

Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Otilonyum Bromür-Simetikon Kombinasyonu

Raim İLİAZ, Sabahattin KAYMAKOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili hastalıklar organik patolojilere bağlı olanlar veya fonksiyonel zeminde ortaya çıkanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Diğer organ sistemlerine kıyasla GİS’de fonksiyonel hastalıklara daha fazla rastlanır. Barsak-beyin aksının birbiriyle sıkı ilişkisi olduğunun ortaya konması psikososyal faktörlerin etkisiyle birçok fonksiyonel gastrointestinal bozukluğun ortaya çıkmasının tetiklenebileceğini ortaya koymuştur. Uluslararası bir uzmanlar ekibi belirli yıllarda Roma’da toplanarak Roma Kriterleri olarak bilinen ve fonksiyonel GİS hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili kılavuzları geliştirmişlerdir. Fonksiyonel gastrointestinal (Gİ) semptomlar asırlardır tanımlanmasına rağmen fonksiyonel gastrointestinal hastalık kavramı son de-katlarda ortaya çıkmıştır.

İlk Roma kriterleri 1994 yılında oluşturulmuş ve bunu 1999-2000 yılında Roma II, 2006 yılında Roma III ve son olarak 2016 yılında revize edilen Roma IV kriterleri izlemiştir (1). İlk Roma kriterlerinden günümüze kadar fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanımında değişiklikler olmuştur (2). Tanım; organik hastalık yokluğundan stresle ilişkili hastalığa veya psikiyatrik bozukluğa, bundan da motilite bozukluğuna ve sonrasında Roma III kriterleri ile gastrointestinal sistem işleyişinde bozukluğa evrilmiştir. Son olarak 2016 yılında yayınlanan Roma IV kılavuzunda fonksiyonel gastrointestinal

hastalık tanımı için pozitif (diğer hastalıkları ekarte ederek tanı konulması yerine) bir tanım yapılmaya çalışılmıştır. Son kabul edilen tanımlamada bu grup hastalığın ortaya çıkmasını “barsak-beyin etkileşiminde” bozukluğun tetiklediği ifade edilmiştir. Bu grup hastalıklar; Gİ semptomlarla sınıflandırılmış olup, bu semptomlar; motilite bozukluğu, visseral hipersensitivite, mukozal ve immün fonksiyonlarda değişiklik, değişmiş barsak mikrobiyotası ve değişmiş merkezi sinir sistem algılaması gibi durumların herhangi bir kombinasyonu ile ilişkili ortaya çıkmaktadırlar. Yeni Roma kriterleri tanımlaması, farklı patofizyolojik mekanizmaların kısmen veya kombine etkisiyle semptomların oluştuğu gözetilerek yapılmıştır (3).

Roma IV’de 33 erişkin ve 20 pediatrik grupta olmak üzere toplam 53 fonksiyonel gastrointestinal hastalık sınıflanmaktadır. Hastalıklar, anatomik bölgelere göre gruplandırılmıştır (2). Erişkin gruptaki hastalıklar Tablo 1’de görülmektedir.

Gastroenterolojide hastalıklar 3 grupta incelenebilir. İlk grupta organik hastalıklar (özofajit, inflamatuvar barsak hastalıkları vs) mevcut olup bu hastalıklar makro-mikro düzeyde patolojik bozuklukla karakterizedirler. İkinci grupta ise motilite bozuklukları (gastroparezi, intestinal pseudoobstrüksiyon vs) yer almaktadır. Bu gruptaki hastalıklar organ fonksiyonlarında değişiklik ve özellikle değişmiş motilite ile tanımlanmaktadır. Üçüncü grupta ise fonksiyonel Gİ

