

İrritabl Barsak Sendromuyla İnflamatuvar Barsak Hastalığı Arasındaki İlişki

Hülya ÇETİNKAYA, Onur AYDINLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İrritabl barsak sendromu (İBS) ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), tekrarlayan karın ağrısı, karında şişkinlik ve barsak alışkanlıklarında değişikliklerle kendilerini gösteren iki klinik tablodur (1).

Geleneksel yaklaşıma göre İBH, İBS ile ilişkisi olmayan; barsaklarda inflamasyon veya ülserasyonlarla karakterize ‘organik’ değişiklikler gösteren bir hastalıktır. Çoğunlukla Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak sınıflandırılır; ayrıca makroskopik anormallik olmaksızın histolojik mukozal inflamasyonla giden mikroskopik kolit formları da mevcuttur. Tanısı; öykü, fizik muayene, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulgularla beraber konulur. Klasik semptomlar, rektal kanama, diyare, ateş ve çoğunlukla ekstraintestinal belirtilerle ilişkili kilo kaybıdır. Sebebi hala bilinmeyen bir hastalıktır; etyopatogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, enfeksiyöz ajanlar, değişken barsak epitelyal permeabilitesi ve bozulmuş immün yanıt gibi çok sayıda faktör suçlanmaktadır (1).

İBS ise ‘fonksiyonel barsak hastalıkları’ sınıfında değerlendirilen, toplumda erişkin ve adolesanlarda %10-20 oranında görülen, diğer fonksiyonel hastalıklarla birlikte seyrebilen, azalmış yaşam kalitesi

ve yüksek sağlık giderlerine neden olan bir sendromdur. Tanısı bir grup temel semptomun varlığında, olası nesnel yapısal hastalıkların olmadığı gösterilmesine dayanır (2). Manning ve ark. İBS’yi organik hastalıklardan ayırt edebilmek için 1978’de Manning kriterlerini tanımlamışlardır (Tablo 1). Tanımlanan semptomların en az ikisi kullanıldığında duyarlılığı %84-94, özgüllüğü %55 civarındadır. Kullanılan semptom sayısı artırıldığında özgüllüğü artarken duyarlılığı düşmektedir.

1989’da Manning kriterleri, ‘uzmanlar konseyi’nce İBS standardizasyonu amacıyla geliştirilerek Roma I kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2). Roma I kriterleri-

Tablo 1. Manning kriterleri (1978)

Aşağıdakilerden ≥ 3 ’ünün varlığı;

- Defekasyonla hafifleyen abdominal ağrı
- Sulu/gevşek gaita ile ilişkili abdominal ağrı
- Barsak hareketlerinin sıklığında artma ile ilişkili abdominal ağrı
- Abdominal distansiyon
- Rektumdan mukus çıkışı
- Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

Tablo 2. Roma I kriterleri (1989)

>3 ay, sürekli veya tekrarlayan semptomlar
Abdominal ağrı veya rahatsızlık;
• Defekasyonla rahatlayan
• Gaita sıklığında değişiklikle ilişkili
• Gaita kıvamında değişiklikle ilişkili
Bozulmuş defekasyon (≥2'si)
• Anormal gaita sıklığı (>3kez/gün veya <3kez/hafta)
• Anormal gaita şekli (sert/sulu-gevşek)
• Anormal gaita çıkışı (ıkmama, sıkışma veya tam boşalamama hissi)
• Mukus çıkışı

nin ilk 3 maddesini Manning kriterlerinin ilk 3 maddesi oluşturmuştur. Bu kriterlerin yayınlanmış çalışmalarda değeri kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada Roma I kriterlerinin duyarlılığı %65, özgüllüğü %100'e yakın bulunmuştur.

1999'da Roma I kriterleri tekrar gözden geçirilerek Roma II kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 3). Roma I kriterlerinden farklı olarak, barsak alışkanlığını gösteren özgül semptomlar destekleyici bulgular olarak kabul görmüş, 3 kriterden 2'si tanı için gerekli görülmüş ve semptomların daha uzun zaman aralığında olması zorunluluğu getirilmiştir. Ayrıca İBS; diyare baskın, konstipasyon baskın ve değişken tip olmak üzere alt tiplere ayrılmıştır. Roma I kriterlerine göre İBS tanısı konulan hastaların ancak %30.8'nin Roma II kriterlerini karşıladığı; kalan kısmının ise diğer fonksiyonel barsak hastalıkları sınıfına girdiği görülmüştür.

