

# İrritabl Barsak Sendromu

Sadi Furkan ENGÜRÜLÜ<sup>1</sup>, Elmas KASAP<sup>2</sup>

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa

## GİRİŞ

İrritabl barsak sendromu (İBS) hayat kalitesini ve üretkenliği negatif etkileyen, defekasyon ile rahatlayan, kronik karın ağrısı ile karakterize, dünya çapında en yaygın fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığıdır (1). 150 yıldır biliniyor olmasına karşın 21. Yüzyılda iritabl barsak sendromu halen önemli ve tam olarak anlaşılammış bir hastalıktır (2). Pek çok teori ve hastalığa dair mekanizma öne sürülmüş olmasına karşın İBS için en çok kabul göreni biyopsikososyal modeldir (3). Semptomlar bütünü psikolojik davranışsal psikososyal ve çevresel faktörlerin bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (4,5). Tanısı herhangi bir spesifik test ya da yapısal anormallik ile konulamamaktadır. Günümüzde Roma-IV kriterleri İBS tanısından altın standarttır (6). İBS tanısında, defekasyon ilişkili veya gayta şeklinde değişiklik ile ilişkili tekrarlayan karın ağrısı, esas semptomdur. En sık eşlik eden semptom şişkinlik hissidir. Semptomlar; kronik olmalı, en az haftada bir tekrarlamalı ve ortalama olarak en az 3 ayda ve en az 6 hafta sürmelidir (7).

İBS tanısının doğru konması invaziv tanısal girişimleri en aza indirecektir. Etkili tedavi İBS'nin sosyal ve ekonomik sonuçlarının azaltılmasında önemli bir role sahiptir (7). İBS ile ilişkili ekonomik maliyetlerin ABD'de 1 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (8).

## EPİDEMİYOLOJİ

İrritabl barsak sendromu fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları içinde en yaygın olanıdır. İBS prevalansı tüm dünyada heterojenite göstermektedir. %10-20 arası ortalama ola-

rak görülmektedir. Prevalansın en yüksek olduğu bölge %21 ile Güney Amerika'dır (9). Çalışmalarda kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir, sosyoekonomik düzeye göre kıyaslandığında ise önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür (1).

Bu konuda Türkiye'de yapılan çalışmalarda genelde Roma-2 kriterleri kullanılmıştır. Prevalans farklı bölgelerde %6.2-%19.1 arasında belirtilmiştir. Ancak bu hastaların da ancak %5-25'i tıbbi yardım almak için doktora başvurmakta ve bu oranın da yalnızca %3-5'i uzman gastroenterologlara yönlendirilmektedir (10,11).

İBS birinci basamaktaki hekimlerin tanılarının %12'sini oluşturmakta iken; gastroenterologlara yönlendirilen hastaların %25-50'sini; gastroenterologların tanılarının ise %28-36'sını oluşturmaktadır (12).

## PATOFİZYOLOJİ

İBS patogenezi, hastalığın kliniği gibi heterojendir. İBS benzer semptomlarla kendini gösteren birçok hastalığı kapsamaktadır. Son 40 yılda İBS patogenezinde birçok faktör araştırılmakta idi. Geleneksel olarak; motilite anormallikleri, visseral uyarılma, beyin-barsak ilişkisi ve psikososyal faktörler İBS patofizyolojisinde suçlanmaktadır. İBS hastalarının çoğunda bu anormallikler görülmekle birlikte hiçbirisi semptomların tümünü açıklamamaktadır (13-15). Son zamanlarda artmış bağırsak immün aktivasyonu, intestinal permeabilite artışı ve intestinal-kolonik mikrobiyota bazı İBS hastalarında tanımlanmıştır. Çölyak, inflamatuvar barsak hastalıkları ve

ciddi akut gastroenterit (AGE) gibi inflamatuvar durumlarda İBS semptomlarının artmış prevalansı bu faktörler için destekleyicidir (16). Bazı İBS hastalarında doğal ve adaptif immün sistemin aktivasyon artışı intestinal mukozada görülebilmektedir. İnce bağırsak ve kolonda artmış permeabilite diyare predominant İBS (İBS-D) hastalarında görülebilmekte ve visseral hipersensitivite ile ilişkilendirilebilmektedir (15). İBS hastalarında fekal mikrobiyota diğer faktörlerden ayrılmaktadır. Genetik, diyet, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, antibiyotikler gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir (17).