Tablo 1. Fonksiyonel GI hastalıklar, Roma IV sınıflaması

A. Özofageal hastalıklar	A1. Fonksiyonel göğüs ağrısı
	A2. Fonksiyonel heartburn
	A3. Hipersensitivite reflüsü
	A4. Globus
	A5. Fonksiyonel disfaji
B. Gastroduodenal hastalıklar	B1. Fonksiyonel dispepsi <i>B1a Postprandial distress sendromu</i> <i>B1b Epigastrik ağrı sendromu</i>
	B2. Geğirme bozuklukları <i>B2a. Aşırı supragastrik geğirme</i> <i>B2b. Aşırı gastrik geğirme</i>
	B3. Bulantı ve kusma bozuklukları <i>B3a. Kronik bulantı-kusma sendromu</i> <i>B3b. Siklik kusma sendromu</i> <i>B3c. Kannabinoid hiperemesis sendromu</i>
	B4. Ruminasyon sendromu
C. Barsak hastalıkları	C1. İrritabl barsak sendromu (kabızlık baskın, ishal baskın, mikst tip, sınıflandırılmayan)
	C2. Fonksiyonel konstipasyon
	C3. Fonksiyonel diyare
	C4. Fonksiyonel abdominal şişkinlik-gerginlik
	C5. Sınıflandırılmayan fonksiyonel barsak hastalığı
	C6. Opioidlere bağlı konstipasyon
D. Santral aracılıklı gastrointestinal ağrı hastalıkları	D1. Santral aracılıklı abdominal ağrı sendromu
	D2. Narkotik barsak sendromu/Opioidle tetiklenmiş GI hiperaljezi
E. Safra kesesi ve Oddi sfinkter hastalıkları	E1. Biliyer ağrı <i>E1a. Fonksiyonel safra kesesi hastalığı</i> <i>E1b. Fonksiyonel biliyer Oddi sfinkter hastalığı</i>
	E2. Fonksiyonel pankreatik Oddi sfinkter hastalığı
F. Anorektal hastalıklar	F1. Fekal inkontinans
	F2. Fonksiyonel anorektal ağrı <i>F2a. Levator ani sendromu</i> <i>F2b. Sınıflandırılmayan fonksiyonel anorektal ağrı</i> <i>F2c. Proktalji fugax</i>
	F3. Fonksiyonel defekasyon bozuklukları <i>F3a. Uygunsuz defekatuvar propulsiyon</i> <i>F3b. Disinerjik defekasyon</i>

bozukluklar incelenmektedir. Bu gruptaki hastalıklar [irritabl barsak sendromu (İBS), fonksiyonel dispepsi vs] hastaların yorumlamalarına dayanmakta ve primer olarak semptomlarla tanımlanmaktadır. Bu 3 grup hastalıkta overlaplar görülebilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı gibi bir organik hastalıkla, fonksiyonel dispepsi gibi fonksiyonel GI hastalık aynı hastada bulunabilmektedir.

Fonksiyonel GI hastalıklı kişilere yaklaşımda iyi doktor-hasta ilişkisi çok önemlidir. İyi ilişki hasta memnuniyeti, teda-

viye uyumu sağlamakta ve semptomların azalmasına neden olabilmektedir. Bu grup hastalıklara sahip kişilere yaklaşımı optimize etmek için dikkat edilmesi gereken bazı noktalar mevcuttur (4). Bunlardan bazıları:

1. Hastanın memnuniyetinin ve bağlılığının artırılması: Hasta memnuniyeti doktorun hastaya insancıl yaklaşımı, teknik yeterliliği ve psikososyal faktörlerle ilgilenmesi ile ilişkilidir. Hasta ile bağ kurmak tedavi açısından önemlidir. İyi göz kontağı, yumuşak ses tonu, hasta ile yakın

konumda oturmak ve onaylayıcı baş hareketleri gibi basit iletişim unsurları ile hasta ile daha iyi bağ kurulması bu grup hastaların tedavisinde önemli bir noktadır.