Son olarak 2006'da Los Angeles'ta yapılan bir toplantıda Roma III kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 4). Roma II'den farklı olarak; a-bir semptomun kritere uygun olması için belirli bir eşik sıklığı zorunlu kı-

Tablo 3. Roma II kriterleri (1999)

≥1 yılda başlayan, en az 12 hafta, aşağıdaki 3 özelliğinden en az 2'siyle beraber (aralıklı veya sürekli) abdominal rahatsızlık veya ağrı;
• Defekasyonla rahatlama
• Dışkı sıklığında değişiklikle ilişkili
• Dışkı şeklinde değişiklikle ilişkili

Tablo 4. Roma III kriterleri (2006)

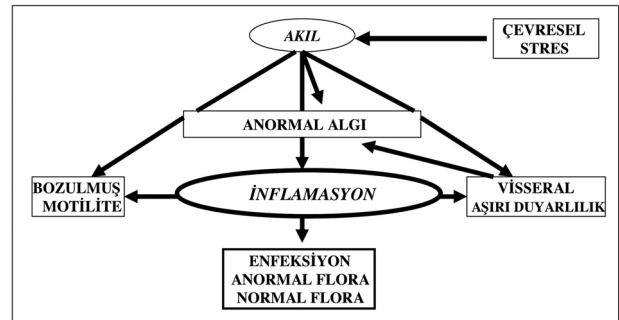
≥6 ayda başlayan, en az 3 ay süren, aşağıdakilerden en az 2'siyle ilişkili tekrarlayıcı abdominal rahatsızlık veya ağrı;
• Defekasyonla rahatlama
• Dışkı sıklığıyla ilişkili
• Dışkının şeklindeki değişiklikle ilişkili

lmıştır (örneğin; son 3 ayda, ayda en az 3 gün gibi), b-semptomların ilk başladığı zamanla, şimdiki zaman arası süre ≥1 yıldan ≤6 aya indirilmiş ve c-İBS alt tipleri tekrar gözden geçirilmiştir. Buna göre İBS alt tipleri; diyareli İBS, konstipasyonlu İBS, karışık tip İBS ve tiplendirilememiş İBS olarak değiştirilmiştir.

Tabii bir kere tespit edilen organik bir değişiklik, yukarıdaki kriterlere uyan bu fonksiyonel sendromun tanısını ortadan kaldırmaktadır.

Yakın zamana kadar İBS ve İBH tamamen ayrı hastalıklar olarak kabul ediliyordu. Günümüzde İBS'de 'düşük dereceli inflamasyonun' tanımlanması bu tezi tartışmalı hale getirmiştir.

E. Quigley İBS'nin olası patogenezinde inflamasyonun merkezi rolü üzerinde durmuştur (Şekil 1). Buna göre bakteriyel veya viral enfeksiyonların, bozulmuş intestinal flora veya normal floraya anormal immün yanıt sonucu motiliteyi ve viseral algıyı bozan mukozal inflamasyonun (barsak-beyin arası etkileşimlerle) İBS kliniğine neden olduğu öne sürülmektedir (3). İBS'de inflamasyonun rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur ve giderek artmaktadır.



Şekil 1. İBS patogenezinde inflamasyon hipotezi(3) (E.Quigley, World J Gastroenterol 2006; 12: 1-5'ten uyarlanmıştır.)

İNFLAMASYON-İBS

İmmün sistemin ve inflamasyonun gastrointestinal (GI) fonksiyonlar üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Chad-wick ve ark. Roma kriterlerine uyan 77 İBS'li hastayı 28 asemptomatik bireyle karşılaştırmış, her iki gruba da kolonoskopik biyopsi sonrası geleneksel histolojik ve immünohistokimyasal inceleme yapmışlardır. İBS'li grubun 35/77'sinde normal histolojik bulgular saptanırken immünohistokimyasal olarak kontrol grubuna göre intraepitelyal lenfositte 1.8 kat, lamina propria CD3(+) T hücrede 2 kat, CD25(+) T hücrede 6.5 kat artış saptanmıştır. İBS'li grubun 31/77'sinde histolojik olarak mikroskopik kolitis saptanırken kontrol grubuna göre anlamlı mast hücre ve nötrofil artışı görülmüş, 8/77'sinde lenfositik kolitisle uyumlu bulgulara rastlanmıştır. Bu sonuç İBS patogenezinde inflamasyonun da rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (5). N. Holme ve ark.'nın yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada, İBS'li ve kontrol grubundaki bireylerin serum regülatuar T hücre (CD25(+)) olan bu hücrelerin mukozal inflamasyonu baskıladıkları bilinmektedir) düzeyleri akım sitometriyle, kolondaki T regülatör hücre düzeyi ise polimeraz zincir reaksiyonuyla FOXP3 mRNA (T regülatuar hücre belirteci) tespitiyle belirlenmiştir. Kontrol grubuna göre serum ve kolon CD25(+), T regülatuar hücrelerinde önceki çalışmanın aksine anlamlı artış saptanmamıştır. Bu sonuç İBS'deki bozukluğun CD25(+) hücrelerdeki sayısal değişkenlikle değil, fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (6). S. Dunlop ve ark. İBS'deki olası inflamasyonu bu sefer 23 postinfeksiyöz (Pİ) İBS, 52 Pİ dışı İBS hastası ve 36 sağlıklı kontrolü, rektal biyopsi ve psikolojik değerlendirme formlarıyla araştırmıştır. Kontrol grubuna göre her iki İBS grubunda anlamlı olarak lamina propria T hücre artışı, Pİ-İBS grubunda diğer gruplara göre anlamlı enterokromafin hücre artışı ve daha fazla depresyon anksiyete skoru saptanmıştır (7).

