

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMLU
HASTALARDA EGF 61 A/G VE EGF G1380A
POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülcan ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN**

**ELAZIG
2019**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Öncelikle dört yıl süresince, uzmanlık öğrenimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak, yol gösteren tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN 'e özverili çalışmalarıyla tez verilerini elde etmemde verdiği destek için Araş. Gör. Dr. Semih DALKILIÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarını esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına,

Yaşamım boyunca desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, beni bu günlerime getiren; üzerimde sonsuz emekleri olan sevgili anneme ve babama; her daim yanımda olduklarını hissettiren abilerim, ablam, yengelerim ve yeğenlerimden oluşan canım aileme, eşim Gökhan ŞAHİN'e,

Son olarak aramıza yeni katılan ve hayatıma anlam katan biricik kızım Alya ŞAHİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) toplumda sık görülen, hayat kalitesini bozan, fonksiyonel bağırsak hastalığı ailesinin önemli bir üyesidir. İBS tanısında Roma IV kriterleri dışında ek bir tanı yöntemi veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. İBS tanısında EGF polimorfizmlerinin önemi ile ilgili çalışma yoktur. Bu nedenle bu çalışma ile İBS hastalarında EGF 61 A/G ve EGF G1380A genetik polimorfizmlerinin incelenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmaya Roma IV kriterlerine göre tanı alan 100 tane İBS hastası, 100 tane de bilinen ek hastalığı olmayan, sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. İBS hastaları alt gruplara göre değerlendirildiğinde %61'i konstipasyon dominant (İBS-C) %22 mikst (İBS-M) ve sadece %17'si diyare dominant (İBS-D) grubundaydı. Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, lipid parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve biyokimyasal parametreleri çalışıldı. Çalışmaya alınan 100 İBS hastasından ve 100 kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği alındı, EGF 1380 A/G ve +61A/G polimorfizimleri PCR-RFLP yöntemi ile analiz edildi. Her iki grupta EGF 1380 A/G ve +61A/G polimorfizimleri bulunma sıklıkları karşılaştırılarak, İBS hastalarını sağlık kontrollerinden ayırt etmedeki rolleri araştırıldı. Ayrıca İBS alt gruplarında her iki polimorfizm yönünden farklılık olup olmadığı araştırıldı.

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrol bireylerin kadın-erkek cinsiyet açısından değerlendirilmesinde fark mevcut olup İBS grubunda daha fazla erkek çalışmaya alınmıştı (%36'ya karşı %19; $p=0,007$). İBS hastaları ve kontrol bireyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan diğer parametreler; hemoglobin ($14,0\pm1,5$ g/dL'ye karşı $13,1\pm1,8$ g/dL; $p<0,001$), ALT (24 ± 13 U/L'e karşı 19 ± 12 U/L; $p=0,001$) ve total bilirubindi ($0,8\pm1,4$ mg/dL'e karşı $0,5\pm0,3$ mg/dL; $p=0,03$). İBS alt gruplarının karşılaştırılmasında GGT düzeylerinde İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (32 ± 34 U/L'e karşı 14 ± 5 U/L; $p=0,02$) ve yine albümin düzeylerinde İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($4,6\pm0,2$ U/L'e karşı $4,4\pm0,2$ U/L; $p=0,03$).

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrollerde EGF G1380A'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında Genotip A/G'nin İBS hastalarında sağlıklı bireylere oranla 28 kat fazla olduğu saptandı (%65'e karşı %6; OR28, 4; %95 CI: 11, 3-71,6; $p<0,001$). İBS alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığı karşılaştırıldığında İBS-C ile İBS-M hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$). Aynı şekilde, İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,04$). İBS-C ile İBS-D arası karşılaştırmada da farklılık saptanmadı ($p=0,37$).

Bu çalışma ile İBS'lu hastalarda EGF G1380A polimorfizminin yüksek oranda bulunduğunu gelecekte İBS hastalarında bu polimorfizmin bakılmasının mevcut hastalıkta tanı koymada kullanılabileceği ve negatif prediktif değerinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, EGF 1380 +61A/G polimorfizmi de İBS alt gruplarını ayırt etmede yardımcı bir test olabilir. Bu sonuçların, geniş hasta serilerinde konfirmasyonuna gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: İBS, EGF G1380A polimorfizmi, EGF 61 A/G polimorfizmi, EGFR.

ABSTRACT

EVALATION OF EGF61A/G AND EGF61380A POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Irritable bowel syndrome (IBS) is a prevalent and important member of the family of functional intestinal disorders that is associated with decreased quality of life. No additional diagnostic methods or laboratory parameters have been defined for IBS other than the Roma IV criteria. Also, no studies have been performed to determine the importance of EGF polymorphisms in the diagnosis of IBS. Therefore, in a group of IBS patients EGF61 A/G and EGF G1380A genetic polymorphisms were examined and compared with those of controls.

A total of 100 IBS patients diagnosed on the basis of Roma IV criteria and 100 otherwise healthy controls with no known medical conditions were included. Of the IBS patients, 61%, 22%, and 17% had constipation-dominant (IBS-C), mixed (IBS-M), and diarrhea-dominant (IBS-D) IBS. Complete blood count, lipid profile, thyroid function tests, and biochemical parameters were examined in all participants. EGF 1380 A/G and +61A/G polymorphisms were examined using PCR-RFLP methodology after obtaining 5 ml of blood sample from each participant. The frequency of these polymorphisms were compared between the two groups in order to assess their role in distinguishing patients from healthy controls. Also, IBS subgroups were compared with regard to differences in these polymorphisms.

In terms of gender distribution, there were more male patients in IBS group than in the control group (36% vs. 19%, $p=0.007$). Other parameters with a statistically significant difference between the two groups included hemoglobin (14.0 ± 1.5 g/dl vs 13.1 ± 1.8 g/dl, $p < 0.001$), ALT (24 ± 13 U/L vs. $19 \pm$ U/L, $p=0.001$), and total bilirubin (0.8 ± 1.4 mg/dl vs. 0.5 ± 0.3 mg/dl, $p=0.03$). When IBS subgroups were compared, a significant difference in GGT was found between IBS-C and IBS-M subgroups (32 ± 34 U/L vs. 14 ± 5 U/L, $p=0.02$), as well as in albumin levels between IBS-M and IBS-D subgroups (4.6 ± 0.2 U/L vs. 4.4 ± 0.2 U/L, $p=0.03$).

Comparison of EGF G1380A allele and genotype frequency showed a 28-fold higher incidence of Genotype A/G among IBS patients than controls (65% vs. 6%,

OR 28.4; 95% CI: 11.3-71.6, $p<0.001$). Also, EGF 61 A/G genotype frequency was significantly different between IBS-C and IBS-M patients ($p=0.01$), and between IBS-M and IBS-D patients ($p=0.04$). However, there were no significant differences between IBS-C and IBS-D in this regard ($p=0.37$).

Our findings showed a significantly higher occurrence of EGF G1380A polymorphism among IBS patients, suggesting that this polymorphism be used as a diagnostic tool for IBS in the future with a high negative predictive value. Furthermore, EGF 1380 +61A/G polymorphism may assist in differentiating between IBS subgroups. Our results should be corroborated in larger series.

Keywords: IBS, EGF G1380A polymorphism, EGF 61 A/G polymorphism, EGFR.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. İrritabl Bağırsak Sendromu	1
1.2. Epidemiyoloji	1
1.3. Risk Faktörleri	4
1.4. Etyopatogenez	4
1.4.1. İntestinal motor aktivite anormalliği:	5
1.4.2. Visseral Duyu Algılama Bozukluğu	5
1.4.3. Luminal Faktörlerin Rolü	7
1.4.4. Merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyon bozukluğu	11
1.4.5. Psikososyal Faktörler	13
1.4.6. Genetik	15
1.5. Klinik Özellikler	16
1.6. Tanı Ve Ayırıcı Tanı	18
1.6.1. İBS Tanı Kriterleri	18
1.6.1.1. Manning Kriterleri	18
1.6.1.2. ROMA Kriterleri	20
1.6.1.3. İBS Alt Tipleri	22
1.6.1.4. İBS Şiddetinin Sınıflandırılması	24
1.6.1.5. Tanısal Yaklaşım	25
1.6.1.6. Ayırıcı Tanı	28
1.7. Tedavi	30
1.7.1. Diyet Tedavisi	31

1.7.1.1. Antispazmodikler	34
1.7.1.2. Laksatifler	35
1.7.2. Antidepresan Tedavi	36
1.7.2.1. Serotonerjik Ajanlar	37
1.7.2.2. Antibiyotikler	39
1.7.2.3. Probiyotikler	39
1.7.3. Psikolojik Tedaviler	40
1.7.4. Diğer tedaviler	40
1.8. EGF	41
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı	46
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	46
3. BULGULAR	51
4. TARTIŞMA	58
5. KAYNAKLAR	62
6. ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Türkiye’de Yapılan İBS Epidemiyolojik Çalışmaları	2
Tablo 2.	Manning Kriterleri	18
Tablo 3.	Kruis Skor Sistemi	19
Tablo 4.	ROMA I Kriterleri	20
Tablo 5.	ROMA II Kriterleri	21
Tablo 6.	ROMA III Kriterleri	21
Tablo 7.	ROMA IV Kriterleri	21
Tablo 8.	Dışkı yoğunluğu esas alınarak yapılan İBS alt grupları	23
Tablo 9.	İBS ‘nin şiddeti	24
Tablo 10.	İBS Ayırıcı Tanısında Alarm Semptom ve Bulguları	25
Tablo 11.	İBS Ayırıcı Tanısı	29
Tablo 12.	İBS tanısını destekleyen ve tanıdan uzaklaştıran klinik bulgular	30
Tablo 13.	İBS ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar testleri	30
Tablo 14.	İBS’de Kullanılan İlaçlar	33
Tablo 15.	İBS hastaları ve kontrol bireylerin demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 16.	İBS alt gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 17.	İBS hastaları ve kontrollerde EGF G1380A’nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması	54
Tablo 18.	İBS alt gruplarında EGF G1380A’nın genotip sıklığının karşılaştırılması	54
Tablo 19.	İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G’nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması	55
Tablo 20.	İBS alt gruplarında EGF 61 A/G’nın genotip sıklığı karşılaştırılması	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İBS patofizyoloji mekanizmaları	4
Şekil 2.	İBS de visseral afferent hipersensitivite	6
Şekil 3.	İBS de luminal faktörlerin rolü	8
Şekil 4.	Beyin-barsak aksı	13
Şekil 5.	Bristol Feçes Şekil Skalası	23
Şekil 6.	İBS hastalarının klinikte ilk değerlendirilmesi	27
Şekil 7.	İlk tedavide başarısız olunan hastalarda ileri tanı değerlendirmeleri	27
Şekil 8.	Başlıca İBS semptom alt gruplarının tedavisi	32
Şekil 9.	İBS’li hastaların tedavi algoritması	41
Şekil 10.	EGF’nin yapısı	42
Şekil 11.	EGF’nin yapısı	42
Şekil 12.	EGFR tarafından düzenlenen sinyal yolları	44
Şekil 13.	DNA örneklerinin agaroz jel görüntüsü	47
Şekil 14.	EGF 1380 A/G polimorfizmi PCR ürünlerinin % 2’lik agaroz jel görüntüsü.	48
Şekil 15.	EGF 61 A/G polimorfizmi PCR ürünlerinin % 2’lik agaroz jel görüntüsü.	48
Şekil 16.	EGF 61 A/G PCR ürünlerinin AluI Enzimi ile kesiminden sonra elde edilen bantlar.	49
Şekil 17.	EGF 1380 A/G PCR ürünlerinin HpaII enzimi ile kesildikten sonra elde edilen bantlar. 50 bp DNA Ladder kullanılmıştır.	50
Şekil 18.	İBS hastaları ve kontrollerde EGF G1380A’nın genotip sıklığının oranı	54
Şekil 19.	İBS alt gruplarında EGF G1380A’nın genotip sıklığının oranı	55
Şekil 20.	İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G’nın genotip sıklığının oranı	56
Şekil 21.	İBS alt gruplarında EGF 61 A/G’nın genotip sıklığının oranı	57

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	: 5-hidroksitriptamin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BFSS	: Bristol Feçes Şekil Skalası
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C-reaktif protein
ÇH	: Çölyak hastalığı
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
GGT	: Gamaglutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GLP1	: Glukagon benzeri peptid 1
HHA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal
IPAN	: İntrensek primer afferent nöronlar
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS	: İrritabl bağırsak sendromu
KSF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NK	: Nörokinin
OSS	: otonom sinir sistemi
SNGİ	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
SNP	: Nükleotid polimorfizmidir
SSGİ	: Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSRIs	: Serotonin geri alım inhibitörleri
T	: Protein, total protein
TCADs	: Trisiklik antidepresanlar.
TLR	: Toll benzeri reseptörleri
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
TSH	: Tiroid stimüle hormon

1. GİRİŞ

1.1. İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) toplumda sık, görülen, hayat kalitesini bozan ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan, herhangi organik ya da biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın, kronik karın ağrıları ve dışkılama bozuklukları ile karakterize fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır (1). İBS için daha önce spastik kolon, labil veya anstabil kolon, nervöz kolit, mutsuz kolon, spastik kolit, pilorospazm, bağırsak nevrozu, fonksiyonel kolit, huzursuz bağırsak sendromu, laksatif kolit gibi birçok isim de kullanılmıştır (2).

İrritabl bağırsak sendromu dışkı kıvamı esas alınarak konstipasyon baskın (İBS-C), diyare baskın (İBS-D), mikst tip (İBS-M) ve sınıflandırılmayan (İBS-U) olarak 4 alt tipe ayrılır (3). Birçok hastalığın aksine, yüksek sosyo-ekonomik sınıfı ve uyguryaşam şartlarına sahip kişilerin hastalığı olan İBS; yaşamı tehditmez fakat hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler (4). Hastalığa yüksek oranda rastlanılır ve bu durum tanı, tedavi ve iş gücü kaybı sonucu önemli düzeyde ekonomik kayıba sebep olmaktadır. İBS'deki emosyonel stres, hayat kalitesinde bozulma ve yüksek miktarda sağlık harcamalarına neden olmaktadır (5). Bu duruma, gereksiz testler, uygun olmayan gereksiz tedaviler ve gereksiz yapılan cerrahi girişimler sebep olmaktadır (6). Organik bir hastalığı düşündürecek fiziksel, radyolojik veya laboratuvar bulgusunun olmaması halinde tanı konabilir (7, 8). Hastalığın gidişi genelde süregündür, iyileşme ve alevlenme dönemleri ile seyreder; alevlenmelerin ise stresle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9). Şişkinlik, abdominal distansiyon, flatulans İBS'nin da içinde yer aldığı fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda sık görülen şikayetler olmasına rağmen mekanizmaları henüz tam anlamıyla bilinmemektedir (2). Abdominal şişkinlik İBS'li hastalarda sık görülen semptomlardan biridir ve kolonik fermentasyon sonucu oluşan gaz üretimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (10).

1.2. Epidemiyoloji

İrritabl bağırsak sendromu prevalansı dünya genelinde yetişkin popülasyonda %10-20 olarak bildirilmektedir (11, 12). İBS gençlerin hastalığı gibi görülmekle beraber, her yaşta karşılaşılabılır bir hastalıktır. Prevalansı 3. ve 4. dekadlarda pik

yapmaktadır. Dünya üzerinde en düşük prevalans oranı %2.3 ile Singapur'da en yüksek prevalans oranı ise %30 ile Nijerya'dan bildirilmiştir (7) İBS sıklığı 15-44 yaş arasında yaklaşık %14'dür. Ancak 45 yaş üzerinde bu oran %9'a düşmektedir. İBS hastalarının %75'i 25-64 yaşları arasındadır (13). İBS sıklığı yapılan çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Roma II kriterlerine göre toplumda İBS sıklığı %1,1-13, 3 iken Manning'e göre ise % 2,3-21, 6 arasında değişmektedir (14). Boyce ve arkadaşları Avustralya'da 4500 kişiyi taradıkları bir çalışmada İBS prevalansını Manning kriterlerine göre %13,6, Roma I kriterlerine göre %4,4 Roma II kriterlerine göre ise %6, 9 olarak bildirmişlerdir (15).

Avrupa'daki prevalans %11,5 oranında saptanmış olup prevalans ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (16).

Asya ülkelerindeki prevalans genellikle Avrupa'ya göre daha düşük olup %0, 8 ile %14 arasında değişen bir prevalans söz konusudur (17). Ülkemizde ise İzmir, Sivas, Elazığ ve Diyarbakır'da yapılan çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalara göre İBS prevalansının %6,2 ile 19,1 arasında olduğu bildirilmiştir (18-20).

İrritabl bağırsak sendromu prevalansı; Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %10, 2 (21) Elazığ'da %6,3 (22), Sivas bölgesinde %19,1(23), Özden ve ark. (24) Türkiye genelinde (32 farklı ildeki) İBS sıklığını saptamak için yaptıkları bir çalışmada gastrointestinal sistem (GİS) yakınmaları ile başvuran 2157 hasta arasından rastgele seçilerek anket yapılan 1461 olgunun 598'inde (%41), GİS dışı yakınmalar ile başvuran 5363 olgu arasından rastgele anket yapılan 742 olgunun 141'inde (%19) İBS tanısı konulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Türkiye'de Yapılan İBS Epidemiyolojik Çalışmaları (21-24)

Kaynak	Bölge-yıl	Tanı Kriteri	Örnek büyüklüğü	İBS%		
				Kadın	Erkek	Genel
Karaman	Sivas 2003	Roma II	998	24,2	13,8	19,1
Çelebi	Elazığ 2004	Roma II	1766	7,4	5	6,2
Yılmaz Ş.	Diyarbakır 2005	Roma II	3000	12,4	8	10,2
Özden	Türkiye 32 farklı il	Roma II	A: 1461	K/E=	=3.7	A: 41
	2006		B: 742			B: 19
Baysoy	AİBÜ2007	Roma II	2045	14	7,1	10,8
Başaranoglu	Elazığ 2008	Roma II	707	VY	VY	8,6
Korkut	Ankara 2010	Roma III	1380	VY	VY	7,1

A: Gis yakınması olan hasta grubu, B: Gis dışı yakınması olan hasta grubu,
K: Kadın, E: Erkek, VY: Veri yok, AİBÜ: Abant İzzet Baysal Üniversitesi öğrencileri

Gastroenteroloji kliniklerine müracaat eden hastaların %20-50'sini İBS'li hastalar oluşturmaktadır (8).

