi olan hastaların yarısına yakınında ilaç bırakıldıktan sonraki 8 hafta içinde semptomlar tekrarlamıştır. Ciddi renal ve karaciğer yetmezliklerinde, ileus anamnezi olanlarda, semptomatik safra kesesi hastalarında, odidi disfonksiyonu şüphesinde, abdominal adezyonu olanlarda kontrendike idi. (4). Diğer ilaçlarla karşılaştırmalı çalışmalar da henüz yayınlanmamıştı. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere artık ilaç piyasadan toplatılmıştır.

Bir full 5-HT4 agonisti olan prualoprid'in fonksiyonel konstipasyonlu hastada faydalı olduğu gösterilmiş, fakat hayvan deneylerindeki karsinogenitesinden ötürü klinik çalışmalara son verilmiştir (4).

Parsiyel bir 5-HT3 agonisti olan ve gastroprokinetik ajan olan pumosetrag (MKC-733, DDP-733) faz II çalışmaları devam etmekte olan , konstipasyonlu İBS olgularında etkili yeni bir ajandır (156).

Antibiyotikler ve probiyotikler: Bazı çalışmalarda İBS hastalarının bir kısmında bakteriyel aşırı üreme tedavisi ile semptomların kısmen ya da tamamen düzeldiği bildirilmektedir (113-115). Hem neomisin, hem de rifamisin bu açıdan faydalı bulunmuştur (114, 115, 117). Bir çalışmada konstipasyon predominant İBS'li hastalarda neomisin kullanılarak, metan gazının neden olduğu semptomlarda anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir(116). Bu tür tedaviler her ne kadar İBS hastalarının bir kısmında potansiyel olarak faydalı olsa da, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın kesin rolünü, semptomlarla ilişkili olabilecek mekanizmaları ve semptomların azalması üzerine antibiyotiklerin uzun süreli etkilerini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Antibiyotiklerin fonksiyonel abdominal semptomları artırabileceği de bildirilmiştir (119). Daha fazla destekleyi-

ci veriler elde edilene kadar, bakteriyel aşırı çoğalma için rutin araştırma ve antibiyoterapi yaygın olarak önerilmemektedir(118).

İBS'de probiyotik kullanımı ile ilgili giderek artan sayıda çalışmalar söz konusudur. Probiyotiklerin yararlı etkisi özel cinslere özgü gibi görünmektedir. Toplam 8 adet randomize çalışmayı içeren bir derlemedeki (120), çalışmada Streptococcus faecium, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus salivarius ve Bifidobacterium infantis kullanılmıştır. Bu çalışmalardan ilkinde tedaviye cevap alınmamıştır (L.casei ve L.plantarum), üçünde toplam semptom skorlarında anlamlı düzelmeler olmuştur (Streptococcus faecium, L.plantarum+L.acidophilus+Bifidobacterium breve, L.saliavarius+Bifidobacterium infantis). Birinde sadece şişkinlik (L.plantarum), birinde sadece ağrı (L.plantarum), birinde de abdominal distansiyonda düzelme (VSL#3 kombinasyon) olduğu bildirilmiştir. En etkileyici sonuçlar, O'Mahoney ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen Bifidobacterium infantis ve L.salivarius ile yapılan çalışmada bildirmiştir(30). Bu çalışmada probiyotiklerin yararlı etkisinin; antiinflamatuvar sitokinlerin, proinflamatuvar sitokinlere oranının normalizasyonu ile sağlanan immün aracılı bir mekanizma ile olabileceği ileri sürülmüştür. Probiyotikler hakkında daha net konuşabilmek için, spesifik probiyotik türlerinin kullanıldığı daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Asimadoline: Kappa-opioid reseptör aganostidir ve bağırsak üzerindeki etkisini, esas olarak periferik bir mekanizma ile göstermektedir. Kısmen, bağırsaktaki sodyum kanallarını bloke ederek etki ettiğine inanılmaktadır. Bir çalışmada asimadolin'in konstipasyonlu İBS'li hastalarda, balon distansiyonuna cevap olarak kolonik ağrıya azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (124).