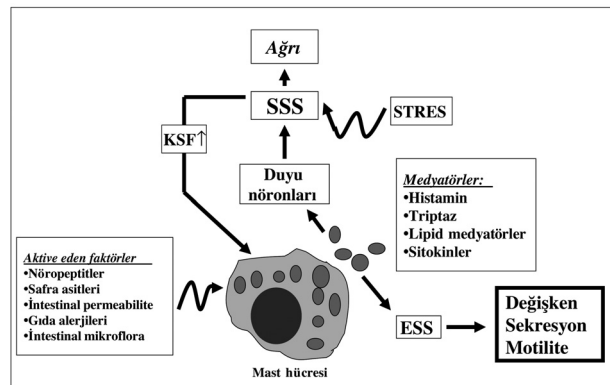
Hans Tornblom ve ark. laparoskopik jejunal tam kat biyopsiyle, İBS'deki inflamasyon ve olası nöropatiyi araştırmıştır. Buna göre 10 İBS'li hasta; 20'si adenoma nedeniyle kolektomi yapılan hastalara ait ileum tam kat biyopsisi, 10'u dejeneratif viseral nöropatili

hastalara ait tam kat jejunum biyopsisi ve 15'i barsak hastalığı bilinmeyen kişilere ait otopsiyelerden alınan tam kat jejunum biyopsisi olmak üzere toplam 45 kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak İBS'li grubun 9/10'unda hem intragangliyonik, hem de perigangliyonik lenfosit infiltrasyonu saptanırken, kontrol gruplarında hafif perigangliyonik infiltrasyon dışında lenfosit infiltrasyonu saptanmamıştır. Ayrıca 9 İBS'li hastadan 6'sında nöronal dejenerasyon saptanmış, bu sonuç; İBS patogenezinde inflamasyonla beraber nöronal dejenerasyonun da rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (8).

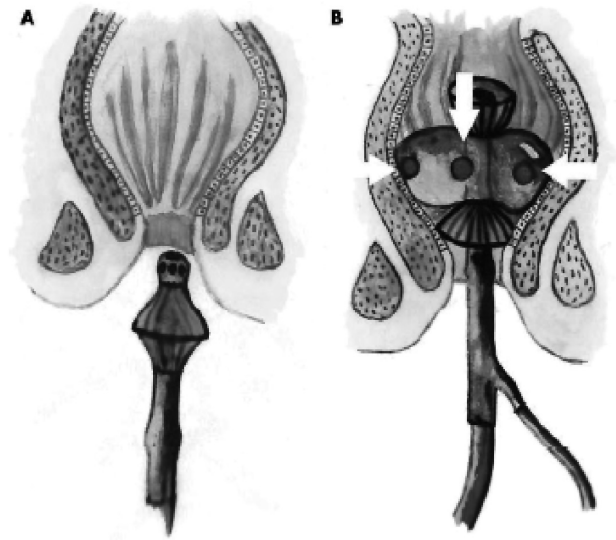
İBS'de İBH'de olduğu gibi normalde dengede olması gereken proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin dengesinin proinflamatuvarlar yönünde bozulduğuna yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Van der Veek ve ark. 111 İBS'li hastayla 167 sağlıklı kontrol grubunun periferik kanlarında TNF- α ve İL-10 gen polimorfizmlerini araştırmışlar ve İBS'li grupta yüksek TNF- α ve düşük İL-10 üreten genotipin daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bu genetik yatkınlığın İBS patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (9). Lucas A. ve ark. 10 remisyonda İBH, 12 diyare baskın (DB) İBS'li, 10 Pİ-İBS'li hasta grubuyla 15 sağlıklı bireye ait hücre kültürlerinde bir β 2 reseptör agonisti olan terbutalin, ek olarak deksametazon uygulaması yapmışlar, terbutalin verilince antiinflamatuvar sitokin olan İL-10'daki artış; İBH'li grupta en az, DB-İBS'li grupta kontrol grubuyla benzer, Pİ-İBS'li grupta en fazla olarak saptanmıştır. Deksametazon sonrası tüm gruplarda TNF- α azalışı benzer saptanmış, bu sonuç; İL-10'un bozulmuş adrenerejik regülasyonunun İBH'da psikolojik stresin hastalık aktivitesine etkisini açıklayan mekanizmalardan biri olduğu, ayrıca sitokinlerin adrenerejik, glukortikoid etkiyle değişken regülasyonunun Pİ-İBS'de rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (10). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da İBS'de rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden İL-17 tanımlanmıştır. Bu sitokinin klasik Th1/Th2 yollarından ayrı olarak çoğalan Th17 hücreleri tarafından salındığı ve kolonik subepitelyal myelofibroblastlarda diğer proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, MAP kinaz...) salınımını artırarak gerek İBS, gerekse İBH patogenezinde etkili olduğu bildirilmiştir (11).