Akut gastroenterit sonrası gelişen post infeksiyöz İBS olarak adlandırılan İBS yeni gelişen bir model olarak önemlidir. Genetik, immün fonksiyonlar, mikrobiyota, psikolojik stres, çevresel faktörler, enfeksiyonun derecesi-ciddiliği, verilen antibiyotik tedavisi kronik İBS semptomlarının gelişmesine neden olabilir. Post infeksiyöz İBS tanısı olan hastaların yarısı 6-8 yılda kendiliğinden düzelmektedir (18).

Hastaların çoğu yemekleri tetikleyici bir faktör olarak tanımlarlar. Diyet ilişkili semptomlar üzerinde çoğunlukla çabuk fermente olan osmotik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratlar (fruktoz, laktoz, alkol şekerleri) İBS için önemli bir tetikleyicidir. Zayıf absorbe edilen karbonhidratların osmotik etkilere neden olup fermentasyon artışı-kalın ve ince barsakta- altta yatan barsak fonksiyon uyarılmasında anormallik olan hastalarda semptomları alevlendirebilmektedir (19).

Psikososyal faktörler İBS gelişimi tetikleyebilmekte sözel-fiziksel-cinsel tacize uğrayan kadınlarda İBS daha yaygın görülmekle birlikte beyin-barsak ilişkisi ve mukozal immün disfonksiyon gelişmesi daha sıktır (20). İBS bazı hastalarda ise çocuklukta başlayan öğrenilen hastalık davranışları olarak da görülebilmektedir (21).

## İBS TANISI VE SINIFLANDIRILMASI

İBS için en güncel tanı kriterleri Roma-IV kriterleridir (22). Roma IV'e göre İBS hastaların defekasyon sıklığı ve gayta şekline göre 4 subtipe ayrılır.

- İBS-C> kabızlık baskın İBS
- İBS-D> diyare baskın İBS
- İBS-M> karışık tip İBS
- İBS- sınıflandırılmayan > alt tiplere uymayan İBS

Roma – IV kriterleri -> Rekürren karın ağrısı (>6 ay önce başlayıp son 3 ayda her hafta, haftada en az 1 gün olmalı) ve aşağıdaki 3 semptomdan 2'si olmalıdır.

- Defekasyon ilişkili ağrı
- Defekasyon sıklığında değişiklik
- Gayta şeklinde değişiklik

Ayrıca aşağıdaki alarm semptomları olmamalıdır;

- Yaş >50, kolorektal kanser için görüntüleme olmayan
- Semptom varlığında barsak alışkanlıklarında yeni değişiklikler
- Gastrointestinal sistem (GIS) kanaması olması (melena-hematokezya)
- Noktürnal ağrı veya gayta pasajı
- İstenmeyen kilo kaybı
- Ailede kolorektal kanser veya inflamatuvar barsak hastalığı olması
- Batında ele gelen kitle ya da lenfadenopati
- Demir eksikliği anemisi
- Gaytada gizli kan pozitifliği

Roma IV kriterlerini karşılayan ve alarm semptomu olmayan hastalarda ekstra tetkikler yapılmadan İBS tanısı düşünülebilir. Ancak birinci basamaktaki hekimler arasında yapılan anketlerde genelde konfirmasyon testlerinin istendiği görülmektedir. Yine de İBS düşünülen semptomları olan hastalarda organik sebepleri dışlamak için yapılan tetkiklerin İBS tanısı için değeri gösterilememiştir (23,24).

İBS tanısında rutin olarak laboratuvar tetkikleri yapmak kanıtlar tarafından desteklenmemekte ancak tam kan sayımı ve C-reaktif protein düzeyi bakılması inflamatuvar barsak hastalıklarını dışlamak adına genelde klinisyenler tarafından tercih edilmektedir (7).

Çölyak hastalığı kılavuzlarında İBS-tipi semptomların varlığında serolojik tetkikler ile tarama önerilmektedir. Bu öneriler, biyopsi ile doğrulanmış çölyak prevalansının, herhangi İBS subtipi olan hastalarda önemli derecede arttığını gösteren son meta-analizler ile doğrulanmıştır (25).