Prevalans çalışmalarında elde edilen bu farklı sonuçların hastalığın tanımlanmasında kullanılan kriterlere, sosyoekonomik durum, ırk ve popülasyondaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (22). İBS'nin yüksek prevalansına rağmen bu durumun etyolojisi halen etyolojisi halen net açıklanabilmiş değildir. İBS'nin uzun zamandır tanımlanmış olan karakteristiklerinden biri de cinsler arasındaki farktır. Kadın hastalar erkek hastalara göre sayıca fazla (2:1) görünmektedirler (8). Batı ülkelerinde yapılan araştırmalarda kadınların yaklaşık %20'sinde, erkeklerin de yaklaşık %10'unda İBS ile uyumlu semptomlar olduğu elde edilmiştir. İBS semptomlarının başladığı ortalama yaş kadınlarda 25-35 yaş arasında iken erkeklerde genellikle 30 ve 50 yaşlar civarında hastalık iki pik dönemi yapar. İleri yaş grubunda İBS sıklığı azalır, 60 yaş üzerindeki popülasyonun sadece %10'unda İBS ile uyumlu semptomların var olduğu tespit edilmiştir. Bu yaş grubunda kadın erkek oranı hemen hemen eşittir ve konstipasyon daha çok gözlenir (25). 60 yaşından sonra İBS tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır. Bu yaşta görülme olasılığı yüksek diğer bazı hastalıklardan kolon kanseri, divertikülit, inflamatuvar barsak hastalığı ile İBS benzer semptomlar gösterilebilir (25). İBS'nin insidansının araştırıldığı çalışmalarda ABD'de %15, Brezilya'da %9, İngiltere'de %14, Asya'da %23, Avrupa'da %19 ve Yenizelanda'da %16 vaka/yıl olarak saptanmıştır. İBS'nin cinsiyete göre insidansı ise toplumdaki kadınlarda %75, tıp merkezlerine gelen kadınlarda %90 oranında bulunmuştur (8). İBS birinci basamkata çalışan doktorların tanılarının %12'sini oluşturmaktayken gastroenterologlara refere edilen hastaların %25-50'sini, gastroenterologların koyduğu tanılarının ise %28-36'sını oluşturmaktadır (26). Amerika'da yapılan çalışmalarda İBS hastalarının yılda toplam 2,4-3, 5 milyon defa doktora gittikleri ve 1,6-10 milyar dolar doğrudan, 19,2 milyar dolar doğrudan, 19,2 milyar dolar dolaylı maliyete neden oldukları tespit edilmiştir. Bu veriler İBS'nin epidemiyolojisinin birinci basamaktaki doktorlar, iç hastalıkları uzmanları ve gastroenterologlarca iyi bilinmesi gerekliliğini açıkça göstermektedir (27).

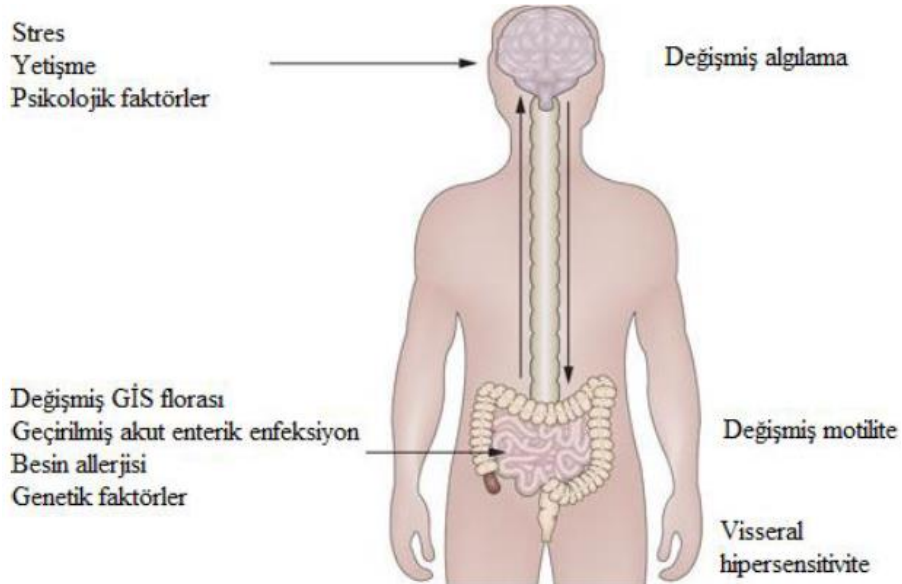
1.3. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinden en iyi bilineni kadın cinsiyet olmasıdır. Bunun dışında 50 yaş altında olmak, anksiyete, depresyon, düşük yaşam kalitesi, ailede İBS ya da mental hastalık olması, düşük sosyoekonomik düzey, yüksek öğrenim düzeyi, abdominal obezite, abdominal cerrahi, endometriozis diğer risk faktörleri arasında yer alır (28, 29).

1.4. Etyopatogenez

İrritabl bağırsak sendromunun patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Ancak İBS'nin fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülen çeşitli faktörler şunlardır: (30) (Şekil 1).

- İntestinal motor aktivite anormalliği
- Visseral duyuyu algılama bozukluğu
- Luminal faktörlerin rolü (barsak enfeksiyonu ve intestinal inflamasyon gibi)
- Merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyon bozukluğu
- Psikososyal faktörler
- Genetik



Şekil 1. İBS patofizyoloji mekanizmaları

1.4.1. İntestinal motor aktivite anormalliği

Normalde kolonun myoelektrik aktivitesi kısa süreli kontraksiyonların oluşturduğu 5-15 saniyelik kısa patlamalar ve uzun süreli kontraksiyonların oluşturduğu 15-60 saniyelik uzun patlamalardan oluşur. Kısa patlamalar kolon içeriğini karıştırırken uzun patlamalar feçesi iter. Dışkılama öncesinde yüksek amplitütlü yayılan kontraksiyonlar oluşur ve kitle ileri itilir (31).

İrritabl bağırsak sendromu semptomlarına sahip bireylerde morfolojik, histolojik, mikrobiyolojik ya da biyokimyasal bozuklukların tespit edilememesi, İBS gelişiminde altta yatan anormal motilite ve peristaltizme odaklanılmasına sebep olmuştur.

İrritabl bağırsak sendromu hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istirahat sırasındaki barsak motor aktivitelerinin sağlıklı insanlarla benzer olduğu görülmüştür. Ancak İBS'li olgularda psikolojik stres altında ve toklukta, adrenal kortikotropik hormon enjeksiyonu ve kolesistokinin gibi çeşitli stimuluslarda artmış motor cevap olduğu görülmüştür (32). Yapılan çalışmalarda İBS'li olguların %25-75'inde motilite bozuklukları olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Asya'da yapılan bir motilite çalışmasında, İBS-C'da ince barsak pasajının yavaşladığı, İBS-D'de ise pasajın hızlandığı tespit edilmiştir (33). Yapılan başka bir çalışmada ise pasajın İBS-D'lilerde hızlı İBS-C'lilerde ise normal olduğu gösterilmiştir (34).

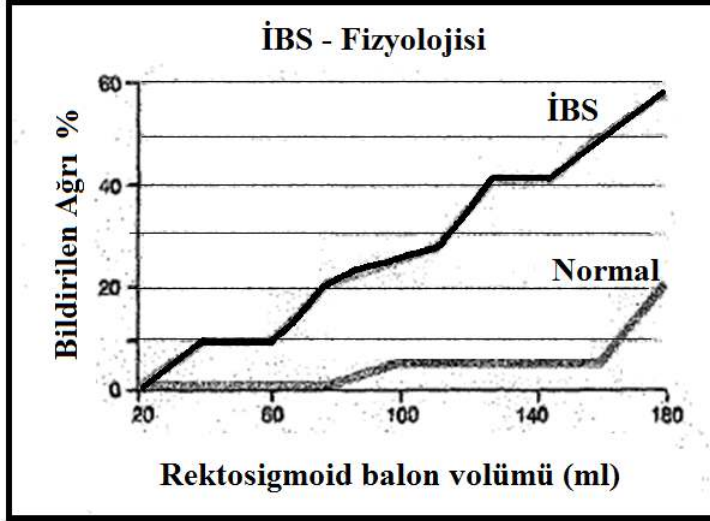
Yapılan çalışmalarda İBS'li hastalarda yemek sonrası distal kolon motilitesinin (gastrokolonik cevap) arttığı gösterilmiştir, bu da yemek sonrası krampların ve rahatsızlığın neden bu kadar sık olduğunu açıklamaktadır (30).

İrritabl bağırsak sendromu'nda diğerdüz kasların damotor fonksiyonları bozulmuştur. Alt özafagial sfinkter basıncı azalmış ve özafagial peristaltizm bozulmuştur. Gastrik yavaş dalga bozulmaları nedeniyle (taşigastri, bradigastri), katı gıdaların boşalmasında gecikmeler izlenir. Safra kesesi boşalması yavaşlamıştır, kolesistokinin uyarısına Oddi sfinkterinin gevşeme cevabı da bozulmuştur (35).

1.4.2. Visseral Duyu Algılama Bozukluğu

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında visseral algılama artmış ve beraberinde ağrı eşiği azalmıştır. İBS'li hastalarda balon distansiyonuyla basınç çalışmaları yapılmış ve daha düşük basınçlarda ve hacimlerde hastaların rahatsızlık

duydıkları ya da ağrıdan yakındıkları görülmüştür. Bu durumun da visseral afferentlere özgü duyarlılıktan ileri geldiği düşünülmektedir. Ayrıca GİS' in çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda İBS'li hastalardaki visseral hiperaljezinin yalnızca kolona spesifik olmadığı da görülmüştür (Şekil 2) (36).



Şekil 2. İBS de visseral afferent hipersensitivite

Devamlı ve uzun süren uyarılar bir süre sonra ortadan kalksa da bu uyarılar reseptörlerde bir duyarlılığa sebep olur ve ağrı belleği oluşur, daha sonra hastada bu durumu anımsatan normale yakın uyarılar bile diğer reseptörlerin aşırı duyarlı olması nedeniyle normalden abartılı ağrı olarak hissedilir (36). Sensitivitedeki bu artış visseral efferentlere spesifiktir. İBS hastalarında somatikağrı çalışmaları yapılmış ve somatik ağrı eşiklerinin normal veya artmış olduğu tespit edilmiştir (37, 38).

Fonksiyonel manyetik rezonans çalışmalarında, İBS'li hastalarda ağrılı rektal uyarıya karşı kortikal ağrı merkezi olan anterior girus cingulatus'da aktivasyon artışı olduğu bulunmuştur (39).

Kolonoskopi işlemi sırasında kolon içine hava verilmesiyle oluşan distansiyon nedeni ile hastalarda gözlenen ağrı yakınmalarının İBS'li hastalarda diğer hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle İBS'li hastalara kolonoskopi yapılırken daha fazla etkili sedasyon ve anestezi uygulanmasında ihtiyaç duyulmaktadır (25).

Normal uyarılara karşı barsakların bu artmış duyarlılıklarının lokal gastrointestinal sinir sistemi, beyinden santral modülasyon ile veya ikisinin bazı kombinasyonlarıyla olup olmadığı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (40, 41).

İrritabl bağırsak sendromu hastalarındaki bu aşırı duyarlılığın sebebi; barsak mukozası ve myenterik pleksustaki reseptörlerin artmış duyarlılığı, mukozal inflamasyon, mast hücre degranülasyonu veya artmış serotonin olabilir (42-44).

Visseral ağrının artışının sebebi tekrarlayan uyarılara yanıt olarak medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarının büyümesi ve böylece merkezi sinir sistemine gelen uyarıların artması olabilir. Yine son çalışmalara göre medulla spinaliste bazı reseptörler uyarılara karşı tamamen duyarlı değildir, bunların ancak %10 kadarı etkilenmiştir (42). Barsağa ait semptomların bulunmadığı bazı kronik ağrı sendromlarında da (fibromiyalji, özafageal göğüs ağrısı vb.) visseral hiperaljezi olabilir, bu durum visseral aşırı duyarlılığın İBS için spesifik bir belirteç olarak kabul edilmesini zorlaştırır (45).

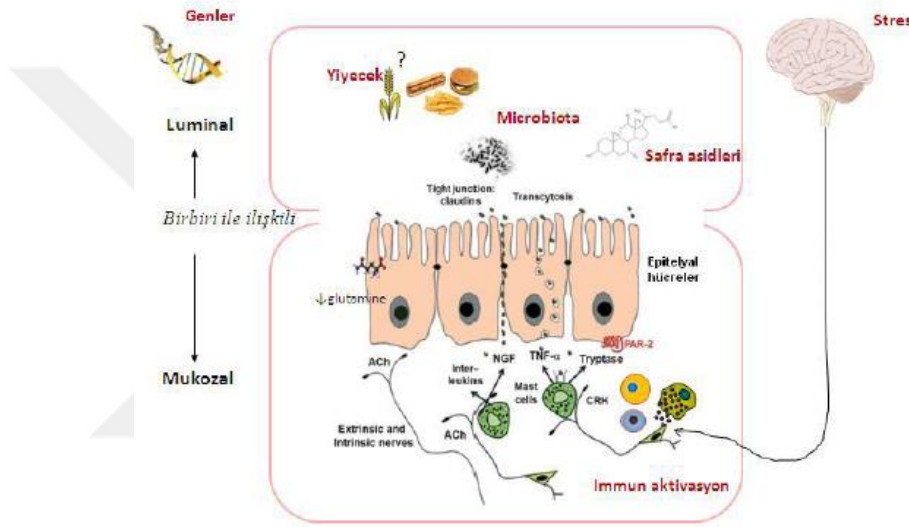
1.4.3. Luminal faktörlerin rolü

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında fizyopatoloji, kolonik mukozalarda mikroinflamasyon ve parasellüler permeabilite artışı neticesinde oluşan mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Mukozal hücre arası bağlantılardaki artmış permeabilite; patojenlerin, toksinlerin, antijenlerin ve bakterilerin hücre içine daha fazla girmesine olanak sağlar ve inflamatuvar mediatörlerin serbestleşmesine neden olarak immün yanıt oluşturur. Bu da lokal mikroinflamasyon sonrasında barsak hipersensitivitesine neden olur. Barsak permeabilitesinin tetiklenmesinde stres, barsak enfeksiyonu, mikrosepsis, besin intoleransı ve alerji gibi hem endojen hem de luminal faktörler rol oynayabilir (30).

İrritabl bağırsak sendromu olan hastaların rutin tetkikleri normal olmasına rağmen; yapılan araştırmalarda inflamatuvar olayların da kolonun mukozasında, motilitesinde ve visseral sensitivitesinde bazı değişikliklere sebep olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda İBS vakalarının %10'unu postenfeksiyöz nedenlerin oluşturduğu görülmüştür. Postenfeksiyöz İBS'de entero-endokrin hücrelerde ve T-lenfositlerde artış olduğubildirilmiştir. Enterokromaffin hücrelerde artış olmasının serotonin artışına da yol açarak İBS'yeneden olduğu düşünülmektedir (46). İBS'li hastaların periferik kanlarında mononükleer hücrelerin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında daha yüksek miktarlarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ürettikleri saptanmıştır (47).

Yapılan bir çalışmada, İBS'li hastalardan alınan jejunal biopsilerin değerlendirilmesiyle 10 hastadan 9'unun myenterik plexuslarında lenfosit infiltrasyonu olduğu ve 6 hastada da nöronal dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (48). Bu hücreler enterik nöron sistemini aktive etmeyi sağlayan, barsak içinde anormal motor ve visceral yanıtı sebep olan mediyatörleri (nitrik oksit, histamin, proteazlar) salıverirler. İshal ile giden İBS'li hastaların gaita örneklerinde yüksek seviyelerde serin-proteaz aktivitesi tespit edilmiştir (49).

Bir diğer çalışmada ise, kolonik sinirlerin proksimalindeki mast hücrelerinin aktivasyonu ile İBS'deki karın ağrısı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (50).



Şekil 3. İBS'de luminal faktörlerin rolü

Göral ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kolonoskopik biyopsilerde İBS-D grubundaki hastaların kolonlarındaki mast hücre sayısı İBS-C ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (51).

Mast hücreleri immün sistemin etkin hücrelerindendir İBS hastalarında terminal ileum, jejunum ve kolonda mast hücresi sayısında artış görülmüştür (50, 52).

İrritabl bağırsak sendromu ile ilişkilendirilen bakteriyel enfeksiyonların arasında Salmonella, Shigella, Campylobacter gibi mikroorganizmalar mevcuttur. Ayrıca ülkemizde bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmada Ege bölgesinde Trichinella Brivoti salgınına takiben salgından etkilenen hastaların %13,9'unda İBS gelişirken, kontrol grubunda İBS gelişmediği bulunmuştur (53). Rodriguez'in yaptığı bir kohort çalışmasında bakteriyolojik olarak kanıtlanmış hasta ile kontrol grubu 1 yıl takip

edilmiş ve gastroenteritli grupta İBS insidansı %4,4, kontrol grubunda ise %0,3 olarak saptanmıştır (54). Mearin ve ark. (55) yaptığı kohort çalışmasına göre, salmonella gastroenteritinden 1 yıl sonra, kontrol grubuna göre 8 kat daha fazla İBS geliştiği saptanmıştır. Viral gastroenterit salgınına takiben de İBS olgularına rastlanmıştır, fakat bunun bakteriyel kökenlilere göre hafif ve geçici olduğu saptanmıştır (56).

Campylobacter türleri içinde ‘elongating toxin’ mevcut ise persistan barsak disfonksiyonu gelişimi için rölatif riskin 13 kat arttığı saptanmıştır (57). Kuvvetli bir yağıştan sonra içme suları kontamine olan 2069 kişi prospektif olarak değerlendirilmiştir, *E.coli* O157: H7 ve Campylobacter jejuni gastroenteriti gelişen 904 vakanın %28’inde İBS geliştiği saptanmıştır. Gastroenterit geçirmeyenlerde ise %10 oranında İBS olduğu gösterilmiştir. Bu İBS’li hastaların İBS-D olduğu bildirilmiştir (58). Ayrıca gastroenterit tablosu üç haftadan uzun süren kişilerde bir haftadan kısa sürenlere göre 11 kat daha fazla post-enfeksiyöz İBS olduğu saptanmıştır (59).