2. Hastanın şikayetlerini dinlerken hasta merkezli olan, yönlendirici ve eleştirel olmayan bir yöntem izlenmelidir.
3. Son poliklinik başvurusuna neden olan şikayetlerindeki artışın etiyojisi üzerinde durulmalıdır. Diyet değişikliği, ilaç yan etkileri, kişisel ve ailevi stresler, psikiyatrik komorbiditelerin kötüleşmesi gibi nedenler dikkatle incelenmeli ve hastanın şikayetlerinde artışa neden olan bu durumların düzeltilmesine önem verilmelidir.
4. Dikkatli fizik muayene ve maliyet etkin tetkikler yapılmalıdır. Ayrıntılı ve dikkatli fizik muayenenin bu grup hastalarda tedavi edici değerinin mevcut olduğu unutulmamalıdır (5).
5. Hastanın semptomları ile ilgili açıklamalarda hastanın düşünce ve inançlarını da göz önünde tutarak bilgi verilmelidir. Hastanın tedavi ile ilgili beklentilerinin belirlenmesi ve gerçekçi tedavi hedefleri saptanması önemlidir.
6. Mümkün ise semptomlarla stresörler arasında bir bağ kurmaya çalışılmalıdır.
7. Tedavi kararlarına hasta dahil edilmelidir.
8. Önerilerin hastanın ilgisini çekmesi ve primer şikayeti ile ilişkilendirilmesi, etkinliğin artırılmasında önemlidir.

Fonksiyonel Gİ hastalıkların şiddetine göre sınıflaması ve tedavi yaklaşımının bu şekilde yapılması doğru olacaktır. Bu hastalıklar hafif, orta ve ağır şiddetli olarak gruplanabilirler (3). Hafif olanlar fonksiyonel Gİ hastalıkların %40'ını oluşturmaktadır. Bu hastalar gastroenterologlardan daha çok aile hekimlerine başvururlar. Hafif hastalığa sahip olanların majör bir fonksiyonel kaybı yoktur ve semptomlar da daha çok Gİ disfonksiyona bağlıdır (kusma, konstipasyon, ishal vs). Ağrı minimaldir. Bu grup hastalar normal günlük aktivitelerini kısıtlamasız sürdürebilmektedirler. Hafif gruptaki hastaların tedavisinde hasta eğitimi, hastaya güvence verilmesi ve diyet önemli noktalar. İlaç tedavisi bu grupta geri plandadır. Orta şiddette hastalığı olan kişiler fonksiyonel Gİ hastaların %30-35' ni oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda ağrı daha ön plandadır. Okul, iş ve sosyal hayatlarında etkilenme mevcuttur. Bu hastalar hafif şiddetli hastalığı olanlara

göre psikolojik açıdan daha kuvvetle etkilenmişlerdir. Tedavide şikayetlere yönelik farmakoterapi ve psikolojik tedaviler daha öne çıkartılmalıdır. Ciddi semptomları olan hastalar fonksiyonel Gİ hastalarının %20-25'ini oluşturmakta ve bu hastalarda sıklıkla anksiyete, depresyon ve kişilik bozukluğu tabloya eşlik etmektedir. Ciddi semptomlar bu hastaların yaklaşık %10'unda iş maluliyetine neden olmaktadır. Özellikle bu hastaların tedavisinde hekimin hasta ile bağ kurması ve iyi ilişkiler oluşturması semptomların hafifletilmesinde önemli rol oynamaktadır. Antidepresan tedavi özellikle ağrı şikayeti dominant olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalar gereğinde ağrı merkezlerine yönlendirilmelidirler.

Sonraki bölümlerde günlük pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız irritabl barsak sendromu (İBS) ve fonksiyonel dispepsiye (FD) daha ayrıntılı olarak değinilecektir.

İBS kronik tekrarlayan karın ağrısı ve barsak alışkanlığında değişiklik ile karakterize fonksiyonel Gİ sistem hastalığıdır. Dünya çapında %10-15 prevalansa sahiptir (6). İBS tanısı zamanla değişim göstermiştir. Başlangıçta bir dışlama tanısı iken, şimdilerde semptoma dayalı kriterlerle tanı konulmaya başlanmıştır. Manning kriterleri ile başlayan tanı kriterleri en son 2016 yılında yayınlanan Roma IV ile son halini almıştır.