Kronik konstipasyon baskın İBS-benzer semptomları olan hastalarda obstrüktif defekasyon -pelvik taban kaslarının uyumsuzluğu- da düşünülmelidir. Defekasyonda parmak ile yardım etme gereksinimi (self-digitation) obstrüktif defekasyon için zayıf bir gösterge olsa da yapılacak rektal tuşe paradoks anal kasılmaları gösterebilir ya da anal manometri ile tanı doğrulanabilir. Post-menopozal yeni başlayan konstipasyonda alt kadranlarda lokalize karın ve ağrısı şişkinlik var ise, pelvik ve rektal muayene ardından, olası bir over malignitesi açısından batın ve transvaginal ultrasonografi (USG için yönlendirilmelidir (26).

Diyare baskın İBS veya diyare + konstipasyon baskın İBS'de organik fonksiyonel alt GİS hastalığı için ayırım daha zor olmaktadır. Fekal kalprotektin düzeyi İBS ve inflamatuvar barsak ayırımı için oldukça faydalıdır. Yüksek sensitivite ve spesifitesi olan bu tetkik kolonoskopiye bir alternatif olabilir (27).

Diyare baskın ya da karışık tip İBS tanılı 466 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada kolonoskopi yapılanlarda kolorektal kanser hiç rastlanmamış olup inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alanların oranı da %2'nin altında bulunmuştur (28).

23 seleno-25 homotaurokolik asit (SehCAT) testi, 75 Se homokolitaurin selenyum 75 verildikten sonra 7 gün sonra gama kamera taraması, serum 7 alfa hidroksi 4 kolestan-3-az düzeyi ya da safra asidi sekestrasyonlarının incelenmesi alternatif tanısal yöntemler olabilir.

İBS bir dışlama tanısı olmamalıdır. Pozitif tanısal yaklaşım ile İBS tanısı sonrası takipte organik alt gastrointestinal sistem hastalığı gelişimi çok nadirdir (29).

Danimarka'da yapılan bir randomize kontrolü çalışmada İBS şüphesi olan 302 hastada pozitif tanısal yaklaşım ile; organik nedenleri geniş laboratuvar testleri, gayta tetkikleri, sigmoidoskopi ile dışladıktan sonra tanı koyan yaklaşım karşılaştırılmış olup; her iki yaklaşım arasında hayat kalitesi, hasta tatmini ve İBS semptomları açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca pozitif tanısal yaklaşımda maliyetler daha düşüktür (30).

İBS semptomlarına neden olabilecek yapısal lezyonların yokluğunda kesin tanı koyduracak non invaziv bir test henüz bulunmamıştır. Araştırmalar; genler, proteinler, fizyolojik mekanizmalar ve metabolitler üzerinde yoğunlaşmıştır. Son zamanlarda 2 serum biomarkeri (Campylobacter jejuni antikorlar ve vinkülin) İBS ve inflamatuvar barsak hastalığı

ayrımında iyi spesifitede ancak düşük sensitivitededir. Doğrulama testleri gerekmektedir (31). Biomarkerlar İBS'nin mekanik subtipini belirlemede ve hedeflenmiş tedaviler açısından faydalıdır (32).

## TEDAVİSİ

İBS'nin kendi alt tipleri içinde dahi son derece heterojen olması tüm hastalara uyan bir tedavi algoritması olmasını zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) onay alabilecek pek çok ilaç üzerinde çalışılmaktadır. Bu bölümde tedavi seçenekleri başlıklar altında toplanarak incelenecektir.

### Yaşam Tarzı ve Diyet Değişiklikleri

Pek çok İBS hastası semptomları tetikleyen spesifik gıdalar olduğunu tarifler. Lif alımını arttırmak geleneksel olarak ilk seçenek tedavi olarak gözüktüğü de kepek gibi çözünmeyen lifler karın ağrısı ve şişkinlik hissini artırabilir. 499 hasta ile yapılan sistemik bir gözden geçirmede lif kaynaklarından zengin beslenmenin İBS tedavisinde faydalı olduğu ortaya konulmuştur (33).

Fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliyollerin tanımlanması (FODMAPs) (bakliyat, çekirdekli meyveler, laktoz içeren gıdalar, tatlandırıcılar) fermentasyon ve osmotik etkilerinden dolayı hastalarda semptomları alevlendirebilmektedir. Bu nedenle düşük FODMAP diyeti İBS hastalarında terapötik amaçlı kullanılabilir (34). Normal diyet ve düşük FODMAP diyetini karşılaştıran bir randomize kontrolü çalışmada İBS semptomları olan şişkinlik ve karın ağrısının düşük FODMAP diyeti ile önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (35).

Çölyak markerları negatif olan hastalarda dahi gluten tüketimi ile semptomlarda artış olabilmektedir. Buğday bir polisakkarit olan fruktoz içermekte olup glutensiz diyetin faydasının açıklanması glutensiz diyet ile FODMAP alımının da azalması ile açıklanabilmektedir. Hem glutensiz hem de düşük FODMAP diyeti ile yalnızca düşük FODMAP diyetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada glutensiz diyetin ek faydasının olmadığı görülmüştür (36).

Yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri düşük riskli ancak kolon mikrobiyotasını hızla etkileyen bir tedavi modalitesi olup uzun dönem etkileri bilinmemektedir (37).

## Plasebo

İBS tedavisinde plasebo tedaviye yanıt oranı %30-40 arasındadır (38). Plasebo verilen ve kendi kendine iyileşeceği söylenen-hiç tedavi almayan hastaların karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada plasebo alanlarda %59, almayanlarda %35 oranında semptomlarda rahatlama izlenmiştir (39).

Bazen hastaların ileri değerlendirmelere tabi tutulması dahi semptomlarda gerilemeye sebep olmaktadır. Bu konuda randomize çalışma olmamakla birlikte kontrolsüz bir çalışmada ileri incelemelere tabi tutulan hastalarda günlük fonksiyonların daha az etkilendiği bildirilmiştir. Organik sebepleri dışlamak için yapılan kolonoskopi sonucu semptomlarda kısa süreli rahatlama sağlanabilmektedir. Ancak tanı testleri bu konuda dikkatli kullanılmalıdır (40,41).

## Antispazmodik İlaçlar

İBS'li bazı hastalarda anormal gastrointestinal motilite ve düz kasların anormal kasılmaları semptomlara sebep olmaktadır. Toplam 2154 hastanın incelendiği 23 randomize kontrollü çalışmayı birlikte değerlendiren bir meta analizde hiyosin, pinaverium ve otilyum plasebodan daha etkili bulunmuştur (33).

Çin'de yapılan 427 hastayı içeren bir çalışmada ise pinaverium'un diyare baskın İBS'de karın ağrısını azaltmada ya da defekasyon düzenini sağlamada faydalı olduğu gösterilmiştir (42).

Nane yağı; kalsiyum kanal blokajı ile düz kas gevşemelerine neden olarak antispazmodik etkilidir. Meta-analizlerde plasebodan daha faydalı olduğu gösterilmiştir (33).

## Prosekretuar Ajanlar

Konstipasyon baskın İBS'de (İBS-C) lubiproston ve linaklotit enterositleri etkileyerek klor, bikarbonat ve sıvı sekresyonunu arttıran, gastrointestinal geçişi hızlandıran orijinal ilaçlardır.

Lubiproston klor kanal protein-2 (CCl-2) üzerinden etki etmektedir. 1171 İBS tanılı hasta ile yapılan 2 büyük randomize çalışmada lubiproston alan hastaların %18'inde tüm semptomlarda azalma görülmüş olup ilacın karın ağrısını azaltmadaki etkisi istatistiksel olarak anlamlı fakat düşük bulunmuştur. Bulantı yan etkisi (%8) nedeniyle ilacın kullanımı kısıtlanmaktadır (43).

Linaklotit guanilat siklaz-C (cGMP) üzerinden etki eden 14 aminoasitli bir peptittir. Gastrointestinal geçişi hızlandırmasının yanında ağrı aktivitesini de azaltır. 1604 hasta ile yapılan Faz 3 çalışmalarda >%30 oranında karın ağrısında azalma yanıtı görülmüştür. Bu çalışmada yaklaşık %20 hastada ishal-di-yare görülmüş olup bu sebeple ilacı bırakan hastaların oranı %5 ile kısıtlıdır (44).