Yapılan bazı çalışmalarda İBS’li hastaların %10’unda geçirilen barsak enfeksiyonundan sonra İBS’nin ortaya çıktığı bildirilmekte ise de aslında İBS’nin geçirilmiş gastroenterit ile ilişkisi %7-33 sıklığındadır (46).

İrritabl bağırsak sendromu de periferik sitokin profillerinde de bir değişim söz konusudur. O’Mahony’e ait bir çalışmada anormal bir İnterlökkin-10/İnterlökkin-12 (IL-10/IL-12) oranı olduğu bulunmuştur (60). İBS’li hastaların mukozalarında tipik olarak inflamatuvar hücrelerde ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunda artış söz konusudur (61). İBS’nin patogeneğinde bakteri florasında değişikliklerin olmasının da rol oynadığı düşünülmektedir (62).

Son yıllarda barsak mikrobiyotası üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve mikrobiyatanın İBS patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. İBS hastalarının mikrobiyotasının sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu saptanmıştır. İBS hastaları ile sağlıklı grup karşılaştırılmış ve mukozal floranın fekal flora göre daha benzer olduğu anlaşılmıştır. Buna karşın fekal florada İBS hastaları ile sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında 53 cins bakteride farklılıklar olduğu bulunmuştur. İBS hastalarının mukozalarında *Bacteriodes* fekal flora göre fazla saptanmıştır. *B.vulgatus*’un ise sağlıklı bireylerde ülseratif kolitli hastalar ve İBS hastalarına göre

fazla oranda olduğu anlaşılmıştır. *B.vulgatus*'un *E.coli*'ye karşı konağı koruduğu saptanmıştır. Yine bu bakterinin kanserojen maddelerin oranlarını azalttığı sonucu elde edilmiştir (63). Bu bozulmuş mikrobiyatanın barsak motilitesi, visseral hipersensitivite, epitelyal bariyer ve luminal metabolizma üzerine etkisi söz konusudur (64). Yapılan bir çalışmada O'Mahony ve arkadaşları *Bifidobakter Infantis* kullanımının IL-10/IL-12 oranını değiştirdiğini ve bunun da İBS semptomlarında düzelme sağladığını göstermişlerdir (60). GIS motor fonksiyonları bozulduğunda, ince barsaklarda staz ve buna bağlı bakteriyel aşırı üreme durumu ortaya çıkar. Bu durum da fermentasyona ve aşırı gaz oluşumuna sebep olur. Aşırı gaz da, bazı İBS semptomlarına (şişkinlik ve karında rahatsızlık hissi) neden olur. Bu hipotezin direkt ve indirekt kanıtları vardır, fakat bunları teyit için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (65).

Bakteriyel aşırı çoğalma (BAÇ) ve İBS arasında bağlantı olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda test dozunda karbonhidrat alımı sonrası yapılan nefes testinde İBS'li hastalarda hidrojen düzeylerinin anormal olduğu tespit edilmiştir (66, 67). Ayrıca BAÇ'nın tedavi edilmesinden sonra İBS semptomlarının azaldığı kanıtlanmıştır (62, 67). İntestinal bakteri ürünü olan metan gazı üretiminin İBS-Chastalarında artmış olduğu gösterilmiştir (68).

İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda yemek sonrası şikayetlerde artış vardır bu nedenle besinlere karşı intoleransın İBS semptomları ile ilişkisi olabileceği bir çok çalışmada saptanmıştır. Yemek yedikten sonra şikayetlerin artması durumu, kolondaki motor aktivitenin fizyolojik olarak artışı ile veya İBS'li hastaların aşırı duyarlılıklar ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (69). Diyet düzenlemeri ile yapılan bazı çalışmalarda, özellikle süt, yumurtave buğdayı kapsayan farklı besinlerin diyetten çıkarılması ile şikayetlerde belirginşekilde azalma olduğu saptanmıştır (70). Her ne kadar İBS'nin lifli besinlerin yetersizliğine bağlı olduğu düşünülse de lifin rolü net değildir (71). Lifli besinlerin tüketiminin artması kabızlığı düzeltir fakat tahıllara ait lif tüketiminin artması da şikayetlerin kötüleşmesi ile sonuçlanabilir (72). Yeni çalışmalarda, farklı besinlere karşı IgG veya IgE tipi antikorlar incelenmektedir ve diyetten ilgili besinlerin çıkarılmasının semptomlar üzerine olan etkileri araştırılmaktadır (73).

Farklı çalışmalarda çölyak hastalığı (ÇH) ve İBS'nin birlikte görüldüğü tespit edilmiştir. Özellikle ishal baskın hastalarda İBS tanısı konulmadan önce ÇH mutlaka ekarte edilelidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu tablo çölyak olmayan glüten duyarlılığı olarak açıklanmıştır. İshal, abdominal huzursuzluk, ağrı veya şişkinlik şeklinde gastrointestinal yakınmalar olabilmektedir. ÇH ve buğday alerjisinin dışlandığı bu hastalarda bilinen bir mekanizması olmamakla birlikte gluten kullanımının kesilmesiyle birlikte semptomlarda düzelme olduğu görülmüştür (74).

1.4.4. Merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyon bozukluğu

Beyin ve barsak birbirleriyle koordinasyon içinde çalışan organlardır; bu koordinasyon ise büyük ölçüde otonom sinir sistemi (OSS) ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aks üzerinden çift yönlü olacak şekilde gerçekleşir. Beyinden barsağa giden sinyaller organizmanın sindirim fonksiyonlarını düzenlemeyi sağlar. Santral sinir sistemigastrointestinal kanaldaki motilite, sekresyon, immün fonksiyon ve kan akımının düzenlenmesinden sorumludur (75). Barsaktan beyne ulaşan sinyaller ise refleks regülasyonunda esas rol oynayan mekanizmayı oluşturur (32). MSS'de organizmanın barsak kontrolünden sorumlu odağı limbik sistem içerisinde yer alır. Limbik sistem duygusallık için merkezi bir rol oynar, duygu akışı ve ilişkili fizyolojik faktörler limbik sistemin eserinin sonucudur. Limbik sistem visseral ağrı ve visseral algılamanın modülasyonunda görev almaktadır (76).

Merkezi sinir sistemi, barsakta meydana gelen olayların algılanmasında da görevlidir. Bu durum esasen şuurlu olarak algılanmasada MSS periferik afferentsinyallerin algılanmasında seçicidir ve algılama eşiği, şahsın emosyonel ve bilişsel durumuna göre değişkenlik gösterir (32). Stres, anksiyete gibi durumlar ağrının algılanmasını arttırırken, hipnoz, relaksasyon gibi durumlar algısal duyarlılığı azaltabilmektedir (32, 77). Stres visseral hiperalejideönemli bir etken olduğu için; strese cevabın azalmasını sağlayan yaklaşımlar barsak cevaplarını önlemede yardımcı olabilir (32). İBS 'li hastaların beyin cevaplarında farklılıkların olduğu kanıtlanmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi çalışmaları, rektal distansiyon varlığında İBS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla limbik sistemin bir parçası olan 'anterior cingulate cortex'aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (78). Bu aktivite artışının anksiyete,

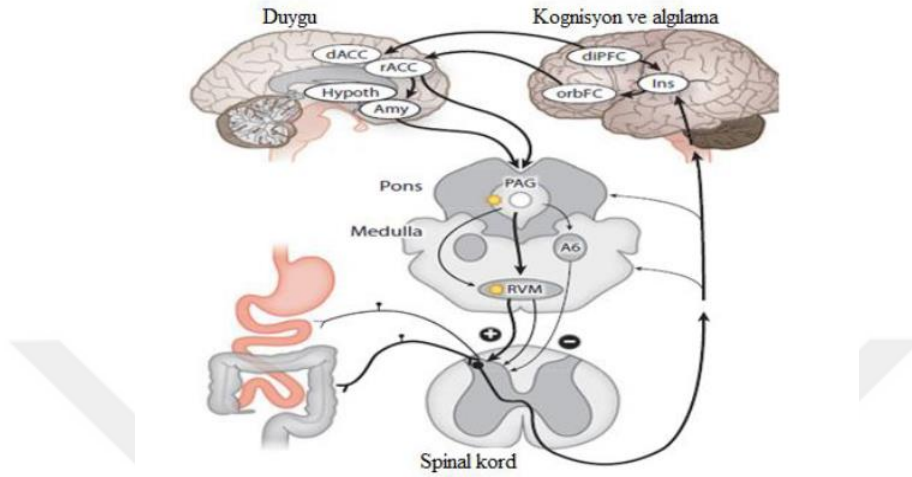
stresli olaylar ve kötüye kullanım (abuse). Bu aktivitenin artışının anksiyete, stresli olaylar ve kötüye kullanım (abuse) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (42).

Daha önceleri intestinal motor kontrolünün bütünü ile vagal innervasyona bağlı olduğu düşünülürdü. Fakat daha sonra vagotomi operasyonları sonrası barsakların işlevlerine devam ettiğinin görülmesi enterik sinir sisteminin motilite üzerindeki kontrolünün önemini kanıtlamıştır. Enterik sinir sistemi, submukozal ve myenterik plexuslardaki intrinsek primer afferent nöronlar (IPAN) ile motiliteyi düzenlemeyi sağlar. Gastrointestinal homeostaz; sekresyon ve motiliteyi etkileyen yollar arasındaki fonksiyonel dengeye bağlıdır. Bu fonksiyonel dengenin bir yolk lehine bozulması İBS semptomlarının ortaya çıkmasına yol açabilir. Birçok nörotransmitter (örneğin serotonin, nörepinefrin, dopamin, asetilkolin, glutamat), nöropeptitler (örneğin nörotrofik faktörler) hem beyinde hem de barsakta birlikte yer alır. Serotonerjik yollar İBS patofizyolojisinin ve beyin-barsak bozukluğunun açıklanması için son dönemde odak noktası olmuştur (79). Gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerde serotoninin %95'i yer alır. Submukozal IPAN2'ler peristaltik ve sekretuar refleksleri aktive ederler. Lümendeki uyarı serotonin salınımını artırır. Serotonin de IPAN'ları uyarıp peristaltik ve sekretuar refleksleri başlatır. IPAN'lar serotonin 1p ve serotonin 4 ile aktive olurlar. Serotonin sekretuar nöronlara ve nöronlardaki reseptörlere bağlanır. 5-Hidroksi triptamin 3 (5-HT3) reseptör aktivasyonu motilite ve sekresyon artışı yaparken, 5-HT4 reseptör aktivasyonu motilite ve sekresyonda artış, visseral duyarlılıkta azalma gibi farklı etkiler yapar (79). İBS ile Ülseratif Kolit'te serotonin sinyalizasyonunda bir defekt olduğu, mukozal serotonin ve serotonin transporter immünoreaktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır ki bu durum, İBS'de gerçek birmoleküler defektin olduğu fikrine destekler (80).

Otonom fonksiyonların ölçümü; İBS-C'liler de kolinerjik, İBS-D'lilerde adrenerjik anormallikler olduğunu göstermiştir (81).

Enterik sinir sistemi; barsak duvarında bulunan motor aktiviteyi, sekresyonları ve GİS kanal içindeki mikrosirkülasyonu kontrol eden, böylece barsakların davranışsal paternleri organize eden nöronlar topluluğundan oluşmaktadır (82, 83).

Çalışması santral sinir sistemi tarafından modifiye edilse de, temelde bağımsız olarak çalıştığı bilinmektedir. Bu nedenle sıklıkla ‘minibeyin veya ikinci beyin’ olarak adlandırılmıştır (84). Böylece peristaltik refleksler gibi basit ve lokal refleksleri başlatabilmektedir (85).



Şekil 4. Beyin-barsak aksı

1.4.5. Psikososyal Faktörler

Psikiyatrik rahatsızlıklarla İBS arasındaki ilişki 19.yy.da büyük oranda kabul görmüştür ancak ilişkinin yönü konusunda tartışmalar hala devam etmektedir (86). Psikolojik stres İBS semptomlarının başlamasında veya şiddetlenmesinde etkili bir faktördür. Strese neden olan durumlar çoğu kişide gastrointestinal semptomlara yol açabilir. İBS’li hastalar ise strese karşı daha fazla hassastırlar (53). Yapılan çalışmalarda İBS hastalarının hayatları boyunca daha fazla stresli olaylara ve kötüye kullanıma maruz kaldıkları tespit edilmiştir (87). Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi İBS’nin debirtakım psikolojik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (42). Tek tip bir psikiyatrik tanı baskın olmamakla beraber İBS hastalarının %80’e yakını psikiyatrik rahatsızlıklar gösterir. Majör depresyon, somatizasyon bozukluğu, panik bozukluk ve fobiler gibi psikiyatrik bozukluklar, İBS hastalarında İBS olmayanlara oranla daha sık görülmektedir (42). Bu tip psikiyatrik bozukluklar ile İBS birlikteliğinin artmış sıklığının nedeni, sempatik aktivitedeki artış ile ilişkilendirilmiştir (9, 88).

Gastrointestinal sistemin motor aktivitesi gündüz hem santral sinir sistemi hem de enterik sinir sisteminin kontrolündedir. Geceleri ise kontrol sadece enterik

sinir sisteminde olur. İBS olan hastalarda da şikayetler hep gündüzdür, gece derin uykuda iken şikayet olmaz. İBS hastalarının çoğu şikayetlerinin stresle arttığını ifade eder (89, 90).

Bazı kronik stres faktörlerinin adrenalın ve serotonin aracılığıyla feedback mekanizmaların cevaplarını değiştirdiği tahmin edilmektedir. Kronik stresler gastrointestinal kanal boyunca bulunan enterokromaffin hücreleri etkiler ve böylece gastrointestinal motiliteyi değiştirirler (91).

Diğer bir teori de kronik stresin gastrointestinal sistemde dengeleyici mekanizmaları değiştirerek, barsak ağrı duyarlılığını arttırdığı yönündedir (92, 93).

Çalışmalar göstermiştir ki, İBS tanılı hastalarda besinlere, stres faktörlerine, ağrıya verilen kolon motor yanıtta farklılıklar mevcuttur. Psikolojik faktörler ve stres klinik prezentasyon ve semptomların ortaya çıkışını büyük ölçüde etkilenmektedir. Ayrıca antidepresan ve antipsikotik tedavinin bazı İBS tanılı olgularda kullanıldığı ve etkili olduğu kanıtlanmıştır (94).Yapılan bir çalışmada yeni tanı konulan İBS hastalarının %34'ünde eşlik eden Anksiyete Bozukluğu olduğu gösterilmiştir (20). İBS olan hastalarda Major Depresif Bozukluk (MDB) ve Anksiyete Bozukluklarının sıklığının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte, MDB tanısı almış olan hastalarda da İBS ek tanısının sıkça görüldüğü tespit edilmiştir (95). MDB seyrinde barsak alışkanlığında değişiklik olduğu ve hatta İBS'nin de sıkça görüldüğü bilinen bir tablodur. Tollefson ve arkadaşları MDB tanısı alan hastaların %30'unda İBS oranının %11 olduğu görülmüştür (96). Masand ve ark. (97) da benzer bir çalışmada MDB hastalarında İBS sıklığını %27 olarak saptamış, kontrol grubundaki İBS oranı ise %3 bulunmuştur.

Hastaların %85'inde psikolojik faktörlerin; gastrointesinal yakınmalar başlamadan önce ya da yakınmalarla eş zamanlı olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Kadınlarda psikolojik faktörler daha sık görülmüştür. İBS'nin başlangıcında veya tekrarlamasında evlilikte mutsuzluk, eşinden boşanma, çocuklara bağlı anksiyete, sevilen bir yakınının kaybı, olağan günlük streslerden kaynaklanan endişeler gibi psikososyal faktörlerin rolü olabilmektedir. İBS hastalarında depresyon, anksiyete ve panik atak arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Anksiyete ve depresyonun nedensel bir faktörden ziyade, hastalığın bir sonucu olma ihtimali de söz konusu olabilir. İBS hastaları normal kişilerden daha fazla hastalığı kafalarına takma eğilimi

gösterirler. Hastaların yarıya yakınında kanser fobisi olabilmektedir ve bu durum tedavî programının bir parçası olarak ele alınması doğru bir yaklaşım olabilir. Cinsel veya fiziksel taciz öyküsü ile İBS'nin ortaya çıkışı arasındaki ilişki ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak bu konu halen tartışmalıdır. Hastalarda daha fazla doktor vizitesine çıkma, daha fazla hastalık davranışı ve daha az tahammül yeteneği olduğu saptanmıştır (98).

1.4.6. Genetik

Yapılan çalışmalara göre dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde 2 kat daha fazla İBS olduğu gösterilmiştir fakat genetik konusu hala net değildir. Genetik faktörlerin etkileri arasında bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un düşük seviyede olması, serotonin re-uptake transporter polimorfizmi (5-HT veya 5-HT blokerlerine cevabı etkiler), G-protein polimorfizmi (MSS ve barsak ilişkili aksiyonları etkiler) ve mü2-adrenoresptör polimorfizmi (motiliteyi etkiler) yer alır (99). Serotonin, serotonin transporter tarafından reuptake edilir. Serotonin reuptake geni 17.kromozomda yer alır. 5-hydroxytryptamine transporter geninde polimorfizm tekrar eden promoter bölgede eklenme veya silinme şeklinde varyasyon gösterir. Serotonin transporter sayısında artma ve serotonin reuptakinin artması çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Pata ve arkadaşlarının 54 İBS'li ve 107 sağlıklı bireyde yapmış olduğu çalışmada; 5-hidroksitriptamin (5-HT) 2A reseptör genindeki polimorfizmin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (100). Kore'de yapılan 190 İBS'li, 437 sağlıklı bireyi içeren diğer bir çalışmada ise söz konusu gen polimorfizminin özellikle diyare baskın İBS'li olgularda mevcut olduğu saptanmıştır (101). Gastrointestinal sistem (GİS)'de SCN-5 geni kaval ve düz kas hücrelerinde sodyum (Na) iyon kanalı ekspresyonunda rol oynamaktadır ve İBS patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen genlerden biridir. Ayrıca yapılan bir çalışmada sodyum (Na⁺) iyon kanal mutasyonu gösteren sodium channel, voltage gated, type V al pha subunit (SCN5A) aday geni bulunmuş, 49 kişilik İBS'li gruptan birinde SCN5A mutasyonu saptanmış ve sağlıklı 1500 kişilik kontrol grubunda ise bu mutasyon görülmemiştir. SCN5A mutasyonu olanlarda Na⁺ akım yoğunluğunun %49-77 kadar daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar İBS patofizyolojisinde SCN5A'nın aday bir gen mutasyonu olduğunu düşündürmektedir. Bu gende oluşan

mutasyon nadir görülmesine rağmen patofizyolojiyi aydınlatmada yararlı olacağı düşünülmektedir (102).