Bu arada İBS’de diğer inflamatuvar hücreler de araştırılmıştır. G. Barbara ve ark. 44 İBS’li hastayla (Roma II kriterlerine uygun) 22 sağlıklı bireyde kolon biyopsisi yapmışlar, mast hücreleri araştırmışlar, mast hücrelerinden sentezlenen histamin-triptaz düzeyini ve elektron mikroskopuyla mast hücreleri-sinir hücreleri arası mesafeyi ölçmüşlerdir. Çalışma sonunda İBS’li grubun %70’inde kontrol grubuna göre anlamlı mast hücre artışı, mukozal histamin-triptaz artışı, degranüle mast hücre artışı, ayrıca mast hücreleri-sinir hücreleri arası mesafenin de anlamlı olarak daha yakın olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuç; İBS’de abdominal rahatsızlıklarda mukozal mast hücreleri ile sinir hücre etkileşiminin etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (12). G. Barbara mast hücre İBS ilişkisini şu şekilde yorumlamıştır: Hastadaki psikolojik stres kortikotropin salıncı faktör (KSF) salgısını artırarak mast hücre sayısını-aktivasyonunu uyarır, ayrıca nöropeptitler, safra asitleri, intestinal permeabilite artışı, gıda alerjileri ve intestinal mikroflora değişiklikleri yine mast hücre aktivasyonuna neden olur. Mast hücrelerden salınan histamin, triptaz, lipid medyatörler ve sitokinlerin, bir taraftan intestinal sinir sistemini etkileyerek değişken motilite ve sekresyona neden olurken, diğer taraftan duyu nöronlar aracılığıyla viseral hiperaljeziye neden olduğu düşünülmektedir (13) (Şekil 2).

İBH ve İBS’de nötrofil ve eozinofiller de araştırılmıştır. G. Kristianson ve ark. mukozal yama tekniği

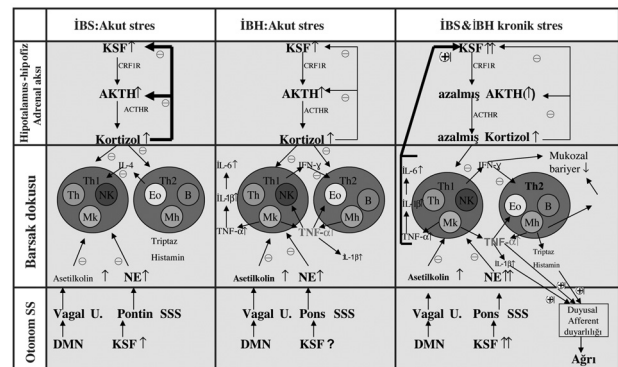


Şekil 2. Mast hücreleri-İBS ilişkisi, KSF: kortikotropin salıncı faktör, SSS: santral sinir sistemi, ESS: enteral sinir sistemi (G. Barbara ve ark. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 6-17’den uyarlanmıştır.)



Şekil 3. Mukozal yama tekniğinde kullanılan aletin şematik çizimi. A) Alet, balonu şişmemiş halde, ucunda selluloz yamalar mevcut. B) Rektal ampullada aletin balonu şişirilmiş ve selluloz yamalar rektal mukozaya yapışmış halde (G. Kristjánsson, Gut 2004; 53: 1806-12’den alınmıştır.)