CRF antagonistleri: CRF, santral stres cevaplılığına katılan anahtar bir nöroendokrin hormondur ve birçok stres ile ilişkili periferik etkiye ve davranışsal cevaplara aracılık eder. CRF'nin üst bağırsak motilitesini azalttığı ve alt bağırsak motilitesini artırdığı

bilinmektedir (118). Sagami ve arkadaşları (59), CRF reseptör antagonistinin, kontrol grubunun değil ama, İBS hastalarının rektumuna elektrik uyarısı verilerek oluşturulan abdominal ağrıdaki artışı ve anksiyete oranlarını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir.

Klorür kanal aktivatörleri: Lubiproston (RYO211), kronik konstipasyonda çalışılan ve endikasyon için FDA tarafından inceleme yapılmakta olan yeni bir ajandır. Oral yolla verilen bisiklik bir yağ asidi olan bu ajan, ince bağırsakta elektrolit ve sıvı sekresyonunu artırmak için epitel hücrelerin apikal yüzündeki klorür kanalları üzerine etki ederek, kolondaki sıvıyı artırır. Bu durum daha az şişkinlik ve abdominal rahatsızlık ile birlikte daha spontan bağırsak hareketine imkan sağlar (118, 126).

Talnetant: Kimyasal olarak 4-quinoline karboksamiden kaynaklanan, selektif, oral olarak aktif bir NK3 (nörokinin) antagonistidir. NK3 reseptörlerinin spinal kordda buldukları bilinmesine rağmen, bu reseptörler ayrıca intestinal kanalda periferik olarak da bulunmaktadır, intestinal motiliteyi düzenleyebilmekte ve intestinal nosisepsiyonu inhibe edebilmektedirler. Bu etkileri nedeniyle talnetant ve benzeri ajanlar, İBS için terapötik ajanlar olarak araştırılmaktadırlar (118, 127).

Aşağıdaki ajanlarla da ilgili çalışmalar mevcuttur (139):

1. Tip 3 anti muskarinik ajanlar
2. CCK antagonistleri
3. Alfa-2 adrenerjik agonistler
4. Klonidine
5. 5-HT1 agonisti olan buspirone
6. Opioid ajanlar
7. Somatostatin reseptör agonistleri
8. Neurotrophin-3
10. Atipik benodiazepinler
9. Guanylate cyclase-c agonistleri

Psikolojik tedaviler: Bu tür tedaviler; İBS orta-ciddi

derecede ise, hasta diğer medikal tedavilere cevap vermiyorsa ya da stres ve psikolojik faktörlerin semptomların alevlenmesine katkıda bulunması söz konusu ise uygulanırlar. Bu tür bir tedavinin niçin gerekli olduğunun hastaya izah edilmesi ve hastanın ikna edilmesi, tedavinin başarısı için şarttır, aksi halde hasta hekimden kaçır.

Plasebo kontrollü randomize çalışmaların bazıları (107-109) psikolojik tedaviyi faydalı, bazıları ise faydasız (110, 111) bulmuşlardır. Bir psikolojik yaklaşımın diğerine üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur.

Psikolojik tedaviden cevap alınma ihtimalini artıran göstergeler şunlardır: Stres hastanın semptomlarını alevlendiriyorsa, en azından hafif de olsa anksiyete ya da depresyon durumu varsa, predominant semptom abdominal ağrı ya da diyare ise, konstipasyon yoksa, semptomların başlangıç süresi çok uzun değilse cevap iyidir.

Antidepressanlar: İBS tedavisinde kullanılan çok sayıda antidepressan ilaç vardır. Bunlar arasında trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram), yeni antidepressanlar (venlafaxine, mirtazapine) sayılabilir.

Antidepressanlar, ruhsal iyileştirici etkilerinden bağımsız olarak analjezik özelliklere sahiptirler ve bu yüzden nöropatik ağrılı hastalarda faydalı olurlar (112). Ağrıyı dindirmede ileri sürülen muhtemel mekanizmalar şunlardır: Endojen endorfin salınımının kolaylaştırılması, nöropeptin geri alımının blokajı yoluyla desenden inhibitör ağrı yollarının artışı ve ağrı nöromodülatörü olan serotoninin blokajı (4). Trisiklik antidepressanlar ayrıca antikolinerjik özellikleri dolayısıyla diyare-predominant İBS'de faydalı olurlar.