Gonsalkorale ve ark. (103) yaptığı çalışmada İBS hastalarında G/G polimorfizminin kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Bu yönde toplam 273 kişide yapılmış diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (104). Gen çalışmalarıyla beraber, genetik olarak yatkın bireylerde çevreselfaktörlerin patogeneizde önemli rol oynayabileceklerine ilişkin çalışmalar da mevcuttur (105). İBS'li ailelerin çocukları İBS'li olmayan ailelerin çocuklarına kıyasla doktora daha fazla başvurumaktadırlar ve daha fazla sağlık harcamasına sebep olmaktadır (42).

1.5. Klinik Özellikler

İrritabl bağırsak sendromunda klinik özellikleri barsak alışkanlıklarında meydana gelen değişimler oluşturur. Bunlar; karında ağrı, gaz, distansiyon, gayta şeklinde değişiklik, kolon dışıgastrointestinal belirtiler, kronik pelvik ağrı ve ekstraintestinal semptomlardan oluşur (36). İBS'li hastalarda dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamı değişiklik gösterebilir. Bu değişiklikler diyare veya konstipasyon şeklinde olabileceği gibi ikisinin de bir arada görülme durumu da olabilir (3). İBS tanısındaki en önemli basamak ağrı ve dışkılama özelliklerini belirlemektir. Connel ve arkadaşları normal insanların %99'unun defekasyon sayısının günde 3 kez ile haftada 3 kez arasında değiştiğini belirtmişlerdir (106).

Karın ağrısı şiddeti ve yerleşimi bakımından değişkenlik göstermekle beraber genelde kramp şeklinde olur ve ara ara alevlenmelerle seyreder. Ağrı genelde alt abdomende, özellikle sol alt kadranda lokalizeşekildedir. Ancak bazen de epigastriuma yerleşir. Karın ağrısı hemen daima gün içinde olduğu için uykusuzluk beklenen bir bulgu değildir, stres veya besinlerle ağrı artabilir, dışkılamave gaz çıkarma ile de azalabilir. Progrese, uykudan uyandıran ya da uyutmayan ağrılar İBS için olağan değildir (99).

Barsak alışkanlığında değişiklik olması İBS'nin en belirgin klinik bulgusudur. İBS'li hastalar ishal, kabızlık, birbirini izleyen ishal ve kabızlık atklarıveya normalbarsak alışkanlığıyla ardışık ishal ya da kabızlık şeklinde değişen barsak alışkanlıklarından muzdarip olabilirler. Diyare genellikle sabahları hastalar uykudan uyandığı zaman veya postprandiyaal dönemde meydana gelir. Diyare

genelde az volümlü, yumuşak kıvamlı ve sık sık yapılan feçes şeklindedir. Kabızlık bazen uzayıp aylarca devam edebilmektedir. Feçes sıklıkla sert kıvamlı ve tane şeklinde görülür. Aralarda bazen normal barsak fonksiyonları veya diyare görülebilir. Rektum boş olduğu halde tam boşalamama hissi görülebilir. Diyare predominant İBS günde üçten fazla, cıvık, şekilsiz gaytayla karakterize şekildedir. Konstipasyon predominant İBS ise haftada üçten az, sert ve geneldekınma ihtiyacı gerektirengayta şeklindedir. Mikst tip İBS’de dyare ve konstipasyon tiplerinin özellikleri birlikte görülür.

Alt abdomende daha fazla olnak üzere karında gaz ve distansiyon sıklıkla gözlenen bulgulardır. Karın distansiyonu günün ilerleyen saatlerinde artma eğiliminde olur ve hastaların bel çevreleri gün içerisinde artma gösterebilmektedir. İBS’li hastalarda yapılan çalışmalarda ise kolonda normal volümde gaz olduğu saptanmıştır (107). İBS’li hastalarda kolon dışı gastrointestinal semptomlar da görülebilir. Hastalarda dispepsi, erken doyma, mide yanması, bulantı, kusma gibi non spesifik semptomlar da görülür. Özafagusla ilgili semptomlar ise %44-51 hastada görülmektedir. Alt özafagus sfinkter basıncında azalma ve anormal kontraksiyonlar, mide, ince barsak ve safra kesesi semptomlarında motor anormallikler, nonkardiyak göğüs ağrısı sık rastlanmaktadır (36). İBS hastalarında GIS dışı semptomlar sıklıkla Genitoüriner Sistem (GÜS) ile ilgili olmaktadır. Hastalarda dismenore, ağrılı cinsel ilişki, impotans, sık idrar yapma, mesanenin tam boşalamaması hissi gibi GÜS şikayetleri olmaktadır. İBS’li birçok kadın kronik pelvik ağrı şikayetiyle jinekologlara başvurmaktadır (43). İBS’li hastalarda menstrasyon esnasında barsak semptomlarında alevlenmeler olduğu saptanmıştır (44). Ayrıca fibromiyalji, bel ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk ve konsantrasyonbozukluğuda sıklıkla İBS ile birlikte olabilmektedir (6).

İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda sıklıkla beyaz renkli veya berrak mukus görülebilir (36). Gastroözefagial reflüye ait semptomlar ve dispepsi İBS’li hastaların üçte birinde mevcuttur. Bazı hastalar yutma güçlüğünden şikayet edebilirler. Bu durum özellikle yemekler arasında boğazda kitle (globus) hissi şeklinde olabilmektedir (40).

Fizik muayenede palpe edilebilen sigmoid kolon ve rectal tuşede sert feçes tespit edilebilir (108). Yapılan bir çalışmada, İBS’li hastaların %62,7’sinde

yorgunluk gözlenmiştir ve bunun da cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve yağ kitlesinden bağımsız olarak dolaşımda bulunan leptin seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (109).

1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İrritabl bağırsak sendromu fonksiyonel bir hastalıktır bu nedenle tanısı için herhangi bir muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemi bulunmaz ve semptomlara göre tanı konulur, ama semptomlar da tanı koymak için yeterince özgün değildir (110). Spesifik bir biyolojik belirteci olmadığından İBS hastalarında tanı koymak için en başta organik patolojileri ekarte etmek amacıyla ilk adım olan bazı tetkiklerinin değerlendirmesi uygundur. Bunlar; hemogram, sedimentasyon, dışkıda parazit incelemesi, dışkı kültürü, hidrojen nefes testidir. Daha ileri spesifik incelemeler ise çölyak serolojisi, immün testler, tiroid fonksiyon testleri ve H.pylori incelemeleridir (7).

1.6.1. İBS Tanı Kriterleri

1.6.1.1. Manning Kriterleri

İrritabl bağırsak sendromunu tanımlayan bu semptomlar kompleksi, 1978 yılında Manning tarafında tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu semptomlar ağırlı bağırsak hareketleri başlangıcında karın ağrısının eşlik ettiği az ve sık şekilde dışkılama, mukuslu dışkılama ve tam boşaltamama hissidir. Fakat daha sonra bu kriterler yetersiz kalacağı için başka tanımlamalar gerekli görülmüştür (111).

Tablo 2. Manning Kriterleri

Abdominal ağrı- defekasyonla hafifleyen
• Sulu dışkı ile ilişkili ağrı • Dışkı sıklığında artma • Abdominal distansiyon • Rektumdan mukus pasajı • Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

İrritabl bağırsak sendromu tanısı için Manning kriterlerinin sensitivitesinin %78, spesifitesinin %72 olduğu gösterilmiştir (112). İlk 4 semptom ele alındığında olgu ikiden daha az semptom bildiriyorsa pozitif prediktif değeri %12, daha fazla

septomda %74, altı semptom içinde iki veya daha fazla semptomu varsa pozitif prediktif değer %63 olarak bildirilmiştir (113). Ancak Manning kriterlerine göre tanı koymada İBS ile organik hastalıkların ayrımının güç olduğu, ayrıca gençlerde ve kadınlarda yüksek prediktif değerler bulunduğu bildirilmiştir (114).

Manning kriterlerinden sonra, Kruris ve arkadaşları İBS tanısında organik hastalıkları dışılama değeri de olan yeni bir skora sistemi geliştirmişlerdir. Bu skora sisteminde fonksiyonel semptomlara pozitif değer, alarm semptomlarına ise negatif değerler verilerek puanlama yapılmaktadır. Bu puanlama sistemine göre 44 ve üzerindeki değerlerle İBS tanısı konulur. Kruis skor sisteminin (Tablo 3) sensitivitesi %77 spesifitesi ise %89 olarak bildirilmiştir (115).

Tablo 3. Kruis Skor Sistemi

Fonksiyonel Semptomlar(+) skor	Alarm Semptomları(-) skor
a) Karın ağrısı Flatulans Dışılama düzensizlikleri Yukarıdakilerin hepsi ile birlikte	a) Anormal fizik muayene bulguları ve/veya İBS dışında herhangi bir hastalık için spesifik anamnez
b) Yukarıdaki Semptomların 2 yıldan uzun sürmesi	b) Eritrosit sedimentasyon hızının >20 mm/saat olması
c) Karın ağrısının karakteristikleri	c) Lökositöz (>10.000 / ml)
d) Birbirini izleyen kabızlık ve diyare	d) Anemi (kadınlar için Hb < 12 g /dl, erkekler için Hb <14 g /dl)
	e) Dışkıda kan öyküsü olması

Ancak Kruis skor sistemi yaygın kullanılmaktadır. Bunun nedeni alarm bulgularının puanlamaya dahil edilmesi olabilir. Örneğin gaytada kan İBS'li olguların %31'inde görülebilmektedir ve bu tek başına hemoroidal kanamaya bağlı olabilir (114). Manning ve Kruis skor sisteminin geçerliliğiyle ilgili çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır (116). Bunun üzerine daha iyi bir standardizasyon sağlamak amacıyla 1992 yılında daha Roma I kriterleri yayınlanmıştır. Roma I kriterlerini araştıran bir çalışmada bu kriterlerin sensitivitesi %65, spesifitesi ise %100 olarak bildirilmiştir (117).

1.6.1.2. ROMA Kriterleri

Klinik çalışmalardan belirlenen protokoller standardize edilerek ve bir uluslararası çalışma timi oluşturularak 1992 yılında ROMA kriterleri (Tablo 4) tanımlanmıştır. 1999 yılında bu kriterler tekrar gözden geçirilerek ROMA II kriterleri (Tablo 5) geliştirilmiştir (118, 119). Roma II kriterlerini araştıran çalışmalarda sensitivitesi %47-73, spesifitesi ise %47-63 aralığında bildirilmiştir (120). Roma II kriterlerinin Manning ve Roma I kriterlerine göre hatırlanma ve kullanım kolaylığı gibi avantajları vardır (121). Roma II kriterlerinde, Roma I'den farklı olarak; barsak alışkanlığını gösteren spesifik semptomlar IBS tanısından ziyade, destekleyici bulgular olarak basite indirgenmiştir; ayrıca 3 kriterden 2'si tanı için yeterli görülmüştür ve semptomların daha uzun zaman aralığında (son 1 yıl boyunca) olması zorunlu hale getirilmiştir (122).

Tablo 4. ROMA I Kriterleri

>3 ay, sürekli veya tekrarlayan semptomlar
Abdominal ağrı veya rahatsızlık
- Defekasyonla rahatlayan ve/veya
- Dışkı sıklığında değişiklik ile ilişkili ve/veya
- Dışkı kıvamında değişiklik ile ilişkili ve
Bozulmuş defekasyon (iki veya daha fazlası)
- Anormal dışkılama sıklığı (>3 kez/gün veya <3 kez /haftada)
- Anormal dışkı şekli (sert veya sulu/gevşek dışkı)
- Anormal dışkı pasajı (ıkmama, 'urgency' veya tam boşalamama hissi)
- Mukus pasajı
Genellikle birlikte
- Şişkinlik veya abdominal distansiyon hissi

Tablo 5. ROMA II Kriterleri

Son bir yıl içerisinde en az 2 hafta süreyle, aralıklı veya sürekli abdominal distansiyon veya ağrıya aşağıdaki 3 özellikten en az 2'si eslik edecek

- Defekasyonla rahatlama ve/veya
- Dışkılama sıklığında değişiklik ile ilişkili olması ve/veya
- Dışkı şeklinde değişikliğe neden olması

IBS tanısını destekleyen bulgular:

- Anormal dışkılama sıklığı (haftada 3' ten az, günde 3' ten fazla)
- Anormal dışkı şekli (sert/topaklar halinde veya sulu/püre)
- Anormal dışkı pasajı (ıkınma, 'urgency' veya tam boşalmama hissi)
- Mukus pasajı
- Gaz veya abdominal distansiyon hissi

Yeniden ROMA II kriterleri 2006 yılında revize edilmiş ve ROMA III kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 6). ROMA III kriterlerinin ROMA II'den bir takım farklılıkları vardır, semptomların başlangıcı ile ilgili zaman aralığında değişiklik yapılmıştır (123).

Tablo 6. ROMA III Kriterleri

En az son 3 aydır devam eden ve her ay en az 3 kez karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin olması;

- Ağrının defekasyon ile rahatlama,
- Defekasyon sıklığında değişiklik olması,
- Dışkı formunda değişiklik olması

Klinikte İBS tanısı almış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ROMA III kriterlerinin sensitivitesi %70.7, spesifitesi ise %87.8 olarak bildirilmiştir (124).

En son 2016 yılında ROMA III kriterleri de revize edilerek ROMA IV kriterleri elde edilmiştir. (Tablo 7). ROMA IV kriterlerinde, ROMA III kriterlerinden farklı olarak karın ağrısının frekansında değişiklik yapılmış ve tanı için eski kriterlere göre daha sık karın ağrısı atağının olması şartı gösterilmiştir (125).

Tablo 7. ROMA IV Kriterleri

En az son 3 aydır devam eden ve her hafta en az 1 kez karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin olması;

- Ağrının defekasyon ile rahatlama,
- Defekasyon sıklığında değişiklik olması,
- Dışkı formunda değişiklik olması

Karın ağrısının çok üzerinde durulduğu ROMA kriterleri yemek sonrası acil dışkılama ihtiyacı, mide bulantısı, distansiyon gibi semptomlar açısından eksik bulunması nedeni ile bu kriterler çok fazla eleştirilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar Manning kriterlerini kullanmaya devam etmiş veya her ikisini birleştirmeyi tercih etmişlerdir. 2009 yılında Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin önerisi ile direk semptomlaradaya tanı yönteminin çok da güvenilir olmayacağı daha çok destekleyici olması gerekliliği konusunda fikir birliği elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında eşlik eden semptomlar aydınlatılarak güçlendirilmiş ve sonuç olarak ROMA kriterlerinin düşük maliyetli ve tanı için en ideal yöntem olduğu kabul edilmiştir (126).

1.6.1.3. İBS Alt Tipleri

İrritabl bağırsak sendromunun klinik alt gruplara ayrılmasında dışkı şekli, dışkılama sıklığından daha güvenilir bir kriter olarak kabul edilmektedir. İBS dışkı kıvamının tanımlanmasında kullanılan Bristol Feçes Şekil Skalası (BFSS) (Şekil 5) (127) kullanılarak konstipasyon baskın (İBS-C), diyare baskın (İBS-D), tanımlanamamış (İBS-U) ve mikst (İBS-M) olmak üzere 4 alt grupta incelenir (Tablo 8).

Sert veya katı dışkılama dışkılamasının %25'inden daha sık veya sulu, lapamsı dışkılama dışkılamasının %25'inden az görülüyorsa hasta İBS-C olarak, tam tersi geçerli olduğunda İBS-D olarak değerlendirilir. Her iki tip dışkılama %25'in üzerinde görülüyorsa İBS-M, bu kriterlerin hiçbiri karşılanıyorsa İBS-U olarak kabul edilmektedir (128).



Şekil 5. Bristol Feçes Şekil Skalası

Tablo 8. Dışkı yoğunluğu esas alınarak yapılan İBS alt grupları

İBS alt tipi	Açıklama
Konstipasyon baskın İBS (İBS-C)	Dışkılamanın %25 ya da fazlası Bristol feçes şekil skalası (BFSS) 1-2 veya dışkılamanın % 25'den azı (BFSS) 6-7
Diyare baskın İBS (İBS-D)	Dışkılamanın %25 ya da fazlası (BFSS) 6-7 veya %25'den azı (BFSS) 1-2
Mikst İBS (İBS-M)	Dışkılamanın %25 ya da fazlası (BFSS) 1-2 ve % 25 ya da fazlası (BFSS) 6-7
Sınıflandırılmayan İBS (İBS-U)	Feçesteki anormallik, diğer tiplerdeki kriterleri karşılamamaktadır

Alt grup ayırımını yapmak farklı patofizyolojik mekanizmalar, farklı tedavi seçenekleri ve ayırıcı tanıda farklı tetkik istemi söz konusu olduğu için, klinik pratikte önemlidir. İBS alt tiplerinin büyük oranda sabit olmadığı bilinmektedir. İBS-M'de sert ve gevşek dışkılama değişiklikleri saatler ve günler içerisinde ortaya çıkarken, alt grupların birbirine dönüşüme ise (İBS-C ile İBS-D arasında dönüşüm) haftalar ve aylar içerisinde olabilmektedir. Hastaların %75'inde alt tip değişebilmekte ve bu değişimin %29'u da 1 yıl içinde olmaktadır (3, 42).

1.6.1.4. İBS Şiddetinin Sınıflandırılması

Hafif İBS: Hastalık şiddetinin hafif olduğu İBS'li hastalar en yaygın görülürler, sıklıkla birinci basamak hekimlerine başvururlar. Semptomlar seyrek veya aralıktır, barsak fizyopatolojisindeki değişimle alakalıdır. Hafif İBS'li hastalarda ağrı ve diyare yemeklerden sonra, menstrasyon dönemleri veya psikolojik streslerle birlikte ağrı gösterir. Belirgin psikosyal zorluklar veya psikiyatrik rahatsızlıklar yoktur, hastalıkların kontrolü yaşam kaliteleri iyidir, doktora çok sık başvurmazlar (36).