Roma IV İBS Tanı Kriterleri

Son 3 ayda, haftada en az 1 gün tekrarlayıcı karın ağrısının, dışkılama ile ilişkili olması, dışkılama sıklığındaki değişiklik ve dışkı formunda değişiklik gibi unsurlardan 2 veya daha fazlasının eşlik etmesi ve semptomların hasta başvurusundan 6 ay veya daha uzun süre önce başlamış olması şeklinde tanımlanmıştır (7).

Roma III kriterlerinden farklı olarak son kriterlerde karın ağrısı frekansında değişiklik yapılmış ve tanı için eski kriterlere kıyasla daha sık ağrı atağının olması şartı gelmiştir. Bununla birlikte yeni tanı kriterlerinde "karında rahatsızlık hissi" ibaresi çıkarılmıştır. Son olarak dışkılama ile karın ağrısında rahatlama ibaresi ise "defekasyonla ilişkili" şeklinde modifiye edilmiştir.

Bir diğer sık karşılaştığımız fonksiyonel Gİ hastalık fonksiyonel dispepsidir. Dünya çapında prevalansı %10-30 olarak bildirilmektedir. Rutin klinik değerlendirme sonrasında başka bir nedenle açıklanamayan postprandial dolgunluk, erken doyunluk, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma semptomları ile karakterizedir.

Roma IV Fonksiyonel Dispepsi Tanı Kriterleri

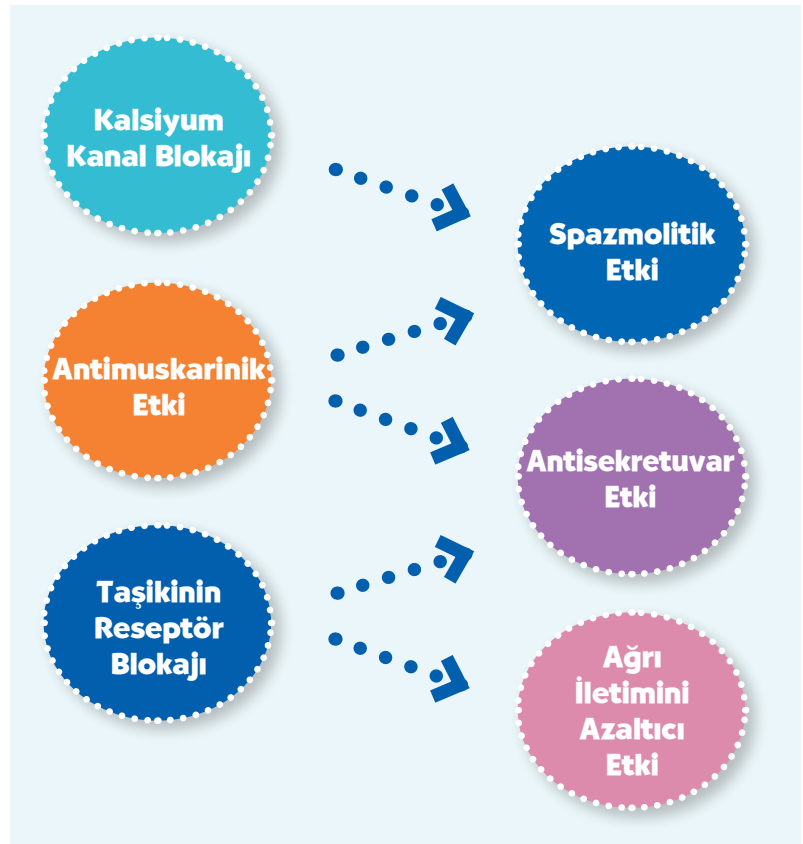
Can sıkıcı postrandial dolgunluk, erken doyunluk, epigastrik ağrı ve yanma semptomlarından 1 veya daha fazlası ve bunları açıklayan striktürel bir hastalığın eşlik etmemesi olarak tanımlanmıştır (8). Semptomların tanıdan 6 ay önce başlamış ve en az 3 aydır tanı kriterlerini karşılıyor olması gerekmektedir.