Trisiklik antidepressanlarla nöropatik ağrıdaki iyileşme, antidepressan dozlardan daha düşük dozlarla gerçekleşir. Bu yüzden başlangıçta düşük dozlarda tedaviye başlanır ve etkinin geç ortaya çıkmasından dolayı 3-4 haftada bir doz giderek artırılabilir. Tedavi 6-12 ay sürdürülür, sonra azaltılarak kesilebilir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle ilgili kapsamlı çalışmalar yoktur. Bu ilaçların yan etkileri oldukça azdır.

Anksiyolitikler (ör.benzodiazepinler) uzun süreli kullanılmadıklarından sadece akut anksiyete durumlarında kısa süreli olarak kullanılabilirler.

Alternatif tedaviler:

Forbes ve arkadaşlarının çalışmasında akupunktur ve sham tedavisi olan hastalardaki İBS semptomlarının terapötik cevap oranları arasında anlamlı olmayan ama küçük sayısal bir fark saptanmıştır(128). Ling ve arkadaşları (129), transkutanöz elektriksel stimülasyonun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İBS hastalarındaki rektal duyarlılığı azalttığını göstermişlerdir. İBS semptomları üzerinde bu potansiyel olarak tedavi edici olan yöntem ve etki mekanizmaları için daha fazla çalışma gerekmektedir.

İBS olan hastalarda nane yağı; düz kas gevşetici olarak etki etme yeteneği ve bu nedenle potansiyel olarak abdominal ağrı ve şişkinliği azaltması nedeni ile çalışılmıştır. Grigoleit ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde (130), nane yağı ve İBS ile ilgili 15 çalışma gözden geçirilmiştir. Burada plasebo kontrollü 12 çalışmanın 8'i nane yağının lehine, 4'ü aleyhine sonuçlar vermiştir. Genel başarı anlamında ortalama cevap oranları nane yağı için % 58 (% 39-79), plasebo için % 29 (% 10-52) idi. Üç çalışmada ise nane yağı antikolinerjiklerle karşılaştırılmış, anlamlı fark bulunmamıştır. Daha ileri araştırmalar gerekli olabilir (118).

Çin bitkisel tedavisi ve bazı ülkelerde ticari olarak elde edilebilir olan bitkisel ilaçlar, bazı İBS semptomlarının azalmasında fayda sağlamıştır, fakat düzenli çalışmalar yapılmamıştır (118). İki plasebo kontrollü çalışma, İBS'de Çin bitkisel tedavisinin etkinliğini değerlendirmiştir (131, 132). Her iki çalış-

ma da, gastrointestinal semptomların azalmasında çoklu bitkisel tedavinin, plaseboya kıyasla daha etkin olduğunu saptamıştır.

İBS'li bazı hastalarda uykunun bozulduğuna dair kanıtlar vardır ki bu tespit, bir uyku verici ajan olan melatoninle ilgili çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Song ve arkadaşlarının çalışmasında (133), 2 hafta süreyle yatarken verilen 3 mg melatoninin İBS'li hastalarda rektal ağrı sensitivitesinde ve karın ağrısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Saha ve arkadaşlarının çalışmasında da melatonin, plaseboya kıyasla, İBS'li hastalarda total semptom skorunu anlamlı olarak azaltmıştır (137).

Bilişsel-davranış tedavisi, standart psikoterapi ve hipnoterapi seçilmiş İBS'li hastalarda faydalı olabilir (56). Hipnoz uygulamasının da faydalı olduğu bildirilmiştir, fakat bununla ilgili geniş kapsamlı randomize, kontrollü çalışmalar yoktur. (134). Gonsalko-rale ve arkadaşlarının çalışmasında (136), 12 seanslık bir hipnoterapinin, refrakter hastalarda anksiyete ve depresyonu azalttığı, hayat kalitesini artırdığı ve bu faydanın 5 yıldan daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Psikolojik tedavi yaklaşımları, çift kör uygulanamaz, tedavi zaman alıcıdır, pahalıdır ve sıklıkla her yerde uygulanamaz. Oniki hafta süreyle haftalık yapılan bilişsel-davranış tedavisinin eğitim seanslarından daha faydalı olduğu bulunmuştur (135).