Orta şiddette İBS: Hastaların küçük bir kısmı orta derecede şiddetli ve genellikle aralıklı semptomlarla birinci basamak hekimlere veya dal uzmanlarına başvururlar. Hastalık ciddi bir atak sırasında okul ve iş zamanında kayba sebep olabilir. Hastaların semptomları çoğunlukla fizyolojik streslere bağlıdır ve genellikle barsak fizyolojisindeki değişimli ilişkilidir. Doktorlara daha sık başvururlar ve yaşam kaliteleri değişkendir (36).

Ciddi İBS: Hastaların küçük bir kısmında İBS semptomları ciddidir, bunlar çoğunlukla tedaviye dirençlidirler ve referans merkezlere başvururlar. Psikolojik problemler (anksiyete, depresyon, somatizasyon, kişilik bozukluğu, cinsel taciz) yaygın görülür. Devamlı veya sıklıkla tekrarlayan ağrıları olur. Semptomlar genellikle değişmiş gastrointestinal fizyoloji ile korele değildir, MSS ile ilişkilidir, antidepresanlar veya psikolojik tedaviler faydalı olur (129).

Tablo 9. İBS 'nin şiddeti

	Hafif	Orta	Ağır
Beklenen prevalans	%70	%25	%5
Başvurulan sağlık merkezi	Pratisyen	Uzman	Referans merkezler
Semptomların devamlılığı	0	+	+++
Barsak fizyolojisindeki değişim	+++	++	+
Psikososyal zorluklar	0	+	+++
Stresin farkına varma	+++	+	0
Doktora başvuru	+	++	+++

1.6.1.5. Tanısal Yaklaşım

İrritabl bağırsak sendromu tanısında ilk basamakta anamnez ve fizik muayene yer alır. Öykü sırasında açık uçlu soruların sorulması, hastaların kendilerini daha iyi ifade etmelerini sağlaması açısından önemlidir. Böylece özenli bir doktor-hasta ilişkisi oluşturularak hastanın güveninin kazanılması hem tanı hem de tedaviye yanıt açısından oldukça önemlidir (32, 47).

İrritabl bağırsak sendromunda fizik muayene bulguları çoğunlukla normal olarak saptanır. Hastanın semptomları tanı kriterlerine uyuyorsa, alarm semptomları ve patolojik fizik muayene bulguları yoksa ileri tetkiklere başvurmadan İBS tanısı konulabilir.

Tablo 10. İBS Ayırıcı Tanısında Alarm Semptom ve Bulguları (130).

Öykü
• Kilo kaybı (>5 kg) • İleri yaşta başlangıç (semptom başlangıcı > 50 yaş) • Akut semptomlar • Progresif semptomlar • Hematokezya • Ağrısız kronik şiddetli diyare • Gece uyandıran semptomlar • Aile öyküsü, kanser, inflamatuvar barsak hastalığı
Fizik Muayene
• Ateş • Abdominal muayenede kitle, hepatomegali, lenfadenopati • Artrit • Dermatit (deri lezyonları) • Malabsorbsiyon bulguları • Tiroid disfonksiyonu
Başlangıç Laboratuvar Araştırması
• Anemi • Lökositoz • Sedimentasyon artışı • Yüksek C Reaktif Protein düzeyi • Gaytada gizli kan

Bir çalışmada alarm semptomlarının varlığı ile hastaların İBS tanısından dışlanmaması önerilmektedir. Çünkü İBS'lilerde ortalama 1, 65 adet alarm semptomu varlığı tespit edilmiştir (131).

Abdominal ağrı ve şişkinlik benzeri semptomlar nedeniyle uykudan uyanma (%40) veya 50 yaş üzeri başlangıç (%32) en yaygın görülen alarm semptomlarıdır. Alarm semptomlarının varlığı araştırmacı için ileri araştırma gerektirir.

İrritabl bağırsak sendromu semptomları ile başvuran olguda tanı kriterlerinin uygulanması, İBS için pozitif tanı oluşturur ve böylece diğer hastalıkları dışlamak için tanısal test yapma gereksinimi azalır. Tanı kriterleri uygulanan olgularda, tanıda ikinci adım mutlak olarak alarm bulgularının olup olmadığının araştırılmasıdır.

Tarama testleri; semptomları ileri yaşta veya kısa süre önce başlayan, ciddiyetinde kötüleşme olan, aile anamnezinde kolon kanseri veya İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH) olan, eşlik eden psikososyal problemleri bulunmayan ve daha önce hiç tetkik edilmemiş hastalarda uygulanmalıdır.

Başlangıç tarama testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimya testi, gaytada gizli kan, gaytanın mikroskopik incelenmesi, tiroid stimüle hormon (TSH) düzeyidir. Bu testler İBS’de normaldir (22).

Fleksibl sigmoidoskopi, kolon grafi veya kolonoskopi her hastada gerekli olan tetkikler değildir. Ancak 50 yaş üzerindeki hastalarda kolon kanseri riskindeki artıştan dolayı kolonoskopik inceleme yapılabilir (25, 32). Daha genç yaşlarda ise ailesinde kolon kanseri hikayesi olan, alarm semptomları bulunan ve İBS-D’li hastalarda kolonoskopi ve mukozal biyopsi yapılabilir.

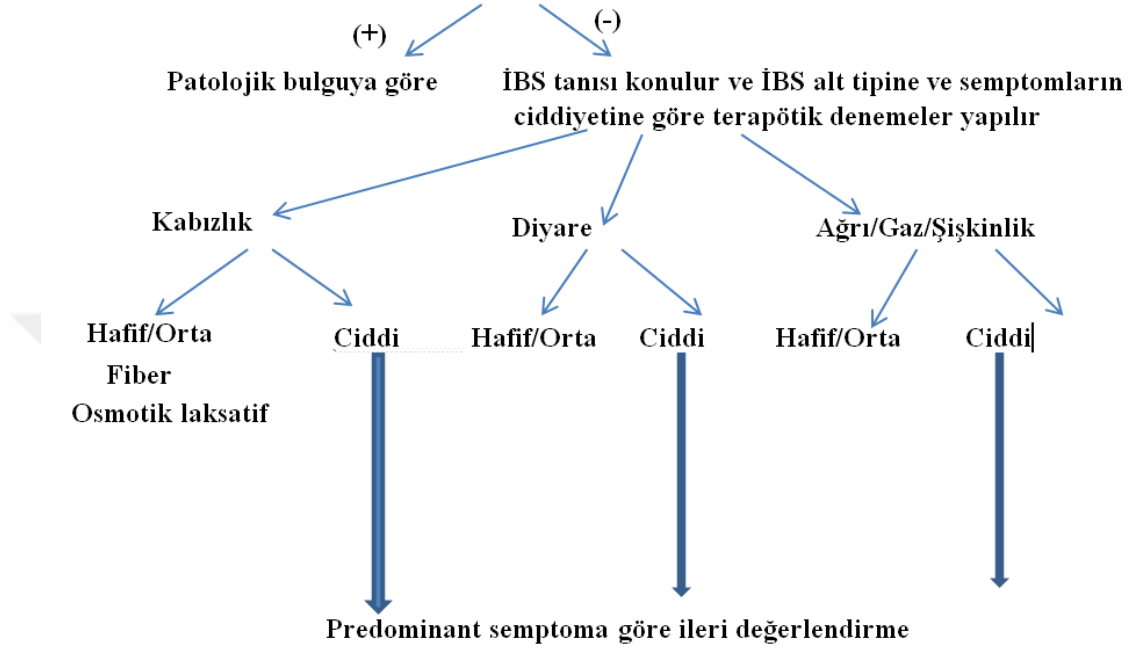
Öykü, fizik muayene, semptom kriterlerinin değerlendirilmesi, alarm bulgularının dışlanması ve başlangıç tarama testlerinden sonra İBS olgularının %95’ine doğru tanı konulabilmektedir (130).

Roma IV Tanı kriterleri

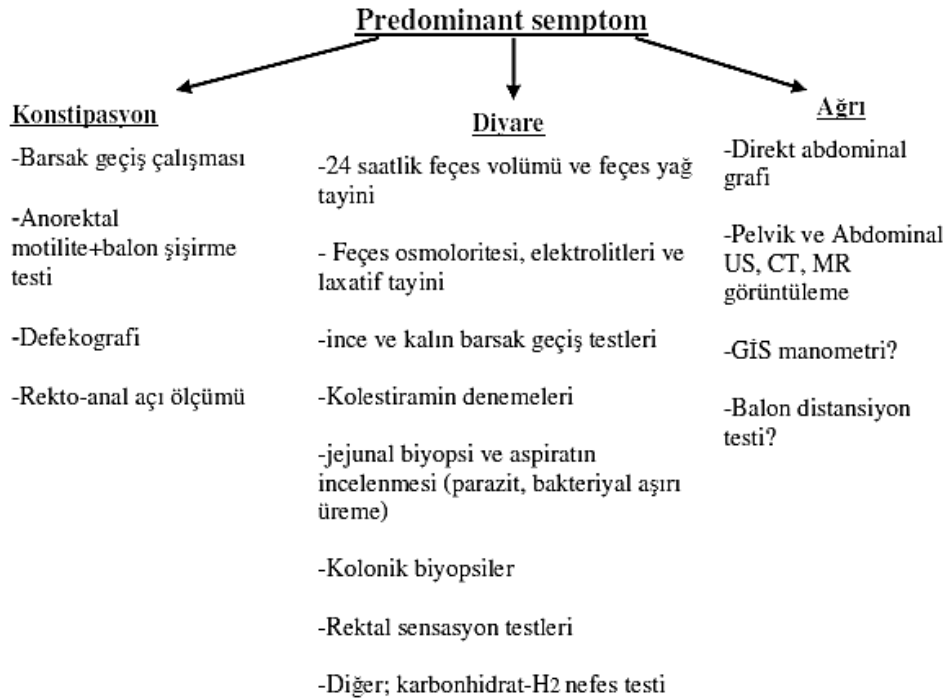
Alarm semptomları (+/-)

Fizik muayeneve anamnezde patoloji(+/-)

Başlangıç tarama testlerinde anormallik (+/-)



Şekil 6. İBS hastalarının klinikte ilk değerlendirilmesi (25, 32)



Şekil 7. İlk tedavide başarısız olunan hastalarda ileri tanı değerlendirmeleri (25, 32)

1.6.1.6. Ayırıcı Tanı

İrritabl bağırsak sendromu birçok hastalık ile karışabilecek bulgular içerir bu nedenle ayırıcı tanıya giderken dikkatli olunmalıdır. Organik GİS hastalıklarından farklı olarak İBS hastalarında laboratuvar bulguları normaldir ve alarm bulgularının eşlik etmediği bilinir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser gibi aile öyküsü bulunan olguların, organik hastalıklar açısından daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir. Tanıyı koyarken alt tiplere özgü ilave tetkikler yapılması önerilir. Örneğin ishalin baskın olduğu tipte dışkı kültürü yapılır. Kronik ishalde çok fazla yeri olmamasına karşın Giardia enfeksiyonu gibi bazı durumları ekarte etmek için dışkı kültürü yapılması gereken önemli bir tetkiktir. 24 saatlik idrar bakısı osmotik ishal, sekretuar ishal veya malabsorbsiyon durumlarını tespit etmek açısından önem arz eder. Öte yandan yapılan araştırmalarda İBS tanısı almış olan olgularda kontrol grubuna göre çölyak saptanma oranının 4 kat fazla olduğu saptanmıştır (132).

Bu nedenle İBS tanısı koymadan önce çölyak antikollarının görülmesi faydalı olacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmaya göre ise kabızlığın baskın olduğu bir İBS grubunun %7'sinde çölyak antikolları pozitif saptanmış olup, kontrol grubu ile kıyaslandığında biyopsi sonuçları arasında farklılık görülmemiştir (133).

Karın ağrısı, diyare ya da konstipasyon gibi şikayetlerle başvuran hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, lökositoz, gaytada kan, lökosit veya yağ görülmesi, 48 saat açlıktan sonra diyarenin devamı (sekretuar diyare olması), hipokalemi veya rektal distansiyona manometrik yanıtın gözlenmesi İBS tanısına karşı bulgular olarak değerlendirilir. İlk değerlendirmede alarm bulguları varsa daha ileri araştırma yapılması gerekir. İBS ayırıcı tanısında en sık görülen iki hastalık olan laktoz intoleransı ve glüten enteropatisi özellikle dışlanmalıdır (130).

Tanısal kriterler aydınlatıcı değilse ama organik bir hastalık da düşündürmüyorsa semptomatik tedavi başlanmalı ve hastalar 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Konstipasyon baskın İBS olgularına radyopakbelirteçler ile kolon transit çalışması yapılması önerilir. Kolon tembelliğinde genelde sağda uzamış transit zamanı vardır. Solda transit zamanı gecikmişse veya transit zamanı normalse bu hastalara fleksibl sigmoidoskopi yapılması önerilir. Eğer negatif ise fonksiyonel çıkış

obstrüksiyonundan şüphe edilmelidir. Sigmoidoskopi negatif olan olgulara da defekografi, anorektal manometri ve elektromyelografi yapılması uygun olur (122).

Diare baskın İBS'li hastalarda hemogram ve tiroid fonksiyon testlerine bakılması; İBH, gastrointestinal kanama ve hipertiridinin ekarte edilmesinde yardımcı olur. Gayta analizleri diarenin tipini belirlemede yardımcı olur (130).

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında karın ağrısı şikayetinin baskın olduğu şişkinlik, gaz ve abdominal distansiyon ön plandadır. Nefes testleri ile laktoz malabsorbsiyonu ve bakteriyel aşırı çoğalma dışlanabilir. Baryumlu pasajgrafisi mekanik obstrüksiyonu, kronik intestinal psödoobstrüksiyonu ekarte ettirmeyi sağlar.

Abdomen ultrasonografisi veya bilgisayarlı tomografi ile pankreatit açısından değerlendirme yapılabilir. Açıklanamayan abdominal ağrı, antroduodenal manometri için endikasyon sebebidir (130).

Tablo 11. İBS Ayırıcı Tanısı

Diyet faktörleri	İlaçlar	Enfeksiyon
- Laktoz, fruktoz, sorbitol intoleransı - Kafein - Alkol - Yağ - Gaz üreten besinler	- İlaça bağlı diyare - Laksatif alışkanlığı	- Bakteriyel enfeksiyonlar - İntestinal parazitoz (Amip, Yersinia, Strougyloides, Giardia lamblia)
Malabsorbsiyon - Post-gastrektomi sendromu - Pankreatit - Safra asit malabsorbsiyonu - Yağ malab.sorbsiyonu - Glüten euteropatisi	İnflamatuvar barsak hastalığı - Ülseratif kolit - Crohn hastalığı - Mikroskopik kolit - Kolorektal kanser - Kollajenöz kolit - Mast-hücre hastalığı	Psikolojik - Anksiyete/panik bozuklukları - Depresyon - Somatizasyon
Diğer - Endokrin hastalıklar (hipot ıroidizm, hipertiroidizm) - Endometriozis - Endokrin tümörler - AİDS - Rektal prolapsus - Mekanik obstrüksiyon - İntestinal psödo-obstrüksiyon - İnlaabdominal tümör		

İrritabl barsak sendromu tanısını destekleyen ve tanıdan uzaklaştıran klinik bulgular Tablo 12'de sıralanmıştır (134).

Tablo 12. İBS tanısını destekleyen ve tanıdan uzaklaştıran klinik bulgular

İBS tanısını destekleyen bulgular	İBS tanısına karşı bulgular
1. Karın ağrısı - alt kadranslara lokalize - besin alımıyla alevlenir - defekasyonla azalır - ağrı ile birlikte artmış barsak hareketleri - ağrı ile birlikte yumuşak gayta - hastayı gece uykudan uyandırmaz	1. İleri yaşta başlangıç 2. Devamlı ilerleyici gidiş 3. Semptomların sıklıkla gece uykudan uyandırması 4. Ateş 5. Kilo kaybı 6. Hemoroid veya anal fissür dışında rektal kanama 7. Steatore 3. Dehidratasyon 9. Uzun bir periyottan sonra devamlı semptomlar
2. Artmış karında gerginlik hissi	
3. Az miktarda gayta (konsitipasyon veya diare)	
4. Şiddeti değişken kronik semptomlar	
5. Stresli dönemde semptomların kötüleşmesi	

Tablo 13. İBS ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar testleri

Test	Özgül endikasyonu
Tam kan sayımı	Anemi, inflamasyon
Eritrosit sedimentasyon hızı	Inflamasyon
Periferik yayma	Parazitoz (Eozinofili) Tüberküloz (Monositoz) İnflamasyon (Toksik granülasyon)
Gayta mikroskopisi ve parazit yumurtası aranması	Amip, parazitoz, inflamasyon
Gaytada gizli kan	Tümör, inflamasyon
Sigmoidoskopi, kolonoskopi	Obstrüksiyon, inflamasyon, kolon kanseri
İki hafta laktozsuz diyet veya laktoz tolerans testi	Laktoz intoleransı
Anemnez düşündürdüğünde bakılması gereken	
Çift kontrast baryumlu kolon grafisi	Kolon kanseri, divertikülozis
Ozefagogastroduodenoskopi	Dispepsi, peptik ülser
Ultrasonografi	Safra kesesi hastalıkları
Gayta transit zamanı	Kolonda motilite bozukluğu
Anal kanal basıncı veya elektromyografi	Defekasyon bozukluğu

1.7. Tedavi

İrritabl barsak sendromunun tedavisi; semptomların tipi ve şiddetine, İBS semptomlarının beslenme ve/veya defekasyonla ilişkisine, fonksiyonel bozukluğun derecesine ve psikososyal problemlerin varlığına göre değişiklik gösterir (25, 122).

İrritabl bağırsak sendromu tedavisinde ilk adımın hasta eğitimi olmasında fayda vardır. İBS tanısı alan kişilere hastalığın doğası, seyri ve psikososyal etkenlerle ilişkisi hakkında bilgi verilmelidir. Çünkü İBS genel olarak bireyler tarafından tam olarak anlaşılmamış bir hastalıktır. Sıklıkla hastalar İBS'yi psikosomatik bir bozukluk

olarak algılandıkça bazı hastalar ise İBS'yi kanser gibi ciddi ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalığın göstergesi olarak görebilirler (130).