(Şekil 3) adı verilen bir yöntemle 19 aktif ülseratif kolit (ÜK), 8 inaktif ÜK, 13 İBS, 13 inaktif çölyak hastası, 12 kollajenöz kolit hastası ve 16 sağlıklı bireyden rektal mukozal örnekleme yapmışlar ve nötrofil, eozinofil hücrelerine ait medyatörlerin kantitatif ölçümlerini yapmışlardır. Sonuç olarak tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak bu medyatörlerde artış saptanmış, mukozal yama tekniği, İBS gibi düşük dereceli inflamasyonla seyreden hastalıklarla



Şekil 4. İBS ve İBH’de akut ve kronik stres, SSS ve barsak immün sistemi ilişkisi: KSF: kortikotropin salıncı faktör, AKTH: adrenokortikotropin hormon, NE: norepinefrin, DMN: dorsal medyanükleus, SSS: santral sinir sistemi Th: T helper, NK: Natural killer, Mk: Makrofaj, Mh: Mast hücreleri, B: Bazofil (Bradesi ve ark. Gastroenterol 2003; 19: 336-42’den uyarlanmıştır.)

ilgili çalışmalarda duyarlı, iyi tolere edilen bir yöntem olarak önerilmiştir (14). Bradesi ve ark. İBS ve İBH'de psikolojik stres altında; merkezi-otonom sinir sistemiyle kolondaki immün sistem ilişkisini yorumlamışlardır (Şekil 4). Akut stresle İBS'de otonom sinir sisteminden (OSS) salınan asetilkolin ve norepinefrin; ek olarak santral sinir sisteminden (SSS) salınan kortikotropin salıncı faktör (KSF)'ün kortizol salgısını arttırmasıyla Th1 yolu daha baskın olmak üzere barsak immün sistemi baskılanır. Barsakta Th1/Th2 dengesi Th2 lehine bozulur ve Th2 sisteminin medyatörlerinin (histamin, triptaz..) etkisiyle İBS kliniği gelişir. Akut streste İBH'de ise KSF'ye kortizol yanıtı azaldığından barsakta Th1 yolu baskın haldedir ve TNF- α , İL-1 β , İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla inflamatuvar süreç gelişir. Son olarak kronik dönemde İBS ve İBH'de barsak immün sistemiyle SSS arasında pozitif geri besleme sonucu KSF ve sitokin salınımları artar. Ancak reseptör down regülasyonu gelişir. Bu arada TNF- α , İL-1 β , histamin-triptazın etkisiyle duyuşal aferent duyarlılığı artarak hiperaljeziye neden olur (1).

Psikolojik stres ve inflamasyonun barsak fonksiyonlarına etkisini araştıran bir deneysel çalışmada Leibregts ve ark. Lewis sıçanlarını randomize ederek deney grubuna inflamasyon indüksiyonu amacıyla trinitrobenzenşulfonikasıyla (TNBS) beraber etanol ve/veya tekrarlayıcı su yokluğu stresi (TSYS), kontrol grubuna ise plasebo uygulamıştır. TNBS, TSYS veya her ikisinin kombinasyonu uygulanan deney gruplarında kolorektal distansiyona viseromotor yanıta anlamlı artış, ortalama 5. günde devam eden inflamasyon; özellikle TNBS + TSYS kombinasyonu uygulanan grupta 14. günde de devam eden inflamasyon ve 28. günde bile İL-2 artışı saptanmıştır (15).

Bir başka deneysel çalışmada Jun-Ho La ve ark. Sprague-Dawley sıçanlarını randomize etmişlerdir. Bir grupta intrakolonik %4'lük asetik asitle inflamasyon oluşturulmuş, kontrol grubuna ise intrakolonik serum fizyolojik verilerek her iki gruba da rektal distansiyon sonrası barsak kontraktilite ve myeloperoksidaz ölçümü yapılmıştır. Sonuç olarak deney grubunda inflamasyon indüksiyonundan 7 gün sonra

bile rektal distansiyona aşırı duyarlılık saptanmış, çıkardıkları dışkı miktarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (16).

İBS'DE ANTIİNFLAMATUVAR TEDAVİ

İBS'de düşük dereceli de olsa inflamasyonun patogenezdaki etkisi, araştırmacıları antiinflamatuvar tedavilere yöneltmiştir. S. Dunlop ve ark. 29 Pİ-İBS'li hastayı randomize ederek, 14'üne 3 hafta 30mg/gün prednisolon oral 15'ine ise plasebo vermişlerdir. Tedavi öncesi her iki grupta da kolon histolojik incelemesinde enterokromafin hücre ve T lenfosit sayıları artmış olarak saptanmış; ayrıca her iki grubun da semptom dereceleri, anksiyete-depresyon skorları benzer bulunmuştur. Tedavi sonrasında amaçlanan histolojik enterokromafin hücre, T lenfosit ve intraepitelyal lenfosit azalışı elde edilemezken semptomatik iyileşme de görülmemiştir. Yani steroidlerin sistemik kullanımıyla Pİ-İBS'de tedavi sağlanamamıştır (17). Bir deneysel çalışmada G. Barbara ve ark. 28 İsviçre faresinin *Trışinella spiralis* enfeksiyonu sonrası intestinal gerilimlerini ve kolonik siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ölçümlerini yaparak farelere COX-2 inhibitörü ve glukokortikoid vererek tedavi sonrası intestinal gerilim ve COX-2 RNA ölçümlerini yapmışlardır. Tedaviler öncesi COX-2, İL-4, 5, 13 ve intestinal kontraktilitede belirgin artış varken tedavi sonrası bu değerlerde belirgin gerileme saptanmıştır. Bu sonuç Pİ-İBS'de muskularis eksternadaki COX-2 artışının muskuler hiperkontraktilitede etki gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (18). Bir başka çalışmada İBS gelişen bronşial astımlı bir grup hastada oral steroid tedavisi sonrası, semptomlarda %60 oranında azalma saptanmıştır.