Kutnner ve arkadaşlarının çalışmasında (138), İBS'li adolesan hastalara 1 ay süreyle günde 1 saat yoga uygulanmış ve kontrol grubuna göre semptom skorları anlamlı olarak düşüş göstermiştir.

Öneriler: Yukarıda anlatılan tedavi seçenekleri arasında, seçim yapılırken hastalığın alt tipi, ciddiyet derecesi ve hastanın özel durumu göz önüne alınıp buna göre tedavi stratejisi belirlenmelidir.

1. Hafif semptomların varlığında: Genel tedbirler uygulanır (ör. iyi bir hasta-hekim ilişkisi, hasta eğitimi, hastanın güveninin kazanılması, diyet düzenlemeleri ve şişkinlik belirgin değilse fiber takviyesi). Bu hastalar hekime sık gitmek ihtiyacını duymazlar ve genellikle normal aktivitelerini devam ettirirler (72).

2. Orta dereceli semptomların varlığında: Semptomlar alevlendiğinde bu hastaların normal günlük aktivitelerinde sapsmalar olur, aynı zamanda psikolojik bozukluklar da gösterebilirler. Birkaç hafta süre ile semptomlar izlenmeli, presipite edici faktörler (ör. laktoz intoleransı, aşırı kafein, özel stres yapıcı durumlar) belirlenmelidir. Diyet düzenlemeleri, davranış tedavileri ve psikoterapi faydalı olabilir, semptomlar azaldığında da semptomu uygun ilaç ya da ilaçlar uygulanmalıdır (72).

3. Ciddi ve dirençli semptomların varlığında: Hastaların küçük bir kısmında semptomlar ciddi ve tedaviye refrakterdir. Bu hastalarda sıklıkla psikososyal bozukluklar (anksiyete, depresyon, somatizasyon, kişilik bozuklukları vb) vardır. Bu hastalar gastroenterologlara sık sık giderler ve tamamen iyileşmek gibi gerçekçi olmayan beklentiler içine girerler. Hastalıklarında psikososyal faktörlerin rolü olduğu gerçeğini inkar ederler ve psikolojik tedavilere de cevap vermeyebilirler.

Bu hastalarda hasta-hekim ilişkisi, çok iyi ayarlanmalıdır. Hekim; hastanın isteklerinin doğrultusunda değil de, objektif bulguların temelinde gerekli diagnostik ve terapötik tedavileri almalıdır. Hekim hastalığın ya da ağrının tamamen iyileşmesinden ziyade, hayat kalitesini artırmak gibi daha gerçekçi amaçlar belirlemelidir. Hekim, terapötik seçimleri hastaya sunarak, onu da tedavi sorumluluğunun içine çekmelidir.

Bu hastalarda trisiklik antidepressanlar ya da serotonin-noradrenerjik reuptake inhibitörlerini (ör. duloxetine), ya da selektif serotonin reuptake inhibitörlerini (ör. citalopram, fluoxetine, paroxetine) uygun dozda en az 1 ay vermeli, cevap varsa en az 1 yıl daha verip, sonra duruma göre doz azaltılmalıdır.

Çok ciddi ağrısı olan hastalar, ayrıca ağrı tedavi merkezlerine de gönderilmelidir.

SONUÇ

İBS, toplumda oldukça sık rastlanan (%5-20), hayatı tehdit etmeyen, fakat hayat kalitesini bozan ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan, önemli bir fonksiyonel bağırsak hastalığıdır.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Konu ile ilgili yeni sınırlar gelişmektedir (enfeksiyöz, immün, inflamatuvar, genetik ve santral ağrı mekanizmaları vb.).

Hastalığa özgü diagnostik bir test bulunmadığından, karışabilen diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra

tanı, semptomlara dayanılarak konulmaktadır. Roma kriterleri tanıya yardımcıdır.