Fonksiyonel dispepsi ve iritabl barsak sendromu fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları içinde en sık rastlanılanlarıdır. Fonksiyonel dispepsi ve iritabl barsak sendromu hastaların %25-50'sinde tek başına hastaların kliniğini oluştururken, geri kalan vakalarda sıklıkla gastroözofageal reflü hastalığı başta olmak üzere çeşitli hastalıklarla örtüşürler. Örtüşme değişik zamanlarda karşımıza çıkabilir; geçmişte, tanı anında veya ilerde. Bu nedenle fonksiyonel dispepsi ve iritabl barsak sendromlu hastaları ele alırken semptom değerlendirmesi, örtüşen sendromları yakalayabilmek için büyük önem taşır. Fonksiyonel Gİ hastalıklar bir çok hastada aynı anda bulunabilmektedir. Fonksiyonel dispepsili bir hasta, İBS semptomları ile de karşımıza gelebilmektedir. Bir çalışma fonksiyonel dispepsili hastaların %23,4'ünde İBS'nin de mevcut olduğunu göstermiştir (9). Dolayısıyla fonksiyonel Gİ hastalıklarda tedavi yaklaşımında genel önlemler dışında medikal tedavi başlanma aşamasında bu unutulmamalıdır. Farklı semptomlara aynı anda etki edebilecek tedavilerin başlanması hasta memnuniyetini artırabilir.

İBS'li hastalarda özellikle karın ağrısı ön planda olduğunda tedavide sıklıkla antispazmodik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar plasebodan daha etkin şekilde İBS'li hastalarda karın ağrısını azaltmaktadır (10). Otilonyum bromür bu ilaçlar arasında sık kullanılanlardandır. Molekülün çoklu etki mekanizması mevcuttur. Kalsiyum kanal blokajı, antimuskarinik etki ve taşıkinin reseptörlerini antagonize ederek etki göstermektedir (Şekil 1). Oral alımdan sonra otilonyum bromürün sistemik emilimi azdır ve Gİ traktusta kalarak lokal etki yapmaktadır. Absorbe olan %3'lük kısmı 1 saat sonra plazma maksimum düzeylerine erişir ve 4

saat sonra kanda bulunmaz (tmax 1 saat). Kan-beyin bariyerini geçmez. Hayvan çalışmalarında ilacın Gİ traktustaki ilaç düzeyinin plazma düzeyinden 1000 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda, minimal olarak sistemik emilimi olan molekülün etkisini kolon submukoza ve iç sirküler kas tabakasında birikerek antimuskarinik ve kalsiyum kanalları üzerinden gösterdiği saptanmıştır. İlaç feçes yolu ile vücuttan elimine edilmektedir (11,12). Molekül kalsiyum kanal blokajı ile fizyolojik motiliteyi restore etmekte ve ağrı eşliğini yükseltmektedir. Bununla birlikte muskarinik M3 reseptör inhibisyonu ile antisekretuar etki göstermektedir. Bu etkiden dolayı özellikle diyare dominant İBS'de tercih edilebilir (13). Taşikininler viseral nosisepsiyonda majör rol oynamaktadırlar. Otilonyum bromürün taşıkinin reseptörlerini antagonize ederek intestinal hiperaljezi üzerine etki ederek yararlı olması söz konusudur (14).

Glende ve ark.'ları 378 hastanın alındığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada otilonyum bromürün günde 3 doz kullanımı ile plasebodan daha fazla hastada karın ağrısı ve karında rahatsızlık hissini giderdiğini göstermiştir (15). Bir diğer



Şekil 1. Otilonyum bromür etki mekanizması.