Plekanatid bir diğer guanilat siklaz C agonisti kronik idiyopatik konstipasyon tedavisinde kullanılmak üzere 2017'de FDA onayı almıştır.

## Serotonerjik İlaçlar

Bir santral sinir sistemi hormonu olan serotonin gastrointestinal motilite ve visseral uyarılmayı etkilemektedir (45). Alosetron diyare baskın İBS hastalarında geleneksel tedavilere yanıt vermeyen durumlarda kullanılabilir. Plasebo ile kıyaslandığında %15'e varan terapötik etkisi vardır. Doz bağımlı kabızlık ve idiosinkratik iskemik kolit potansiyel yan etkileridir (46).

Ondansetron ise bir 5 hidroksitriptamin-3 antagonisti olup alosetrondan daha az potenttir. Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada günde 1-3 kez 4-8 mg ondansetronun diyare baskın İBS'de defekasyon düzeninde global İBS semptomlarında ve şişkinlik hissinde azalma sağladığı ancak karın ağrısına etkisinin olmadığı gösterilmiştir (47).

## Opioidler

Tüm gastrointestinal traktta, ağrı hissini azaltıp intestinal transiti yavaşlatan, opioid reseptörleri bulunmaktadır. Etkinliğine dair kanıtlar az olmasına karşın Mü opioid reseptörlerine karşı etkili olan loperamid sıklıkla diyare baskın İBS'de kullanılmaktadır (33).

Eluksadolın ise; delta,  $\kappa$  ve mu ( $\mu$ ) reseptörleri üzerinden etki eden, 2427 hasta ile yapılan faz 3 çalışmalarda diyare baskın İBS'de plaseboya kıyasla etkili olan orijinal ilaçtır. Karın ağrısına etkisi gösterilememiştir (48). Yan etki olarak 5 pankreatit ve 8 Oddi sfinkter spazmı vakası bildirilmiştir. Alkol kullanan ya da pankreatikobiliyer hastalığı bulunan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

## Antibiyotik ve Probiyotikler

İBS tedavisinde, rifaksim gibi, az absorbe edilen antibiyotik etkili ilaçlar konstipasyon olmayan İBS'lerde kullanıla-

bilmektedir. 1260 hastadan oluşan faz 3 çalışmalarda global semptomlarda ve şişkinlikle plaseboya kıyasla azalma görülmüştür. Ancak etkisi kısıtlıdır (49). Bir diğer geniş prospektif çalışmada ise rifaksiminin tekrarlayan dozları güvenli ve etkili bulunmuştur (50).

Rifaksimin diyare dominant İBS'de onaylı olmasına karşın relaps çok siktir ve etki mekanizması tam bilinmemektedir (51).

Bifidobacterium veya Lactobacillus türlerinin azaltılmış formlarını içeren probiyotiklerin kullanımında karın ağrısı ve global İBS semptomlarının azaldığını gösteren 3 randomize çalışmayı ve 501 hastayı inceleyen bir metaanaliz yayınlanmıştır (33).

### Antiinflamatuvarlar

İBS hastalarında barsak mukozasında hafif düzeyde inflamasyon görülmesinden dolayı özellikle post-enfeksiyöz olan İBS vakalarında antiinflamatuvar tedaviler denenmiştir. Ancak 5-amino salisilik asit ve prednol tedavisinin faydası kanıtlanmamıştır (52).

### Histamin Reseptör Antagonistleri

İBS hastalarında triptaz ve histamin salınımlarıyla mukozal mast hücre aktivasyonu ve visseral hipersensitivite görülmektedir. Küçük bir plasebo kontrollü çalışmada H1 reseptör antagonisti olan ebastin çalışılmış olup visseral hipersensitiviteyi azalttığı ve semptomlarda rahatlama sağlandığı görülmüştür (53).

## KAYNAKLAR

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome, a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.e4
2. Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1846-50.
3. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:72-8.
4. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L. Basic pathophysiologic mechanisms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2001;19:212-8.
5. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:131-9.
6. Soares RLS. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol* 2014;20:12144-60.
7. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2566-78.