Tedavi, semptomların ciddiyetine ve hakim olan semptomu göre ayarlanmalıdır. Patogenezdeki gelişmelere paralel olarak, terapötik yaklaşımlar ve seçenekler de giderek gelişme göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kasap E, Bor S, İter T. İleri referans merkezinde yatırılan irritable barsak sendromlarında batin ve anorektal cerrahi sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2005, 4 (2): 97-9.
2. The Burden of Gastrointestinal Diseases. American Gastroenterological Association 2001.
3. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2002; 123, 2108.
4. Up to date, 14.1; 2006.
5. Jones R, Zydeard S: Irritable bowel syndrome in the general population. BMJ 1992; 304, 87-90.
6. Talley NJ, Zinsmeister AC, Melton LJ. irritable bowel syndrome in a community; symptom subgroups, risk factors and health care utilization. Am J Epidemiol 1995; 142; 76-83.
7. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1991; 101, 927-34.
8. Kang JY. Systematic review; the influence of geography and ethnicity in IBS. Aliment.Pharmacol. Ther.2005; 21; 663-76.
9. Chang F-Y, Lu C-L : Irritable bowel syndrom in the 21st century. Perspectives from Asia or South-east Asia. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22; 4-12.
10. S.Çelebi ve ark.: Epidemiological features of IBS in a Turkish urban society. J Gastroenterol Hepatol 2004; 59; 361-9.
11. Karaman N, Türkay C, Yöner O. The irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. Türk J Gastroenterol 2003; 14; 128-31.
12. Wellor EA, Gelfond AN, Gelland MD, et al.: Chronic pelvic pain and gynecological symptoms in woman with IBS. J Psychosom Obstet Gynecol 1996; 17; 39-46.
13. Burns DG : The risk of abdominal surgery in IBS. S Afr Med J 1986; 70-91.
14. Okeke EN, Ayaba EI. Prevalance of irritable bowel syndrome in a Nigerian student population. Afr J Med Sci 2005, 34(1): 33-6.
15. Kasap E, Bor S:Fonksiyonel barsak hastalığı prevalansı. Güncel Gastroente-roloji. 2006; 10/2; 165-8.
16. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comporison to the past two decades. J Clin Gastroenterol 1999; 29; 339.
17. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. Householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalance, sociodemography and health impact. Dig Dis Sci 1993; 38:1569.
18. Sandler RS: Epidemiology of irritable bowel syndrome in the U.S. Gastroenterology 1990; 99; 409.
19. Sandler RS, Everhart JA, Donwitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the U.S.Gastroenterology 2002; 122: 1500.
20. Drossman D.A.: The functional gasrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130; 1377-90.
21. Lu CLCY, Chen Chang FY, Lee SD. The characteristics of small bowel motility in IBS patients and normal humans. Clin.Sci; 1998; 95; 165-9.
22. Horikawa Y, Mieno H, Inoue M, et al. Gastrointestinal motility in patients with IBS studied by using radiopaque markers. Scand.J.Gastroenterol. 1999; 34; 1990-5.
23. Munahata J, Naliboff B, Harraf F, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with IBS. Gastroenterology 1997; 112; 55-63.
24. Stam R, Ekelenkamp K, Frankhulzjan AC, et al. Long-Lasting changes in central nervous system responsivity to colonic distention after stress in rats. Gastroenterology 2002; 123; 1216-1225.
25. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the IBS. Gut 2001; 48:14.
26. Chun AB, Desautels S, Slivha A, et al. Visceral algesia in IBS, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III Dig Dis Sci 1999; 44; 631.
27. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al : Activation of the mucosal immune system in IBS. Gastroenterology 2002; 122; 1778.
28. Tornblom H, Lindberg G, Hyberg B, et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in IBS. Gastroenterology 2002; 123; 1972.
29. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgior R, et al: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in IBS. Gastroenterology 2004; 126; 693.
30. O'Mahony L, Mc Carthy J, Kelly D, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in IBS : symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005; 128; 541-51.
31. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of IBS after bacterial gastroenteritis: Cohort study. BMJ 1999; 318; 565.
32. Parry SD, Stansfield R, Jelly D, et al : Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. Am J Gastroenterol 2003; 98; 1970.
33. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and IBS after a Salmonella gastroenteritis outbreak; one-year follow-up cohort study. Gastroenterology 2005; 129; 98-104.
34. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective IBS. Am J Gastroenterol 2003; 98; 1578-93.

35. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric IBS. *Gut* 2000; 47: 804.
36. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterocromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125: 1651.
37. Muldoon C, Magaire P, Gleeson F. Onset of sucrase-isomaltase deficiency in late adulthood. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2298.
38. Parry SD, Stansfield R, Jelly D, et al. Is IBS more common in patients presenting with bacterial gastroenteritis? A community-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 327.
39. Ilnyckyj A, Balachandra B, Elliott L, et al. Post-traveler's diarrhea IBS; a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 596.
40. Sperber AD, Shvartzman P, Friger M, et al. A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the true prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(6): 441-7.
41. Lin HC : Small intestinal bacterial overgrowth : a framework for understanding IBS. *JAMA* 2004; 292: 852-8.
42. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with IBS and ulcerative colitis. *Pain* 2005; 115: 398-409.
43. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 724-728.
44. Hobson AR, Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders. Has it helped out understanding? *Gut* 2004; 53: 1198-1206.
45. Drossman DA, Ringel Y, Vogt B, et al. Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe IBS. *Gastroenterology* 2003; 124: 754-61.
46. Hobday DI, Aziz Q, Thacker N, et al. A study of the cortical processing of ano-rectal sensation using functional MRI. *Brain* 2001; 124: 361-8.
47. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-HT metabolism in IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349-57.
48. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and IBS. *Gastroenterology* 2004; 126: 57-64.
49. Saito YA, Petersen GM, Locke GRI, et al. The genetics of IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3: 1057-65.
50. 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.
51. Levy RL, White WE, Von Korff MR, et al. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 451-456.
52. Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, et al. Bowel patterns among subject not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982; 83: 529.
53. Walker LS, Gerber J, Smith CA, et al. The relation of daily stressor to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 85.
54. Drossman DA, Li Z, Lesseman J, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996; 110: 999.
55. Creed FH, Craig T, Farmor RG. Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events. *Gut* 1988; 29: 235.
56. Longstreth GF, Thompson W.G, Chey W.D, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
57. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM: The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 67.
58. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22: 835.
59. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with IBS. *Gut* 2004; 53: 958.
60. Flatz G, Henze HJ, Palabiyıkoğlu E, et al. Distribution of the adult lactase phenotypes in Turkey. *Trop. Geogr. Med* 1986;38: 255-8.
61. Dunlop SP, Hebden J, Naesdal J, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1288-94.
62. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the IBS. *BMJ* 1978; 2: 653-4.
63. Connell AM, Hilton C, Irvine G, et al. Variation of bowel habit in two population samples. *Br Med J* 1965; 5470: 1095.
64. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, et al. Diagnostic value of the Manning Criteria in the IBS. *Gastroenterology* 1991; 100: 591.
65. Drossman DA, Richter J, Talley NJ, et al. *The Functional Gastrointestinal Disorders : Diagnosis, Pathophysiology and Treatment*. Boston, Little Braun, 1994.
66. Dağlı Ü: Irritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 812: 96-103.
67. Kruis W, Thieme C, Weinzierr M, et al. A diagnostic score for the IBS : its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7.
68. Thompson WG : Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In: *The functional gastrointestinal disorders*. Drossman DA (ed), Allan Press, Inc, Lawrence KS, 2000; 351-97.
69. Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders. IN: *Rome II: The functional gastrointestinal disorders*, 2 nd edition, Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ (Eds), et al, Degnon Associates, McLean, VA 2000, p.355.
70. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria : are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 3176-82.
71. Fass R, Longstreth GF, Pimental M, et al. Evidence and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of IBS. *Arch Int Med* 2001; 161: 2081-8.
72. Drossman D.A: The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
73. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al : Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
74. www.romecriteria.org.