İBS'de antiinflamatuvar tedavi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

İBH'DE İBS SEMPTOMLARI

İBH tanısı konan hastaların bir bölümünde başlangıçta İBS'yi düşündüren semptomlar görülebilir. M. Pimentel ve ark. 66 İBH'li hastaya (39 crohn hastası, 19 ülseratif kolit hastası) tanı konulmadan önceki gastrointestinal semptomlarını sormuşlar, semptom

başlangıcından tanıya kadar süren prodromal periyodu ortalama Crohn hastalarında 9.9 yılken, ülseratif kolitte ortalama 2,7 yıl bulmuşlardır. Crohn hastalarında tanı öncesi Roma kriterlerini karşılayan hasta oranı %25.6, ülseratif kolitte ise %21.1 olarak bulunmuştur (19). Magnus S. ve ark. ise 1 yıldan uzun süre remisyonda izlenen 40 CH ve 43 ÜK hastasını, 4 farklı anket formuyla gastrointestinal semptomlar, anksiyete-depresyon skorları ve psikolojik durumları yönünden değerlendirmişler, ÜK'lı hastaların %33'ünde ve CH hastalarının %57'sinde İBS benzeri semptomlar saptamışlardır (Yaş, kronik tedavi, hastalık yaygınlığından bağımsız olarak). Bu çalışmada hastaların psikolojik durumları ve anksiyete-depresyon skorları benzer olmasına karşın İBS semptomlarının varlığı ve şiddeti genel populasyona göre 2-3 kat fazla rapor edilmiştir (20). Itta M. ve ark. benzer bir çalışmada 33 CH ve 77 ÜK hastasını değerlendirmiştir. ÜK'lı hastalarda Roma kriterlerine göre %31.5, Manning kriterlerine göre %32.4; CH'li hastalarda ise Roma kriterlerine göre %41.7, Manning kriterlerine göre %23.5 oranında İBS saptanmıştır (21). Ancak Twila Burgmann ve ark. yaptığı Manitoba İBH kohort çalışmasının sonuçları daha farklı bulunmuştur. 396 yeni tanı İBH'li hastanın tanı öncesi 3 yıldan uzun süre semptomatik olan 112'si (%58 CH, %37 ÜK, %3 proktit, %2 indetermine) önceki çalışmalara benzer şekilde sorgulanmıştır. Semptom başlangıcı-tanı zamanı arasındaki süre ortalama 11 yıl saptanırken grubun %51'i tanı öncesi İBS'li olmayan, %25'i tanı öncesi olası İBS, %24'ü tanı öncesi daha olası İBS olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak başlangıçtaki 396 hasta dikkate alındığında çalışmadaki İBH'li hastaların tanı öncesi İBS prevalans hızları genel populasyona benzer bulunmuştur (22). Yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da subklinik inflamasyon ve immün aktivasyonun İBH gelişmeden önce İBS benzeri semptomlara neden olabileceği; geçici veya kronik subklinik inflamasyonun İBH'de barsak disfonksiyonunun persistan seyretmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (4).

ENTERİK FLORA-İBS-İBH

İBH'da intestinal mikroflorada değişiklikler bildiril-

miş, inflamasyonun başlaması ve sürdürülmesinde, genetik faktörlerle ilişkili bu değişikliklerin olası etkisi üzerinde durulmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada İBH'li hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında mukozal floranın toplam kompozisyonunda değişiklik saptanmamış ancak İBH'li grupta mukozayla ilişkili bakteriyel kolonizasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (1).

İBS hastalarında da ince barsak ve kolonda değişken mukozal flora tespit edilmiştir. Balsari ve ark. İBS'li hastalarda koliform bakteri ve laktobasilluslarda azalma rapor etmiştir. Başka bir çalışmada kolonik biyopsi örneklerinde İBS'de değişken bakteriyel flora bildirilmiştir. İnce barsakta hidrojen nefes testiyle, indirekt olarak aşırı bakteri çoğalması da bildirilmiş ve randomize kontrollü bir çalışmada antibiyotik tedavisinin abdominal rahatsızlık ve gaz şikayetlerinde anlamlı iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (1).