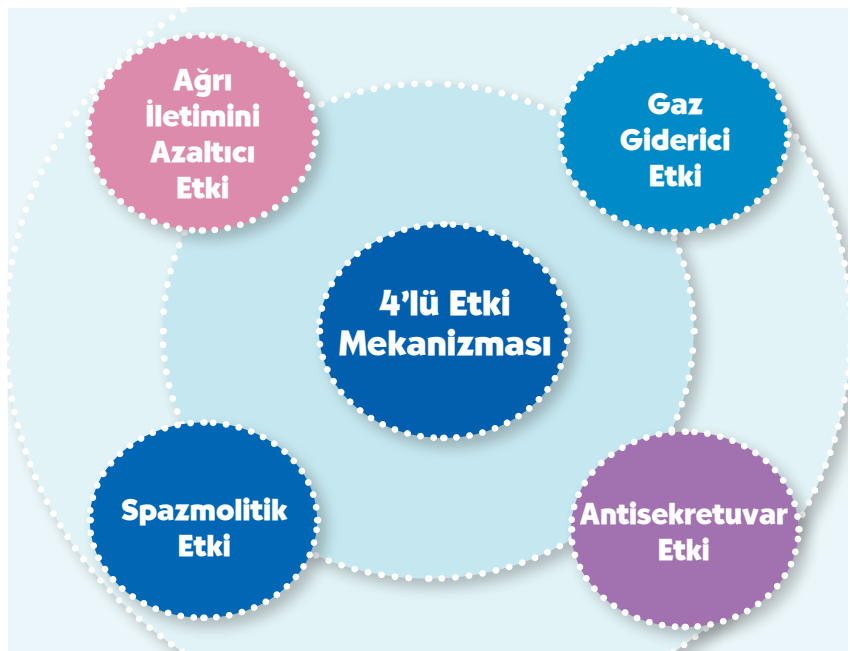
çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada Battaglia ve ark'larının çalışmasında da İBS'li hastalarda otilyum bromür karın ağrısı ataklarını azaltmada, kendini daha iyi hissettirmede ve distansiyon hissini azaltmada plasebodan daha etkili bulunmuştur (16). İBS gibi kronik seyirli olan fonksiyonel hastalıklarda tedaviler uzun soluklu olmaktadır. Bu noktada ilaç toleransı ve yan etkileri gündeme gelmektedir. Otilyum bromür sistemik emilimi minimaldir ve yapılan insan çalışmalarında antikolinergik yan etkiler göstermeden plaseboya benzer tolerabilitesi olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda hiç yan etkisi olmadığını ifade etmekle birlikte bir çalışmada hafif bulantı şikayetine neden olabileceği saptanmıştır (17).

Fonksiyonel dispepsi başta olmak üzere İBS'li hastalarda da başlıca yakınmalar şişkinlik, dolgunluk ve çabuk doyma gibi şikayetlerdir. Bunları açıklamaya çalışan bir çok teori önerilmiştir. Bunlardan biri artmış intestinal lümen içeriği (gaz, sıvı vs) sekonder şikayetlerin gelişmesidir. Lümen gaz içeriğinin azaltılması ve dolayısıyla şişkinlik-dolgunluk hissi ve erken doyma gibi şikayetleri gidermek için birçok tedavi önerilmiştir. Bu tedavilerden ilki diyet/beslenme değişimi ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Son yıllarda popüler olan FOD-MAP diyetinin İBS'li hastalarda şişkinlik ve gaz pasajını azalttığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte hafif fiziksel aktivite gaz transitini hızlandırmakta ve abdominal şişkinlik/gerginlik hissini azaltmaktadır (19). Ancak bu hayat tarzı değişiklikleri birçok hastada yeterli gelmemekte ve medikal tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Fonksiyonel dispepsi ve İBS'li hastaların tedavisinde önemli noktalardan birisi majör şikayete yönelmektir. Dolayısıyla şişkinlik ve artmış gaz pasajından yakınan hastalarda gaz adsorbleyen bir ajan olan simetikon yarar sağlamaktadır. Simetikon 1952 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır, eski ve yıllardır kullanılan bir moleküldür. Bu molekül oral yolla alındığında sistemik emilimi minimal olup, metabolize edilmeden feçes ile atılmaktadır. Simetikon intralümenal mukus kaplı gaz habbeciklerini parçalar, köpük oluşumunu engeller ve yüzey gerilimini azaltır. Emilmeyen karbondihidratlardan gaz oluşumunu azaltır ve mide boşalmasını hızlandırır. Netice

itbari ile gazın eliminasyonunu kolaylaştırmaktadır (20). Molekül şişkinlik/gaz/fonksiyonel dispepside günde 4 defaya kadar 40-125 mg dozlarında yemeklerden sonra ve gece alınabilir. Günlük toplam 500 mg dozun geçilmemesi önerilmektedir. Majör bilinen bir yan etkisi yoktur ve tolerasyonu iyidir (21).