75. O'Donnell LJ, Virjoe J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990; 300; 439-40.
76. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100;896-904.
77. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome : A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112; 2130.
78. O'teary C, Wieneke P, Buckley S, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 6; 1463-1467.
79. Schmulson MW, Chang Z. Diagnostic approach to the patient with IBS. *Am J Med* 1999; 107; 205.
80. Drossman DA, Zi Z, Leseman J, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996; 110; 999.
81. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119; 654.
82. Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995; 123; 688.
83. O'Sullivan MA, Mahmud N, Kelleher DP, et al. Patient knowledge and educational needs in IBS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12; 39.
84. Jackson JL, Kroenke K. The effect of unmet expectations among adults presenting with physical symptoms. *Ann Intern Med* 2001; 134; 889.
85. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53; 1459.
86. Friedman G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20; 313.
87. Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, et al. Effect of dietary fiber on symptoms and retrosigmoid motility in patients with IBS. *Gastroenterology* 1990; 98; 66.
88. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials : a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17; 332-40.
89. Poynard T, Regimbeau C, Benhomou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15; 355.
90. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty B, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97; 57.
91. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: A critical review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93; 1131.
92. Kozlowski CM, Green A, Grundy D, et al. The 5-HT₃ receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetized rat. *Gut* 2000; 46; 474.
93. Bardhan KD, Bodemar G, Geldof H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14; 23.
94. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, et al. Efficacy and safety of alosetron in women with IBS : A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355; 1035.
95. Chey WD, Chey WY, Heath AT, et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2004; 99; 2195.
96. Jones RH, Holtmann G, Radrigo L, et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female non constipated IBS patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13; 1419.
97. Viramontes BE, Camilleri M, Mc Kinzie S, et al. Gender related differences in slowing colonic transit by a 5-HT₃ antagonist in subjects with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2001; 96; 2671.
98. Caras S, Krause G, Biesheuvel E, Steinborn C : Cilansetron shows efficacy in male and female non-constipated patients with IBS in a United States Study (abstract). *Gastroenterology* 2001; 120; A 217.
99. Mueller-Lissner S, Fumagalli I, Bardhan KD, et al: Tegaserod , a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves key symptoms of IBS (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118; A 175.
100. Muller-Lissner S, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in IBS patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15; 1655.
101. Kellow J, Lee OY, Chong FY, et al. An Asia-Pacific, double blind placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with IBS. *Gut* 2003; 52; 671.
102. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with IBS. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39; 119.
103. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Wharwell PJ. Tegaserod for the treatment of IBS. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD 003960.
104. Fidelhalt J, Smith W, Rawls J, et al. Safety and tolerability of tegaserod in patients with IBS and diarrhea symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97; 1176.
105. Touges G, Snape WJ, Otten MH, et al. Long term safety of tegaserod in patients with constipation-predominant IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16; 1701.
106. Bardhan KD, Forbes A, Marsdan CL, et al. The effects of withdrawing tegaserod treatment in comparison with continuous treatment in IBS patients with abdominal pain / discomfort, bloating and constipation : a clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20; 210.
107. Payne A, Blanchard EB : A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of IBS. *J Consult Clin Psychol* 195; 63; 779.
108. Wharwell PJ, Prior A, Faragher EB : Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory IBS. *Lancet* 1984; 2; 1232.
109. Toner BB, Segal ZV, Emmott S, et al. Cognitive-behavioral group therapy for patients with IBS. *Int J Group Psychother* 1998; 48; 215.
110. Blanchard EB, Schwarz SP, Suls JM, et al. Two controlled evaluations of multicomponent psychological treatment of IBS. *Behav Res Ther* 1992; 30; 175.