Değişken enterik flora ve onunla ilişkili olabileceği düşünülen anormal immün-inflamatuvar yanıtın İBS ve İBH'de gösterilmesi, enterik florayı, dolayısıyla onun tetiklediği inflamatuvar süreci baskılayacağı umuduyla, probiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir. Probiyotikler, normal enterik florada belli oranda bulunan yararlı mikroorganizmalardır. İBS ve İBH'de kullanım amaçları bakteriyel antagonizm sağlamaktır. Probiyotiklerin antiinflamatuvar etkilerini gösteren çok sayıda deneysel çalışma mevcuttur (23). J. McCarthy ve ark. 30 İL-10 üretmeyen (kolite meyilli) fareyi bifidobakterium, laktobasillus ve plasebo olmak üzere 10'arlı gruplarda randomize ederek beslemişlerdir. Çalışma sonunda her iki probiyotikle beslenen grupta plaseboya göre anlamlı olarak kolitte azalma ve Th1 tipinde proinflamatuvar sitokinlerde de azalma rapor etmişlerdir (30). Steidler ve ark. genetik olarak İL-10 üreten probiyotikleri kullanarak antiinflamatuvar etkiyi göstermişlerdir (24).

Gerek İBH, gerekse İBS'de probiyotiklerin etkisi klinik çalışmalarla da araştırılmıştır. İBH'yle ilişkili randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Gionchetti (2000, 2003), Mimura (2004) yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda VSL#3 tipi probiyotiği

plasebo ile karşılaştırmış, sonuç olarak remisyon sürelerinde anlamlı artış rapor etmişlerdir. Buna karşın Malchow (1997), Bausvaros (2005), Marteau (2006), Prantera (2002) Shanahan (2006) ve ark.'nın plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmalarında plaseboya göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (25).

Çift kör randomize bir çalışmada 25 İBS'li hasta probiyotik ve plasebo grubu olarak randomize edilmiş olup, çalışma sonunda probiyotik verilen grupta plaseboya göre anlamlı semptomatik düzelme görülmüştür. Kim HJ ve ark. 48 İBS'li hastayı randomize etmiş, bir gruba VSL#3 adı verilen probiyotik günde 2 kez 4-8 hafta verilirken, diğer gruba plasebo verilmiştir. Plaseboya göre probiyotik alan grupta abdominal gaz ve sintigrafide kolonik geçiş zamanında azalma görülürken; hastalara sorulduğunda karın ağrısı, karın şişkinliği ve dışkı ile ilişkili semptom skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır (26). O. Mahony L. ve ark. da yaptıkları çalışmada 77 İBS'li hastayı randomize ederek; bu sefer probiyotik verilen gruba bifidobakterium ve laktobasillus alanlar olarak 2 gruba ayırmışlardır. Çalışma sonunda bifidobakterium alan grupta semptomlarda azalmanın yanında İL-10/İL-12 oranında da belirgin düzelme rapor etmişlerdir (27).

Gerek İBS, gerekse İBH'de probiyotiklerin etkinliği, probiyotiğin tipi, dozu, kullanım süresi gibi önemli parametrelerin belirlenmesi için daha çok sayıda ve geniş hasta gruplarını içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

GENETİK-İBS-İBH

İBS'de de İBH'daki gibi ailesel yatkınlığın olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Yakın zamanlı çalışmalarda genom taraması yapılarak Crohn hastalığında NOD2 protein mutasyonu tanımlanmıştır. NOD2 proteinleri, bakteriyel sinyallere lökositlerin yanıtıyla ilişkili sitozolik reseptör proteinleri olarak düşünülmektedir. Ayrıca ÜK'li hastalarda 3, 7 ve 12. kromozomlarda HLA gen mutasyonları tanımlanmıştır (1).

M. B. Bengtson ve ark. 8045 ikizi (3334 çift, 1377 tek) anket şeklinde bir formla 31 semptom/hastalık yönünden sorgulamışlardır. Ayrıca ilgili devlet kuruluşundan bireylerin gestasyonel yaş, doğum ağırlığı bilgileri toplanmıştır. Sonuç olarak İBS'de monozygotik konkordansın dizigotik konkordansa göre anlamlı olarak fazla olduğu; doğum ağırlığının ve gestasyonel yaşın küçüklüğünün de İBS'ye yatkınlık oluşturduğu rapor edilmiştir (28). Fabio Pace ve ark. geçmişte tekrarlayan abdominal ağrı veya İBS hikayesi olan 67 çocuğu 5-13 yıl takip etmişlerdir. Çalışmaya uygun 55 çocuğun %29'unda İBS benzeri semptomlar saptanmış, İBS öyküsü olanların olmayanlara göre, (en az 1 kardeşlerinde) 3 kat daha fazla İBS gelişme riski olduğu rapor edilmiştir (29).