Fonksiyonel Gİ hastalıklar, kronik hastalıklardır ve uzun süreli tedaviler gerekli olabilmektedir. Bu grup hastalıklara başta psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok sayıda ek hastalık eşlik etmekte ve hastalar polifarmasi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Uzun soluklu tedaviler ve polifarmasi tedaviye uyumu zorlaştırmakta ve tedavide aksamalara neden olmaktadır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi fonksiyonel Gİ hastalığı olan hastalarda da polifarmasiden kaçınmak ve tedavi uyumunu artırmak için tek tablet kombinasyon tedavilerine öncelik verilmelidir (22). Otilyum bromür ve simetikon kombinasyonu fonksiyonel dispepsi ve iritabl barsak sendromlu hastaların tedavisinde kullanılabilir, şikayetleri kontrol altına almada ve tedaviye uyumu kolaylaştırmada avantajlar sağlayan, yeni, etkili ve güçlü bir kombinasyon olarak gözükmektedir. Bu kombinasyonda 4'lü etki mekanizması ile hastalarda semptomatik kontrol elde edilebilmektedir (Şekil 2).

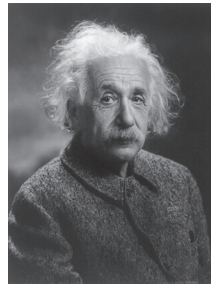
Fonksiyonel Gİ hastalıklar ve bu hastalıklardan yakınan hastaların yönetimi zaman zaman zor olmakla birlikte iyi hekim-hasta ilişkisi çerçevesinde sistematik ve akılcı medikal tedavilerle hasta memnuniyeti sağlanabilmektedir.



Şekil 2. Otilyum bromür ve simetikon kombinasyonunun etki mekanizması.

KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. McLean, VA: Degnon Associates, 1994.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al, eds. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc, 2006:1-29.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79.
4. Drossman DA. 2012 David Sun Lecture: helping your patient by helping yourself: how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. *Am J Gastroenterol* 2013;108:521-8.
5. Verghese A, Brady E, Kapur CC, et al. The bedside evaluation: ritual and reason. *Ann Intern Med* 2011;155:550-3.
6. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
7. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18. pii:S0016-5085(16)00222-5.
8. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00177-3.
9. Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:447-57.
10. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2-S26.
11. Evangelista S, Cochet P, Bromet N, et al. A distribution study with ¹⁴C-otilonium bromide in the rat: evidence for selective tropism for large intestine after oral administration. *Drug Metab Dispos* 2000;28(6):643-7.
12. Amenta F, Baroldi P, Ferrante F, et al. Autoradiographic localization of octylonium bromide binding sites in the rat gastrointestinal tract. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1991;311:5-19.
13. Lindqvist S, Hernon J, Sharp P, et al. The colon-selective spasmolytic otilonium bromide inhibits muscarinic M(3) receptor-coupled calcium signals in isolated human colonic crypts. *Br J Pharmacol* 2002;137:1134-42.
14. Martínez-Cutillas M, Gil V, Gallego D, et al. Mechanisms of action of otilonium bromide in human cultured smooth muscle cells and rat colonic strips. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e803-e812.
15. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, Evangelista S. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1331-8.
16. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1003-10.
17. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S, et al. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome. A European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:207-36.
18. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.e5
19. Harder H, Serra J, Azpiroz F, et al. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003;52:1708-13.
20. Brecević L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. *J Appl Toxicol* 1994;14:207-11.
21. Food and Drug Administration. Antacid products for over-the-counter human use. Antiflatulent products for over-the-counter human use. Final order for antacid and antiflatulent products generally recognized as safe and effective and not misbranded. *Fed Regist.* 1974; 39:19862-77.
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):713-9.



**ALBERT EINSTEIN
(1879-1955)**

Gerçeği aramak onu elde etmekten daha kıymetlidir.