111. Boyce PM, Talley WJ, Koloski NA, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy, relaxation therapy and routine medical care for IBS (abstract). *Gastroenterology* 2001; 120: A 115.
112. Eisendrath SJ, Kodama KT. Fluoxetine management of chronic abdominal pain. *Psychosomatics* 1992; 33; 227.
113. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of IBS. *Am J Gastroenterol* 2000; 95; 3503-3506.
114. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in IBS : a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98; 412-419.
115. Pimentel M, Park S, Kong Y, et al. Rifaximin a non-absorbable antibiotic, improves the symptoms of IBS: a double-blind randomized controlled study. *AM J Gastroenterol* 2005; 100; A-882.
116. Pimentel M, Chatterjee S, Chaw EJ, et al. Neomycin improves constipation-predominant IBS in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; Jul 11 (epub ahead of print).
117. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the IBS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 557-63.
118. Harris LA, Chang L : Irritable bowel syndrome : New and emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22; 128-135.
119. Maxwell PR, Rink E, Huma D, Mendall MA : Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97; 104-108.
120. Verda E.F, Collins S.M : Irritable bowel syndrome and probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21; 697-701.
121. Uz E, Turkay C, Aytac S, Bavbak N: Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population : role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(4): 380-3.
122. Meyers NL, Palmer RMJ, George A : Efficacy and safety of renzapride in patients with constipation-predominant IBS : a phase II b study in the UK primary health care setting. *Gastroenterology* 2004; 126; A-640.
123. Camilleri M, Mc Kinie S, Fox J, et al. Effect of renzapride on transit in constipation predominant IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2; 895-904.
124. Relvaux M, Beck A, Jacob J, et al. Effect of asimadoline, a kappa opioid agonist on pain induced by colonic distension in patients with IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20; 237-246.
125. Hirata T, Funatsu T, Keto Y, et al: Pharmacological profile of ramosetron, a novel therapeutic agent for IBS. *Inflammopharmacology* 2007; 15(1): 5-9.
126. Johanson JF, Gorgano M, Holland PC, et al. Psase III efficacy and safety of RU-0211, a novel chlorid channel activator, for the treatment of constipation. *Gastroenterology* 2003; 124 (Supl 1). A 48.
127. Sanger GJ : Neurokinin NK1 and NK3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141; 1303-1312.
128. Forbes A, Jackson S, Walter C, et al. Acupuncture for IBS : a blinded placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2005; 1; 4040-4.
129. Xing J, Laive B, Mekhail N, et al. Transcutaneous electrical acustimulation can reduce visceral perception in patients with the IBS: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2004; 10; 38-42.
130. Grigoleit HG, Grigoleit P : Peppermint oil in the irritable bowel syndrome. *Phytomedicine* 2005; 12; 601-606.
131. Maddest A, Holmann G, Plein K, et al: Treatment of IBS with Chinese herbal medicine : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280; 1585-9.
132. Maddest A, Holtmann G, Plein K, et al. Treatment of IBS with herbal preparations : results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19; 271-9.
133. Song GR, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in IBS patients who have sleep disturbances : a randomized, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54; 1402-7.
134. Whitehead WE : Hypnosis for irritable bowel syndrome: the empirical evidence of therapeutic effects. *Int J Clin Exp Hypn* 2006; 54; 7-20.
135. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive behavioural therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125; 19-31.
136. Gonsolkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell P.J. Long term benefits of hypnotherapy for IBS. *Gut* 2003; 52; 1623-9.
137. Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(1): 29-32.
138. Kuttner L, Chambers CT, Hardi M J, et al. A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag* 2006; 11(4): 217-23.
139. Andresen V, Camilleri M : Irritable bowel syndrome : recent and novel therapeutic approaches, *Drugs* 2006; 66(8): 1073-88.
140. Marshall JK, Thabane M, Bargaonkar MR, James C: Postinfectious IBS after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; Feb 5 (e pub ahead of print).
141. Wang JP, Hou XH : Expression of aquaporin 8 in colonic epithelium with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin Med J*, 2007, 120 (4) : 313-6.
142. Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, et al. A pilot study of fecal serine-protease activity: a pathophysiologic factor in diarrhea-predominant IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, Mar 1 (e pub ahead of print).
143. Soytürk M, Akpınar H, Gürlür O, et al. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; Feb 21 (e pub ahead of print).
144. Suh DC, Kahler KH, Choi IS, et al. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (6): 681-92.
145. Piche T, Huet PM, Gelsi E, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome : characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (3): 237-43.
146. Akhtar AJ, Shaheen MA, Zha J : Organic colonic lesions in patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit* 2006; 12 (9): CR 363-367.

-
147. Zuo XL, Li YQ, Shi L, et al. Visceral hypersensitivity following cold water intake in subjects with IBS. *J Gastroenterol* 2006; 41(4): 311-7.
 148. Leeds JS, Mc Alinton ME, Lorenz E, et al. Gastric sarcoidosis mimicking irritable bowel syndrome-cause not association? *World J Gastroenterol* 2006; 12(29): 4754-6.
 149. Dickman R, Feore H, Fass R : Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome : a common overlap syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(4): 261-5.
 150. Outlaw WM, Koch KL : Dyspepsia and its overlap with irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(4): 266-72.
 151. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; Dec 19 (e pub ahead of print).
 152. Liebrechts T, Adam B, Bedeck C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-20.
 153. Sandler RS : Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990; 99: 409.
 154. Bradesi S, Mc Roberts JA, Anton PA, Mayer EA: Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 336-342.
 155. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, et al: Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(6):823-30.
 156. Evangelista S: Drug evaluation: Pimoseptin for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Investig Drugs*; 2007;8(5):416-22.
 157. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley N: Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(11):1343-50.