### Antidepresan ve Psikolojik Tedaviler

Beyin-barsak aksı ve anormal santral sinir sistemi ağrı sensitizasyonundan dolayı İBS tedavilerinde antidepresanlar ve psikolojik tedaviler etkili olabilmektedir. 744 hasta ile yapılan 11 randomize kontrollü çalışmada trisiklik antidepresanlar İBS tedavisinde plasebodan daha etkili bulunmuştur. Trisiklik antidepresanlar antikolinergik etkileri ile intestinal transiti yavaşlatırlar ve karın ağrısını azaltmada da plasebodan daha etkili bulunmuştur (33).

Meta-analizlerde; bilişsel davranışçı tedaviler ya da hipnoterapi gibi psikolojik tedavilerin faydalı olduğu gösterilmiş olup hipnoterapi ile düşük FODMAP diyetinin etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir (33). Ancak diyet ve hipnoterapi birlikteliğinin sadece hipnoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (54).

Hastaların psikolojik tedavilere ulaşması zor olmakla birlikte erken psikolojik tedavilerle İBS tedavisinin faydasına dair bilgiler yeterli değildir.

### Tamamlayıcı Tedaviler

Konvansiyonel tedavi alan İBS tanılı hastaların birçoğu tedaviden tatmin olmayıp alternatif tedavilere yönelmektedir. Bitkisel tedavilerin faydaları hakkında kesin bilgiler olmamakla birlikte birkaç çalışma mevcuttur. Sarı kantaron ve STW-5 denilen bitki ekstraktı çalışmalarda denenmiş olup STW-5 plaseboya kıyasla faydalı bulunmuş olmasına karşın sarı kantaronun faydası gösterilememiştir (55).

Melatonin kullanımının da İBS hastalarında karın ağrısını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (56).

8. Everheart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009;136:376-86.
9. 9 Can G, Yılmaz B. İrritabl barsak sendromunun tanı ve tedavisinde yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2015;19:171-81.
10. Şimşek İ, Şengül B. İrritabl barsak sendromu. *Aktüel Tıp Dergisi* 2004;9:60-4.
11. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol.Hepatol* 2004;19:738-43.
12. Özden A, Köksal AŞ, Oğuz D, et al. The frequency of irritable bowel syndrome in primary care centers of Turkey. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:4-15.
13. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-76.

14. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1033-42.
15. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA* 2015;313:949-58.
16. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1474-82.
17. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:497-505.
18. Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:258-68.
19. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707-17.
20. Drossman DA. Abuse, trauma, and GI illness: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2011;106:14-25.
21. Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N, Whitehead WE. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:765-74; quiz 775.
22. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;pii: S0016-5085(16)00222-5.
23. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al; ACG Task Force on Management of Irritable Bowel Syndrome. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018;113(Suppl 2):1-18.
24. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-58.
25. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
26. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998.
27. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
28. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, et al. The yield of colonoscopy in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:859-65.
29. Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. *PLoS One* 2014;9:e106478.
30. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956-62.e1.
31. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One* 2015;10:e0126438.
32. Camilleri M, Shin A, Busciglio I, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1677-85.
33. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. 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.
34. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-71.
35. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.e5.
36. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.e1-3.
37. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015;64:93-100.
38. Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:144-58.
39. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos with out deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010;5:e15591.
40. Schmulson MJ, Ortiz-Garrido OM, Hinojosa C, Arcila D. A single session of reassurance can acutely improve the self-perception of impairment in patients with IBS. *J Psychosom Res* 2006;61:461-7.
41. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc* 2005;62:892-9.
42. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multi-center, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1285-92.e1.
43. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome — results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
44. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
45. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:473-86.
46. Chang L, Chey WD, Harris L, et al. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1069-79.
47. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617-25.
48. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-53.
49. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.

50. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113-21.
51. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e173.
52. 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.
53. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;150:875-87.e9.
54. Peters SL, Yao CK, Philpott H, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:447-59.
55. Saito YA, Rey E, Almazan-Elder AE, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of St John's wort for treating irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010;105:170-7.
56. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Mochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:1402-7.



**MARTIN LUTHER  
(1483-1546)**

Dünyada yapılmış her şey, umut sayesinde yapılmıştır.