Etkili bir hasta hekim ilişkisi, etkili tedavinin de temelini oluşturur. Hekim; hastasını çok iyi dinlemelidir ve endişelerini anlamalıdır, hastaya hastalığı tam olarak anlatılmalıdır. Tedavi planında hastaya danışılması gerekir. Hekim hastasına yakın ilgi göstermeli, dikkatle dinlemeli, bu konuyu çok iyi bildiğini hissettirmeli ve hastasına güven vermelidir. Bu tarz bir yaklaşım, vizit sayısını azaltır, hastanın memnuniyet duygusunu artırır. Ayrıca diagnostik ve prognostik bilgi verilirse, hastaların semptomları da azalır (135).

Genel olarak hafif semptomları olan hastalar primer olarak semptomatik olarak barsağı etkileyen farmakolojik ajanlarla tedavi edilirler (122). Daha ciddi semptomlar ise, daha belirgin psikososyal problemlerle ilişkilidirler ve sıklıkla psikolojik/davranışsal tedavi ve antidepresan ilaç tedavisi gerektirirler (136).

Farmakolojik ajanlar, İBS tedavisine sadece yardımcı olmayı sağlar. İlaç seçimi hastanın majör semptomuna göre değişir. Hastalık ömür boyu sürebileceğinden ilaç kullanımını en aza indirmekte fayda vardır. Aralıklı uygulama da makul görülür. Klinik çalışmalarda İBS için plasebo cevap oranı yaklaşık %40 civarında olduğu bilinmektedir (137). Bilişsel-davranış tedavisi, standart psikoterapi ve hipnoterapi seçilmiş İBS'li hastalarda faydalı olabilmektedir (3).

Özellikle ishal dominant İBS vakalarında fekal mikrobiyata transplantasyonu alternatif tedavi olarak kullanılabilir (64). Refrakter hastalığı olan ve fekal mikrobiyata transplantasyonu yapılan hastaların %70'inde başarılı tedavi veya semptomlarda düzelme olduğu görülmüştür (138).

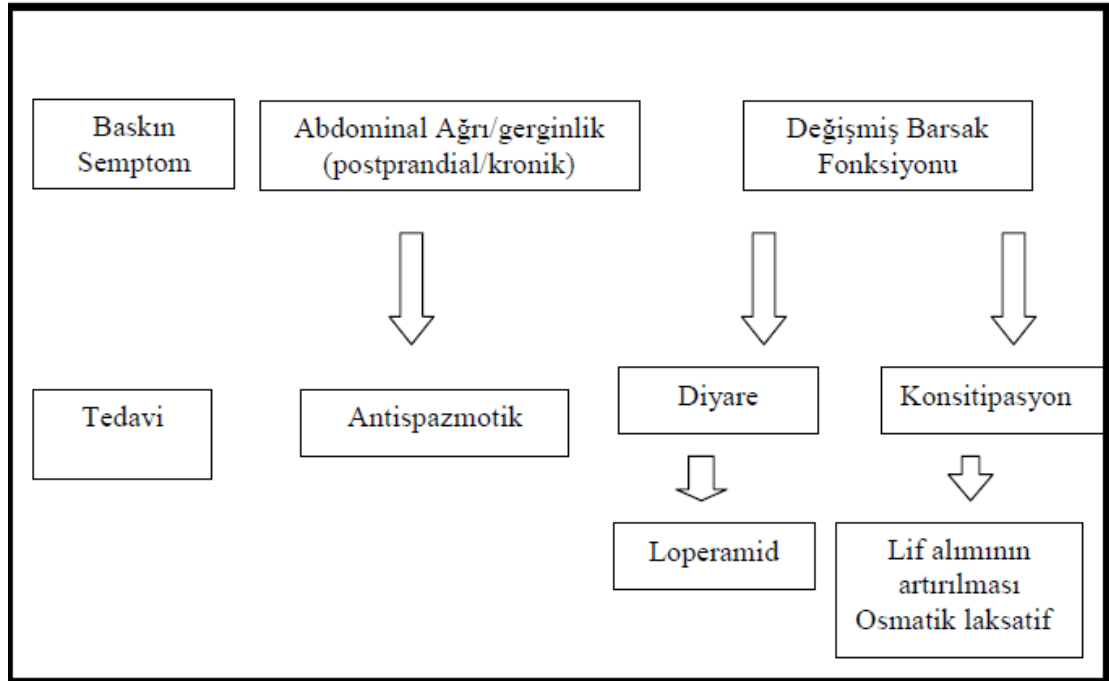
1.7.1. Diyet Tedavisi

Enerji ve diğer besin öğeleri hastanın gereksinimine diyetle bulundurulur. Bazı bireylerde diyetteki yağ bağırsak hareketlerinin artmasına sebebiyet verebilir. Bu nedenle azaltılması gerekli olabilir. Hastada diyare varsa, az posalı, konstipasyon varsa bol posalı yiyecekler verilir, hem diyare hem konstipasyon görülüyorsa, az posalı diyetle ek olarak günlük 20 gram kepek ilavesi yapılır. Az az, sık sık beslenme önerilir. Gaz yapıcı besinler (lahana, turp, kuru baklagiller), gazlı içecekler, alkol, kafein içeren besinler, acı baharatlar verilmemelidir. Çiğ sebze-meyve ve süt bazı

hastalarda semptomları arttırdığı için kontrollü tüketilmelidir. Yüksek yağ içerikli diyetlerden kaçınılmalıdır. Lahana, fasulye, bakliyat, mercimek gibi besinler kolonda fermente olarak gaz miktarını arttırdıklarından bu besinlerden uzak durulması tavsiye edilir. Süt ürünlerinden kaçınmak, laktoz intoleransı olmayan hastalarda dahi faydalı olabilmektedir (139).

Özellikle kabızlık semptomunun ön planda olduğu hastalarda fiber, genellikle önerilir (diyet ya da dâricari 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 olduklarına dair bir bilgi yoktur (140). Lifli gıdaların dozu semptomlara göre ayarlanmalıdır ve lifli gıda alımıyla dışkının kitlesi artar, dışkının su tutucu özellikleri artar, jel oluşumu kayganlığı artırır ve safra gibi ajanların bağlanması artış olur (141).

Diyareli hastalarda faydalı olmadığı görülmüştür. Cook ve arkadaşlarının çalışmasında ise lifli gıda verilen İBS 'li hastalar ile plasebo verilen İBS'li hastalarda benzer oranlarda semptomatik iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir (142).



Şekil 8. Başlıca İBS semptom alt gruplarının tedavisi (143)

Tablo 14. İBS’de Kullanılan İlaçlar (28)

Laksatif ilaçlar	Osmotik laksatif ilaçlar Gaita miktarını arttırıcılar Klor kanalına etkili ilaçlar (lubiproston)	Barsak lümeninde su tutarak etki ederler şişkinlik ve karın ağrısında artışa neden olabilirler. Sentetik fiber içeren ilaçlar bu amaç ile kullanılabilir. Klor kanalını aktive ederek barsak lümenine sıvı sekresyonunu uyarır.
Anti-diyare ilaçlar	Loperamid Kodein Bizmut Kolestramin	Diyareyi azaltmada etkindir ancak şişkinlik hissi ve ağrı üzerine etkisi yoktur. İnfeksiyöz ishal şüphesinde verilmemelidir. Diyare üzerine etkindir ancak, bağımlılık potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Diyareyi azaltıcı etkisi vardır. Bu etki anti-inflamatuvar özelliğine bağlanmaktadır. Sürekli kullanımda nörotoksisite etkisi olduğundan uzun süreli kullanılmamalıdır. Safra asiti malabsorbsiyonu düşünülen hastalarda ortaya çıkan ishallerde etkin olabilir
Serotonin reseptör-3 antagonistleri	Alosetron, cilasetron, ondansetron, granisetron bu gruba dahil ilaçlardır	Bu grup ilaçların, visseral afferent aktiviteyi düzenlemede, ağrıyı azaltmada, sekresyonları düzenlemede ve intestinal motiliteyi düzenlemede etkileri vardır. İskemik kolit ve ciddi kabızlık yapıcı etkileri nedeni ile kullanımları sınırlandırılmıştır.
Antispazmotikler& Antikolinergik ilaçlar	Hyoscine N-butil bromid, Belladonna, Otilonyum bromür, Propanthelin Dicyclomid, İmetropium, Pinaverium, Nane yağı	Özellikle karın ağrısı ve şişkinlik şikayeti olan hastalarda etkindirler. Sindirim sistemi düz kaslarına spazmotik etki gösterirler.
Antidepresan ilaçlar	TCADs SSRIs	Visseral aşırı duyarlılık azalır. Serotonin geri alımını azaltırlar. Muskarinik asetilkolini inhibe eder ve motiliteyi azaltırlar. Endorfin artar. İnhibitör nöronlar aktive olur. Norepinefrin re-uptake azalır. Özellikle kabızlık ağırlıklı İBS’de etkin bir ilaç grubudur. Sinapslarda serotonin re-uptake inhibisyonu. Sekretuar etki. Motilite artışı. Özellikle ishal ağırlıklı İBS’de etkindirler.
Antiflatulanlar	Alverin sitrat+simeticon	Gaz giderici
Antibiyotikler	Rifaksimin	Bakteriyel aşırı çoğalma düşünülen hastalarda etkindirler.
Probiyotikler	Bifidobacterium infant	Diyare ağırlıklı İBS ve gaz semptomlarında umut vericidir.
Motilite düzenleyiciler	Trimebutin maleat	Eksitator ve inhibitör reseptörlere etki eder. İBS’de etkindir.
Serotonin reseptör-4 antagonistleri	Tegaserod	Kabızlık ile giden İBS’de etkin olmasına rağmen kardiyovasküler risk artışına neden olduğundan 2007’de piyasadan çekilmiştir.
Diğer ve geliştirilen ilaçlar	Guanil siklaz C Serotonin reseptörleri GLP1 analogları	Kolesistokinin Kortikotropin salgılatıcı faktör Linoklotide, Romasetron, Prucalaprıde

(TCADs: Trisiklik antidepresanlar. SSRIs: Serotonin geri alım inhibitörleri. GLP1: Glukagon benzeri peptid 1)

1.7.1.1. Antispazmodikler

İrritabl barsak sendromu tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar antispazmodik ajanlardır. Antispazmodik ajanlar, kolondaki aşırı düz kas kasılmalarını azaltarak, karın ağrısını gidermeyi sağlarlar. Bu ilaçlar ya doğrudan barsak düz kaslarını gevşeterek etkili olurlar (ör. *mebeverine* ve *pinaverine*) ya da antikolinerjik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör. *Dicyclomine* ve *hyosyamine*) etki gösterirler. Bu etkiyle uyarılmış kolonik motor aktivite azaltılır ve böylece postprandiyal abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve fekal urgency durumlarının giderilmesinde etkili olabilirler (25, 136)

Düz kas relaksanlarını araştıran bir meta-analizde 5 ilaç plaseboya üstün bulunmuştur, bu ilaçlar; 1-cimetropium bromide, 2-pimaverium bromide, 3-octylonium bromide, 4-trimebutine, 5-mebeverine'dir. *Dicyclomine* ve *hyoscyamine* (*buscopan*, *molit*, *spazmol*, *spazmotek*) bu metaanalizde etkisiz bulunmuştur (144). Diğer bir sistematik derlemede, A.B.D'de kullanılan antispazmodiklerin, ancak küçük bir grup hastadaki kısmi fayda sağladığı tespit edilmiştir (145).

Kalsiyum Kanal Blokerleri; hem *nifedipine*, *diltiazem* ve *verapamil* gibi klasik kalsiyum kanal blokerleri hem de *otilonium* ve *pinaverium* gibi kuaterner aminler, İBS hastalarında terapötik kullanılabilirlik açısından mercek altına alınmıştır. Kalsiyum kanalları kalsiyum iyonlarının dış ortamdan düz adale hücreleri ve nöronlar içerisine geçişini düzenlemeyi sağlarlar. Kalsiyum kanal blokerleri barsak motilitesini kalsiyum akımını düz adale hücresinde doğrudan veya enterik nöronlarda dolaylı olarak değiştirerek inhibe ederler. Klasik blokerlerin kardiyovasküler ve sistemik yan etkileri nedeniyle İBS'nin tedavisi için barsağa spesifik kalsiyum kanal blokerlerinin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. *Otilonyum bromür* ve *pinaverium bromür* her ikisi de sistemik antikolinerjik etkilerden arınmışlardır. Anlamlı sistemik yan etkileri yoktur. *Otilonyum bromür* distansiyon sırasında sigmoid motiliteyi azaltır. Ağrı ve şişkinliği anlamlı bir şekilde iyileştirdiği bilinmektedir.

Antidiyareik olarak yaygın bir şekilde kullanılan opioid reseptör ligandları aynı zamanda antispazmodik olarak ve periferik ağrı modifikasyonunda da kullanılmaktadır. En iyi bilinen örnek *trimebutin*dir. Opiat reseptörleri merkezi sinir sistemi, otonom ve enterik sinirler boyunca ve intestinal düz adale hücreleri üzerinde

yer alırlar. Hem merkezi hem de periferik opiat reseptörlerinin barsak motilitesinde rolleri olması olasıdır. Gastrik ve kolonik motiliteyi azalttıkları çalışmalarla ispatlanmıştır (146).

İrritabl barsak sendromunda diyare tedavisinde antidiyareik ajan olarak opioid derivesi olan loperamid kullanılır. Kan beyin bariyerini geçişi az olduğundan tercih edilen bir ajandır. Diyare tedavisinde etkili olmasına karşın karın ağrısına etkisi yoktur ve İBS semptomlarını iyileştirmemektedir (127).

Kolesistektomili veya safra asit malabsorbsiyonlu hastaların bir kısmında da kolestimamin tedavisi fayda sağlayabilir (136).

Klinik pratikte, antispazmodik ve antikolinergik ajanlar ağrı atakları sırasında, yemeklerden önce günde 3 defa kullanılması önerilir. Ancak kronik kullanımda etkilerine tolerans geliştiği bilinmektedir (122).

1.7.1.2. Laksatifler

Laksatifler uzun yıllardır konstipasyon dominant İBS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak laksatiflerin İBS'nun semptomlarında global iyileşme sağladıklarına yönelik kanıtlar yeterli değildir. Konstipasyonun veya ilişkili semptomların ön planda olduğu hastalarda laksatifler yararlı olabilirlerse de şişkinlik ve gaz gibi semptomlarda artışa yol açtıklarından hayat kalitesini olumsuz etkileme ihtimalleri vardır (145). Lif ilavesine cevap vermeyen kabızlık dominant İBS'li hastalar magnezyum sütü veya az emilen şeker gibi (örneğin laktulöz, sorbitol) ozmotik laksatiflerden fayda görebilirler. Polietilen glikol içeren izotonik solisyonlar kabızlık tedavisinde faydalı olup hipertonic ozmotik laksatiflere göre daha az yan etkileri vardır (140).

Laksatifler şayet lif artışı ve sıvı alımı gibi beslenme önlemleri yetersiz ise K-İBS tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Laksatiflerin üç ana sınıfı vardır.

- Kitle oluşturan laksatifler
- Yumuşatıcı laksatifler
- Stimülan laksatifler

Kitle oluşturan laksatiflere kepek, ispaghula (psyllium) kabuğu ve sterculia gibi bitkisel lifler ve karboksimetilsellüloz ve polikarbofil gibi sentetik ajanlar da dahildirler. Kitle oluşturan laksatifler barsaktaki suyu absorblar ve yumuşatıcı jel

oluşturacak şekilde şişerler. Böylece barsak içeriğindeki artan kitle peristaltizmi uyarır ve kolon geçiş süresinin azalmasını sağlar. Kitle oluşturan laksatiflerin etkinliğini optimal hale getirmek için, sıvı alımının artırılması önerilmektedir böylece, oluşan kitle şeklinde materyalin tıkanıklık yapma riski önlenmiş olur. Laktüloz gibi hiperozmotik ajanlar ise, barsak lümeni içinde ozmotik basıncı arttırarak, su tutulması ve dışkıda yumuşamave kayganlaşmayı sağlarlar (147).

1.7.2. Antidepresan Tedavi

Majör Depresif Bozukluk (MDB) sağaltımında kullanımı yaygın olan antidepresanların MDB birlikteliği de göz önünde bulundurulduğunda İBS tedavisinde de işe yaraması beklenir. Ancak İBS’de antidepresan ilaçların etkinliği hala tartışmalıdır (148).Yine de depresyonla birlikte görülen İBS’de ilk seçenek tartışmasız antidepresanlardır. Bu durumda önceliğin seçici serotonin geri-alım inhibitörlerine (SSGİ) verilmesi önerilmektedir fakat yine de depresyonun niteliği ve ağırlığı da göz önüne alınarak trisiklik antidepresanlar (TSA) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) de tercih edilebilir. TSA’ların gastrointestinal belirtilerin stres ile ilişkili algısında düzelmeyi sağladığı, ağrı duyusunu azalttığı ve uykuyu restore ettikleri göz önünde bulundurularak İBS’de kullanımı önerilmektedir (149, 150).

Fonksiyonel gastrointestinal sistem (GİS) bozuklukları üzerine etkileri antidepresan mekanizmalardan bağımsızdır ve antikolinerjik etkilerine veya SSS ‘deki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalarla ilgili olabilir. TCA ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu ilaçların endojen endorfin salınımını arttırma, sinirlerde inen inhibitör ağrı yollarında nor-epinefrin geri alımını bloke ederek ağrı inhibisyonunu güçlendirme, ağrı modülatörü olan serotonin blokaj yoluyla etkili oldukları düşünülmektedir. Birçok hekim tarafından, yeterli kanıt bulunmamasına karşın SSRI’ler İBS tedavisinde; anksiyete, depresyon ve somatik ağrı tedavisinde kanıtlanmış etkinliklerine dayanılarak tercih edilmektedir. Trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmektedirler ve birçok kontrolsüz çalışmada, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda bazı semptomatik yararlar saptanmıştır (151).Trisiklik antidepresanlar antikolinerjik etkileri nedeniyle diyareli hastalarda yararlıdır fakat konstüpe hastalarda

konstipasyonu arttırıcı etkileri olabilir. Bu yüzden İBS-Ctipinde SSRI'ler tercih sebebi edilmelidir (152).