YAŞAM KALİTESİNE HASTALIĞIN ETKİSİ

Yapılan çalışmalarda her ne kadar İBS fonksiyonel, İBH organik bir hastalık olsa da hastalığın yaşam kalitesine olumsuz etkisi her iki hasta grubunda da benzer bulunmuştur. F. Pace ve ark. 26 ÜK, 54 CH, 85

Tablo 5. İBS ve İBH'nin olası etyopatogenetik özellikleri

Genetik	Çevresel Faktörler	Konakçı Yanıtı	Barsak Fizyolojisine Etkisi
• NOD-2→CH	• Barsak florasına aşırı	• Th1→CH	• Sekretuar diyare
İBH • HLA DR2, DR1, DR3→ÜK	T lenfosit yanıtı	• Th2→ÜK	• Rektal kapasite kaybı
	• Sigara	• pANCA→ÜK	• Bozulmuş motilite
	• Geçirilmiş gastroenterit	• İmmun aktivasyon	• Bozulmuş motilite
İBS • Ailesel yatkınlık	• Psikolojik stres	• İEL artışı (CD3, CD25)	• Visseral aşırı duyarlılık
	• Aşırı bakteri çoğalması		• Visseral hiperaljezi

CH: Crohn hastalığı, ÜK: Ülseratif kolit İEL: İntraepitelyal lenfosit

İBS hastasını 3 farklı formla sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi, psikolojik stres ve yakın zamanda meydana gelen stresli olay yönünden değerlendirmiştir. Bu üç kavram yönünden İBS'li grubun en azından İBH'li hastalar kadar olumsuz etkilendikleri görülmüştür (30).

SONUÇ

İBS ve İBH'nin olası etyopatogenetik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Yakın zamanda yapılan ve giderek artan çalışmalar sonucu İBS'de düşük dereceli inflamasyonun tanımlanması, fonksiyonel barsak

hastalıklarının semptom bazlı kriterlerle tanısının tekrar değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Düşük dereceli inflamasyonun ve biyolojik markerların tanımlanması ve kullanımı ile İBS alt tipleri aydınlatılabilecek ve bu da daha spesifik tedavi seçeneklerine olanak sağlayacaktır.

Günümüzde İBS fonksiyonel, İBH organik barsak hastalığı olarak kabul görse de İBS'deki düşük dereceli inflamasyonun tanımlanması ve yapılacak araştırmalarla patogenezinin aydınlatılmasıyla iki klinik tablonun birbiriyle olan ilişkisi daha net ortaya konulacaktır. Bu konu bilim dünyasının gündemindedir.

KAYNAKLAR

1. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, Mayer EA. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 336-42.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
3. Quigley EM. Changing face of irritable bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1-5.
4. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 235-45.
5. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
6. Holmen N, Isaksson S, Simren M, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells in irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 119-25.
7. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1578-83.
8. Tomblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum Reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972-9.
9. van der Veek PP, van den Berg M, de Kron YE, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2510-6.
10. Lucas A, Cobelens PM, Kavelaars A, et al. Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol* 2007; 182:195-203. Epub 2006 Nov 15
11. Andoh A, Ogawa A, Bamba S, Fujiyama Y. Interaction between interleukin-17-producing CD4+ T cells and colonic subepithelial myofibroblasts what are they doing in mucosal inflammation? *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17:29-33.
12. Barbara G, Stangellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702.
13. Barbara G, Stangellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol motil* 2006; 18: 6-17.
14. Kristjánsson G, Venge P, Wanders A, et al. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 1806-12.
15. Liebrechts T, Adam B, Bertel A, et al. Psychological stress and the severity of post-inflammatory visceral hyperalgesia. *Eur J Pain* 2007; 11: 216-22.
16. La JH, Kim TW, Sung TS, et al. Visceral hypersensitivity and altered colonic motility after subsidence of inflammation in a rat model of colitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2791-5.
17. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 77-84.
18. Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, et al. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120:1729-36.
19. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3458-62.
20. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 389-96.
21. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 469-74.

-
22. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba inflammatory bowel disease cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis- how much is irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 614-20.
 23. Guarner F, Casellas F, Borruel N, et al. Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56, Suppl 4, S34-38.
 24. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003; 52: 975-80.
 25. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5941-50.
 26. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol motil* 2005;17: 687-96.s
 27. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
 28. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Haris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754-9.
 29. Pace F, Zuin G, Di Giacomo S, et al. Family history of irritable bowel syndrome is the major determinant of persistent abdominal complaints in young adults with a history of pediatric recurrent abdominal pain. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3874-7.
 30. Pace F, Molteni P, Bollani S, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1031-8.