Bununla birlikte İBS hastalarının TSA'ların yan etkilerinin fazlalığı ve İBS hastalarının visceral aşırı-duyarlılığı bilindiğinden İBS için önerilen TSA dozlarının antidepresan etkinlik için gereken dozların çok daha altında (10 mg/gün kadar düşük dozlar) olduğuna dikkat edilmelidir (152).

Kortikotropin salgılatıcı faktör (KSF1: CRF) reseptör antagonisti ve nörokinin (NK) 1 reseptör antagonisti gibi anksiyolitik ve antidepresan etkileri olması beklenen ancak henüz geliştirilme aşamasında olan ilaçlar ile ülkemizde bulunmayan buspiron ve klonidin de tedavi seçenekleri arasında yer alır (149, 153, 154).

Benzodiazepinlerin ise, uzun süre İBS tedavisinde önde gelen ilaçlar arasında yer almalarına karşın bağımlılık yapması, çekilme belirtileri, etkinliklerinin sınırlı olması ve sedasyon yan etkisi gibi nedenlerle kullanımı önerilmemektedir (149).

1.7.2.1. Serotonerjik Ajanlar

Hem beyin, hem de enterik sinir sisteminde 5-HT önemli bir nörotransmitterdir. 5-HT içeren intrinsek nöronların, gastrointestinal sistem motilite kontrolünde rol oynadıkları tespit edilmiştir. 5-HT aktivitesinin değiştirilmesinin İBS dahil, gastrointestinal fonksiyon bozukluklarının bazılarında, faydalı olabileceği düşünülmektedir (155, 156). 5-HT reseptörünün en az 14 majör alt tipi vardır. Ancak, gastrointestinal kanalda en önemlilerinin 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin oldukları bilinmektedir (156, 157). Bu reseptörlerden 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin İBS patofizyolojisinde rol oynadığı tahmin edilmektedir.(157). Son çalışmalar bu reseptörlere yönelik farmakolojik ajanların İBS semptomlarını iyileştirdiğini göstermektedir (158).

5-Hidroksi-Triptamin 4 reseptör aktivasyonunun, düz kas tonusu, mukoza elektrolit salgısı ve peristaltik refleks üzerinde belirgin bir etkisi söz konusudur. Aynı zamanda barsak lümeninin gerilmesine karşı reaksiyon veren enterik nöronların duyarlılığını da arttırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla, 5-HT₄ yolağının selektif olarak düzenlenmesi, gastrointestinal fonksiyonun normalize edilmesini mümkün kılabilir (159).

Prukaloiprid kronik konstipasyon tedavisi için geliştirilmekte olan prokinetik özelliği olan bir 5-HT4 reseptör agonisti olup spontan barsak hareketlerinin sayısını arttırdığı ve kronik konstipasyonun diğer semptomlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (160).

5-Hidroksi-Triptamin 4 reseptör agonistlerinin, barsak motilitesini arttıran nörotransmitterlerin salınımını uyardığının bilinmesi, konstipasyon dominant İBS kullanımlarının araştırılmasına sebebiyet vermiştir (161). Bu grup ilaçlar içerisinde ilk olan tegaserod, bir parsiyel 5- HT4 reseptör agonistidir. Konstipasyon dominant İBS’de kullanımı onaylanmış, ancak ksrdiyovasküler istenmeyen etkileri olması nedeniyle piyasadan toplatılmıştır (162). Tegaserod 5-HT4 reseptörlerinin dengeli modülasyonunu sağlar ve böylece barsak fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunur. Substans P, kalsitonin geni ilişkili peptit ve vasoaktif intestinal polipeptit sekresyonu üzerinden peristaltizmin artmasını sağlar. Ayrıca kolonda klor ve su sekresyonunu uyarır böylece gaytanın yumuşamasını sağlar. Tegaserod barsak fonksiyonlarını iyileştirir ve sert /çok sert dışkılama sıklığını azaltır (163). Etkili doz günde 2 kez 6 mg dır. Tedavinin başlangıcından 1-2 hafta sonra semptomlar düzelmeye başlamakta fakat zamanla etkinlikte bir azalma olur. Tegaserod tedavisi olan hastaların yarısına yakınında ilaç bırakıldıktan sonraki 8 hafta içinde semptomların tekrarladığı görülmüştür (164). Tegaserod’un kan basıncı, kalp hızı ve solunum hızı üzerine etkisi yoktur, EKG değişikliğine yol açmaz. Otuz kadın tegaserod alırken hamile kalmış ve hepsinin bebekleri normal doğmuştur. Tegaserod anne sütüne geçtiğinden emzirme sırasında kullanımı önerilmez (165). FDA tarafından gebelikte kullanım kategorisinin B olduğu bildirilmiştir (166)

Alosetron ise, barsak motilitesi ve sekresyonları üzerine olan etkileri nedeniyle İBS’de kullanılmak üzere geliştirilmiş bir 5-HT3 reseptör antagonistidir (32). En sık görülen yan etkisi ise kabızlık olup, kabızlıkla ilgili hiçbir ciddi komplikasyon bildirilmemiştir (167). Çalışmalarda, özellikle diyare dominant İBS tanılı kadın hastalarda daha etkili olduğu saptanmıştır (168).

Ancak iskemik kolit ve konstipasyonla ilişkili istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımına sınırlandırma getirilmiş, yalnızca seçilmiş ağır vakalarda kullanımına onay verilmiştir (162). İlaç ülkemizde kullanıma girmemiştir.

Cilansetron'da bir 5-HT3 antagonisti olup plaseboya göre karın ağrısını iyileştirme oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (167, 169)

Ondansetron bir 5-HT3 reseptör antagonistidir. Sağlıklı bireylerde hem kolondaki hem de ağız ile çekum arasındaki transiti yavaşlattığı saptanmıştır. Diyare baskın İBS hastalarında tedavide kullanıldığında kolon geçişini yavaşlatır, dışkı yoğunluğunu artırır ancak karın ağrısına net bir etkisi yoktur (170). Renzaprid 5-HT3 ve 5-HT4 antagonisti olan bir ilaçtır. Konstipasyon baskın İBS'de etkili olduğu tespit edilmiştir (171).

1.7.2.2. Antibiyotikler

İrritabl barsak sendromunda antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda neomisin, metronidazol ve klaritromisin ile semptomatik iyileşme olduğu görülmüştür (67, 172). Ancak bu ilaçların rutin kullanımı ciddi yan etkiler ve mikrobiyal direnç gelişiminden dolayı sınırlıdır. Rifaximin turist ishali ve hepatik ensefalopati tedavisi için onay almış emilmeyen bir antibiyotiktir (173).

Gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik enterik patojenlere karşı hedeflenmiş tedavi sağlarken lokal etkili oldukları için yan etkileri düşüktür. Yapılan iki çalışmada İBS semptomları şişkinlik ve diyare üzerine etkinlikleri olduğu gösterilmiştir. Yeni yapılan çok merkezli bir çalışmada plaseboya göre etkin olduğu tespit edilmiştir.

1.7.2.3. Probiyotikler

Probiyotikler ve diğer GİS kommensal bakteriler, koruyucu bir bariyer olan mukus üretiminin stimülasyonu için intestinal epitelde müsin kodlayan genlerin upregülasyonuna katkı sağlarlar (174, 175).

Buna ilaveten mukozal sıkı bileşke (tightjunction) proteinlerinin hasarını inhibe edebildikleri tespit edilmiştir (176). Diğer bir grup araştırmacı da intestinal epitelin hasara karşı korunmasında intestinal kommensalların Toll benzeri reseptörleri (TLR) uyarması ile etkili olabildiğini öne sürmüşlerdir (177).

Kim ve ark. (178), 8 farklı probiyotik türünü içeren bir probiyotik formülünün (VSL#3, VSL Pharmaceuticals Inc. Fort Lauderdale, FL), gastrointestinal geçiş ve ishal dominant İBS olgularının semptomları üzerine olan etkisini çalışmışlardır. Tedaviden 8 hafta sonra gastrointestinal geçiş ölçümlerinde,

barsak işlev skorlarında ve her iki tedavi grubunda iyileşme bulgularında belirgin bir farklılık saptanmamış, ancak VSL#3 ile tedavi edilen grupta bağırsak gazlarında belirgin azalma olduğu görülmüştür. İrritabl barsak sendromu üzerine probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamaktadır, ancak etkinin fermentasyon ürünlerindeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. İshal dominant 10 İBS olgusunda, VSL#3 probiyotikleri kullanılarak yapılan çalışmada, barsak florasında (enterokoklar, koliformlar, Bacteriodes veya Clostridium perfringens) belirgin bir değişiklik olmadan, klinik tabloların düzeldiği saptanmıştır (179).

Benzer bir çalışmada Bazzocchi ve ark. (180) VSL#3 probiyotiğinin, barsak hareketlerinin ve florasının düzenlenmesinde olumlu etkileri olduğunu saptamışlardır. Bunun aksine, İBS'li 12 olguda, çift kör, plasebo kontrollü yapılan 4 haftalık bir çalışmada, Lactobacillus plantarum 299v plasebo ile karşılaştırıldığında, kolonik fermentasyonun değişmediği ve semptomların gerilemediği anlaşılmıştır (181).

1.7.3. Psikolojik Tedaviler

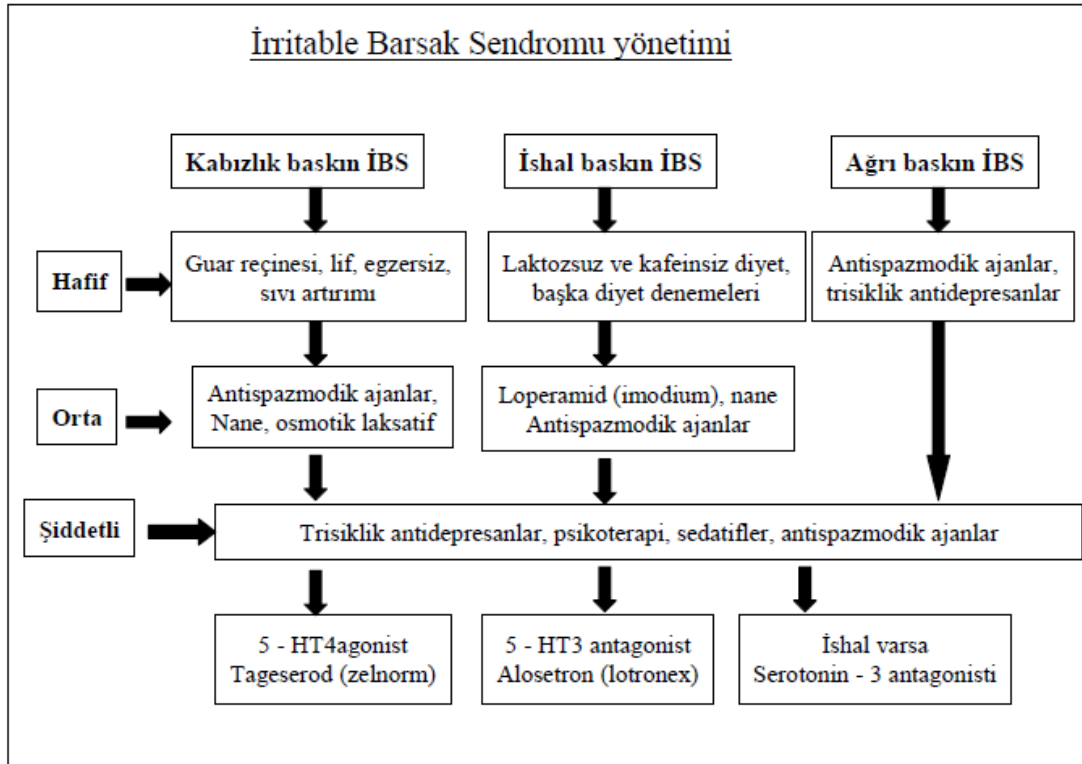
Psikososyal disfonksiyonel davranış sergileyen veya agresif medikal tedaviye yanıt vermeyen İBS hastalarının tedavisi psikiyatristler ve psikologları da içermelidir. Davranış terapisi (örn: hipnoz, biofeedback, relaksasyon, kognitif terapi) gibi ek yöntemler de İBS'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (182). İBS'de kullanılan psikolojik tedavi yöntemlerinin başlıcaları kognitif-davranışsal tedavi, gevşeme ve stres yönetimi, hipnoz ve psikodinamik veya kişisel psikoterapidir. Yapılan çalışmalar psikolojik tedavi yöntemlerinin stres, anksiyete, depresyonu azaltmak suretiyle İBS'li hastalarda karın ağrısı ve rahatsızlık hissini iyileştirmede faydalı olduğunu göstermiştir. Tedavi seçeneği ise uygunluk, maliyet ve hasta tercihine göre belirlenir (158). Stres semptomları alevlendiriyorsa, hafif de olsa anksiyete veya depresyon varsa, baskın semptom abdominal ağrı veya diyare ise, konstipasyon yoksa, semptomların başlangıç süresi çok uzun değilse psikoterapiden cevap alınma ihtimali artar (25).

1.7.4. Diğer tedaviler

İrritabl bağırsak sendromunun geleneksel ilaçlarla tedavisi ile sınırlı bir başarı elde edilmesi, birçok hastanın alternatif tedaviler aramasına sebep olmuştur. Bitkisel

tıp, geleneksel Çin tıbbı (bitkiler ve akupunktur dahil), ayurveda, geleneksel Japon tıbbı (kompo) ve bakteri kültürleri mevcut alternatif tedavilerdendir (183). Uyku ile ilgili ajan olan melatoninin, yapılan çalışmalarda İBS'li hastalarda total semptom skorunu anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (184, 185).

İrritabl bağırsak sendromu tedavisinde sayılan ilaçlar dışında çalışma yapılan diğer ajanlardan Asimadoline, Cortikotropin Releasing Factor antagonistleri, Lubiproston, Telnetant, tip 3 antimuskarinik ajanlar, kolesistokinin antagonistleri, alfa-2 adrenerjik agonistler, Klonidine, Buspirone, opioid ajanlar, somatostatin reseptör agonistleri, neurotrophin-3, atipik benzodiazepinler, serotonerjik ajanlar, alfa-2 adrenerjik agonistler, kappa-opioid reseptör agonistleri, benzodiazepinler ve guanilat siklaz-C agonistlerinin kullanımına dair bildirimler mevcuttur (186).



Şekil 9. İBS'li hastaların tedavi algoritması. (İBS=İrritabl barsak sendromu; 5-HT3=5-hidroxytriptamin-3; 5-HT4= 5-hidroxytriptamin-4) (187).

1.8. EGF

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ilk defa Stanley Cohen tarafında 1962'de fare submaksiller bezlerinden izole edilmiştir. Tükürük bezlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Kimyasal olarak 6000 Da, üç disülfid bağı içeren, 53 aminoasitlik bir

Diagram illustrating the primary structure of a protein, showing a sequence of amino acids connected by peptide bonds. The amino acids are represented by colored circles with their three-letter codes. The sequence starts with an N-terminus (H-N-H) and ends with a C-terminus (HO-C=O). The chain is labeled with residue numbers 10, 20, 30, 40, and 50.

Epidermal büyüme faktörü, kromozom 4q25-q27 'da bulunur, 24 ekson ve 23 intron içerir ve EGF reseptörü (EGFR) için bir ligand kodlar (189). EGF, respiratuar, gastrointestinal, genitoüriner ve korneal epitel yüzeyinin iyileşmesinde ve rejenerasyonunda önemli role sahiptir (190, 191).

Eksojen olarak verilen EGF intestinal mukozada trofik ve matüre edici etkilere sahiptir. EGF, intestinal mukozada DNA sentezini arttırmakta, kriptlerde hücre artışı ve villus hiperplazisine sebep olmaktadır (193, 194).

Genetik materyaldeki çeşitlilik polimorfizm ve mutasyon sonucu meydana gelir. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir, ancak polimorfizmler genel olarak; hastalık nedeni olarak değil, hastalığa yatkınlık nedeni olarak görülmektedirler. En sık görülen polimorfizm, tek nükleotid polimorfizmidir (single nucleotide

polymorphism/SNP). SNP'ler genlerde protein kodlayan ekzon ya da protein kodlamayan intron bölgelerinde bulunabilirler (196).

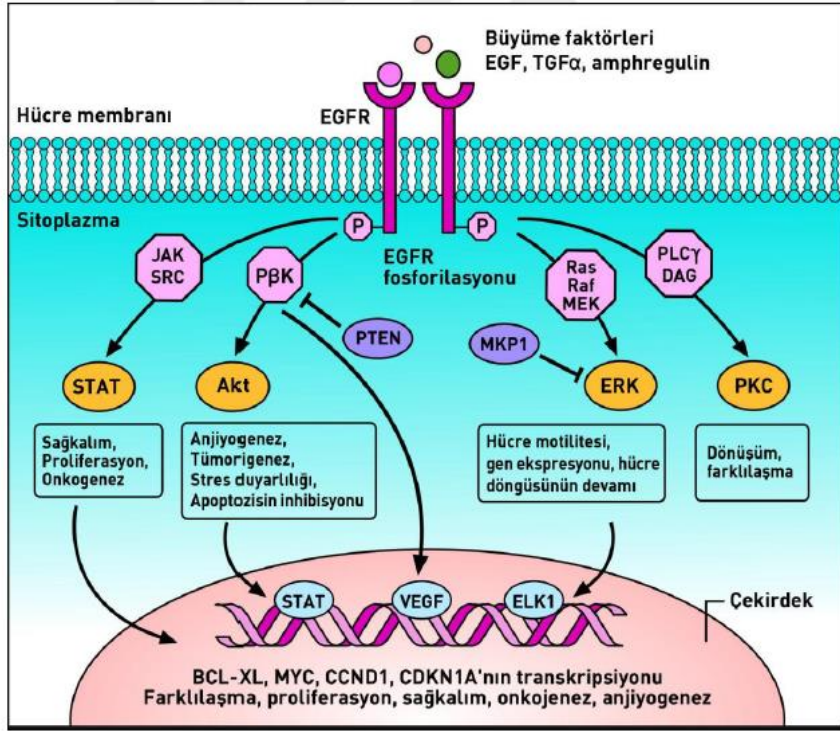
Epidermal büyüme faktörü, endokrin büyüme faktörü olarak DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu aktive edebilir ve EGFR'ye bağlanarak epidermal dokuda mitogenezi uyarabilir. EGF 61 A/G polimorfizmi bir single nükleotid polimorfizmidir (SNP) ve gastrik kanserler de dahil olmak üzere çeşitli kanserlere duyarlılıkda rolü vardır (189).

Ektopik endometriyum dokularında EGF ve EGFR mevcuttur ve şiddetli endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıdaki EGF seviyeleri yükselmiştir (197).

Akut pankreatitte EGF, asiner pankreatik asiner hücrelere bağlanır, pankreatik yaralanmaya karşı asiner hücreleri korur ve septik komplikasyonları önler (198).

Epidermal büyüme faktörü ve EGFR, akciğer kanseri oluşumunda merkezi bir rol oynamaktadır. EGF ve EGFR arasındaki etkileşim melanoma, glioblastoma ve gastrik kanser gibi çeşitli tümörlerde duyarlılık ve prognoz için bir risk faktörü olabilir. EGFR sinyali, hücre proliferasyonunu, invazyonu, metastazı, anjiyogenezi ve apoptozu inhibe eder (199).

Epidermal büyüme faktörü-R dimerleri, spesifik bağlayıcılardan birine bağlandıktan sonra spesifik tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu gerçekleşir. Fosforile tirozin rezidüleri staplozmik sinyal proteinleri olan fosfolipaz C, fosfotidilinozitol 3 kinaz, guazin trifosfataz aktif protein Ras''ın olduğu bölgeye bağlanırlar (200).



Şekil 12. EGFR tarafından düzenlenen sinyal yolları (201)

Günümüze kadar, EGF 61 A/G, TGF- β 1-509 T/ C ve VEGF 936 T/C gen polimorfizmleri, kolorektal kanserler ve diğer kanserlerde analiz edilmiştir. Bu yollarındaki çeşitli elementlerin genetik değişikliklerinin ve anormal ekspresyonunun artmış hücre çoğalması, uzamış sağkalım, anjiyogenez ve apoptozdan kaçınma yoluyla neoplastik transformasyon ve progresyonu etkilediği bildirildi (202). EGF 61 G/G polimorfizmi Breslow kalınlığı ve malign melanom gelişme riski ile belirgin şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. EGF/EGFR etkileşimi, tümör hücrelerine büyüme avantajları kazandırmada önemli bir otokrin döngü olarak kabul edilir (203). Farelerde yapılan bir çalışmada, EGF füzyon proteininin aşırı ekspresyonu, fibroblastların fibrosarkomlara dönüşmesini arttırmış ve HCC'nin gelişimini başlatmıştır (204). Özellikle kabızlık yaşayan İBS hastalarının intestinal mukozal dokusunda yüksek 5-HT seviyeleri bulunmuştur. 5 HT'de meydana gelen bir artış, gastrointestinal motilite bozukluğuna ve visseral hipersensitiviteye yol açabilmektedir. (205). EGF intestinal proliferasyon, farklılaşma ve maturasyonda önemli rol oynayan bir faktördür (206).

Öncelikli çalışmalar EGF'nün insanın epitelyal hücrelerinde SERT transkripsiyonunun artması yoluyla 5HT'nin yeniden alınmasını arttırdığı göstermişlerdir. İBS hastalarında, plazma EGF düzeylerinin düşük olduğu

gözlendi. Farelerde yapılan bir çalışmada visseral hipersensitivitenin, EGF plazma ve kolon doku seviyesinde düşüşün olması ile sonuçlandığı görülmüştür. İBS etyopatogenezinde, EGF düzeyinde düşüş olması SERT aracılı 5-HT 'nin enterositlerin içine alınmasının azalması yoluyla visseral hipersensitivitenin oluşmasına katkı sağlayabilir EGF, intestinal epitelyal hücrelerde dokuların yenilenmesinde ve SERT ekspresyonunun geliştirilmesinde önemli roller oynar; bu nedenle 5-HT'nin enterositlere yeniden alımını teşvik eder. Klinik çalışmalar EGF'nin inflamasyonu ve ishali azaltmada yararlı etkilerini desteklemektedir (205).

Epidermal büyüme faktörü diferansiyasyonda önemli bir rol oynar ve hem ektodermal hem de mezodermal kökenli hücreler için güçlü bir mitogenetik faktördür. Yapılan bir çalışmada EGF G1380A ve bFGF C754G polimorfizmlerinin malign melanom duyarlılığı ve prognozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (207).

Epidermal büyüme faktörü'nün, visseral duyarlılıkta bir değişikliğe katkıda bulunabilecek faydalı etkileri, daha fazla araştırmaya değerdir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı

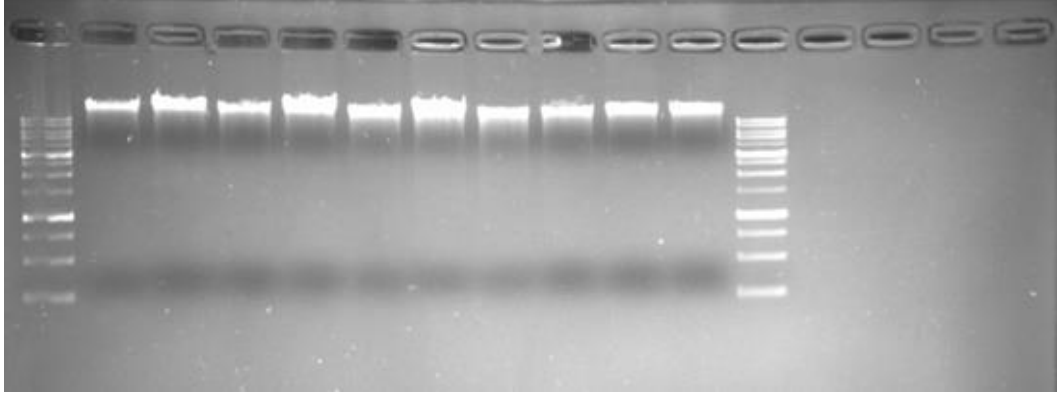
Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'ne müracaat eden Roma IV kriterlerine göre tanı alan 100 tane İBS hastası, 100 tane de İBS'nin dışlandığı dispeptik yakınmaları ile Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, bilinen ek hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Bu çalışmaya; çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren hastalar alındı. Onsekiz yaş altı bireyler, gebeler, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, Çölyak hastalığı olanlar ve diğer sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, lipid parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve biyokimyasal parametreleri çalışıldı. Çalışmaya alınan 100 İBS hastasından ve 100 kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği EDTA'lı tüplere alındı ve -80 C⁰'de saklandı.

2.2. Laboratuvar İncelemeleri

DNA İzolasyonu

-80 °C'de muhafaza edilen kan örneklerinden Invitrogen PureLink Genomic DNA Isolation Kit (Cat No: K1820-02) ile genomik DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen DNA örnekleri NanoDrop UV Spektrofotometrede kontrol edilerek saflığı ve konsantrasyonları belirlendi. A260/A280 ve A260/A230 absorbans oranları kontrol edildi. Bu şekilde izole edilen DNA örneğinin saflığı kontrol edilmiş oldu.

Daha sonra bu DNA örnekleri % 1'lik agaroz jelde yürütülerek degradasyon durumu kontrol edildi. Aşağıda Şekil 13'de izole edilen DNA örneklerinin agaroz jel elektroforez sonucu görülmektedir.



Şekil 13. DNA örneklerinin agaroz jel görüntüsü. % 1'lik agaroz jel. 100 bp DNA ladder kullanılmıştır.

Genotiplerin Tayin Edilmesi

İzolasyonu yapılan DNA örneklerinden 100 IBS hastası ve 100 sağlıklı kontrol bireyde EGF 1380 A/G ve +61A/G polimorfizimleri PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilmiştir.

EGF 1380 A/G polimorfizmi için kullanılan primerler.

EGF G1380A (rs11568835) F: 5'-CCTTCCATTGCTGTCATCCG-3'

R: 5'-CATTGCTTTCTGGACTGAGTCAGA-3'

EGF +61 A/G polimorfizmi için kullanılan primerler.

EGF +61A>G (rs4444903) F: 5'-TGTCATAAAGGAAAGGAGGT-3'

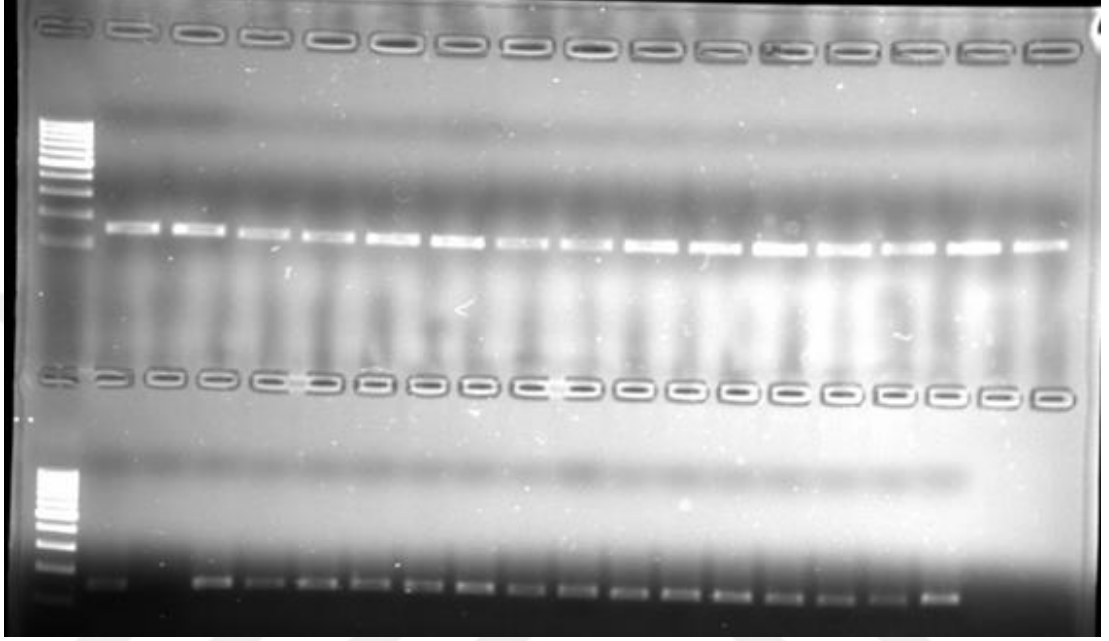
R: 5'-TTCACAGAGTTTAACAGCCC-3'

İstenilen bölgenin amplifikasyonu için aşağıdaki PCR mix. Hazırlanmıştır.

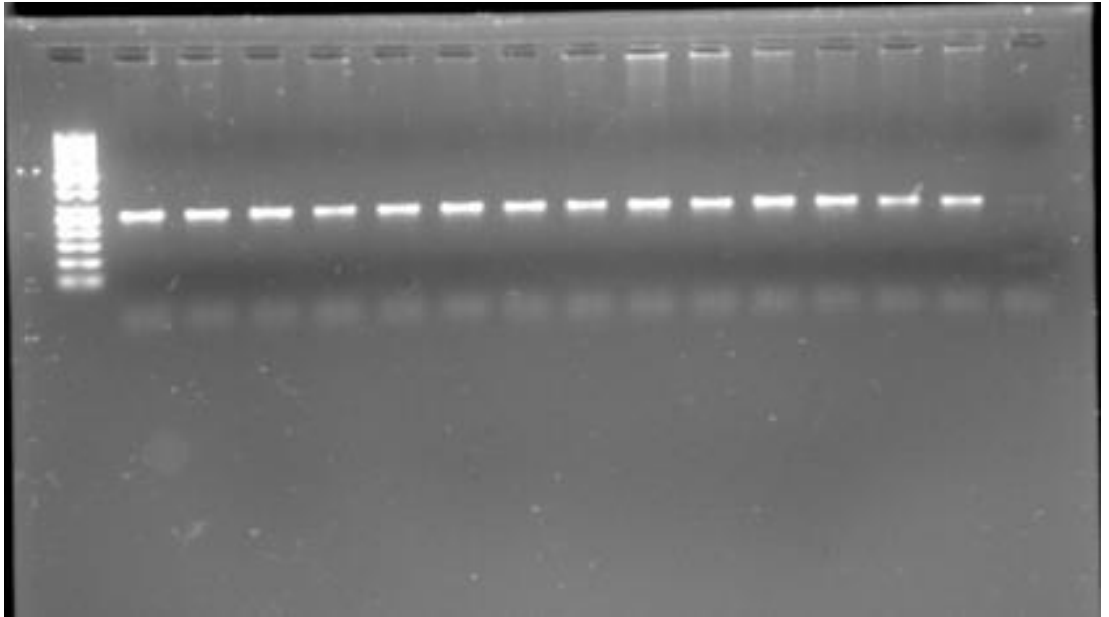
10x Taq Polimeraz Buffer	2, 5 µl
dNTP mix	0.5 µl
Primer F	0.5 µl
Primer R	0.5 µl
ddH ₂ O	18 µl
Taq DNA Poly.	0.125 µl
Kalıp DNA	3 µl

Son hacim 25 µl olacak şekilde ayarlandı ve aşağıdaki Thermal Cycler programı uygulandı.

95 °C	5 dk	
95 °C	30 sn	} 35 Döngü
60 °C	30 sn	
72 °C	40 sn	
72 °C	5 dk	



Şekil 14. EGF 1380 A/G polimorfizmi PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüsü. Amplikon boyu 149 bp. 100bp'lik DNA ladder kullanılmıştır.



Şekil 15. EGF +61 A/G polimorfizmi PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüsü.

Amplikon boyu 249 bp. 50 bp'lik DNA ladder kullanılmıştır.

Enzim Kesimi

Kullanılan Restrüksiyon Enzimleri

EGF +61 A/G 249 bp'lik PCR ürünü **AluI** (Cat No: ER0011 (600 U)) enzimi ile kesilmiştir.

EGF 1380 A/G 149 bp'lik PCR ürünü **HpaII** (Cat No: ER0511 (1000 U)) enzimi ile kesilmiştir.

Enzim Kesim Reaksiyonu

PCR mix.	5 µl
Buffer Tango	2 µl
HpaII Enzim	1 µl
ddH2O	10 µl

Hazırlanan reaksiyon karışımı 37 °C'de 16 saat inkübe edilmiştir.

İnkübasyondan sonra genotiplerin belirlenmesi için kesim ürünleri % 3'lik agaroz jelde 2 saat yürütülmüştür.

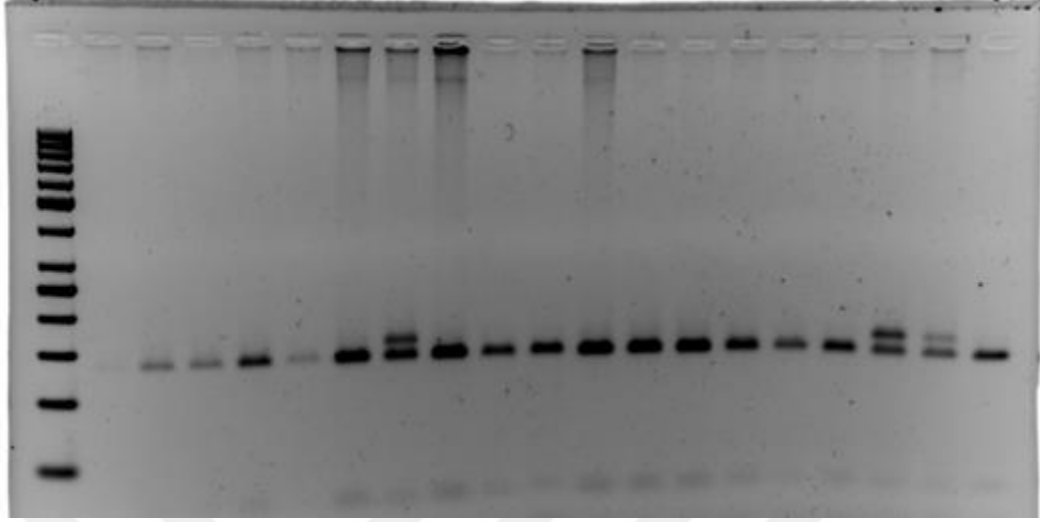


Şekil 16. +61 A/G PCR ürünlerinin AluI Enzimi ile kesiminden sonra elde edilen bantlar.

102 bp + 91 bp + 34 bp'lik bantlar AA genotip

193 bp + 34 bp'lik bantlar GG Genotip

193 bp + 102 bp + 91 bp + 34 bp'lik bantlar AG genotipi ifade etmektedir.
50 bp'lik DNA Ladder kullanılmıştır.



Şekil 17. EGF 1380 A/G PCR ürünlerinin HpaII enzimi ile kesildikten sonra elde edilen bantlar. 50 bp DNA Ladder kullanılmıştır.

GG: 130 bp tek bant

AA: 148 bp tek bant

GA: 148 bp + 130 bp iki bant

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 22.00 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sayı (yüzde), sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ile Wilcoxon işaret testleri kullanıldı. EGF G1380A ve EGF 61 A/G polimorfizm allellerinin İBS ile ilişkisinin değerlendirilmesinde odd ratio (OR) ve güven aralığının hesaplanmasında SNPStat programı kullanılarak Hardy- Weinberg equilibrium(HWE) ile lojistik regresyon analizi uygulandı. $P < 0,05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 100 İBS hastası ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. İBS hastalarının 61'i (%61) İBS-C, 22'si (%22) İBS-M ve 17'si (%17) İBS-D grubundaydı. İBS hastalarının ortalama yaşı 37, 9±13,8 yıl, kontrol bireylerin ortalama yaşı 37, 5±10,2 yıldır ($p>0,05$). Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde İBS grubunda erkek bireylerin oranı, sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (%36'ya karşı %19; $p=0,007$).

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrol bireylerin hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (14,0±1,5 gr/dL'ye karşı 13,1±1,8; $p<0,001$). Ayrıca, İBS hastaları ile kontrol bireyler arasındaki ALT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (24±13 U/L'ye karşı 19±12 U/L; $p=0,001$). İBS hastalarının total bilirubin düzeyleri de daha yüksek tespit edildi (0,8±1, 4mg/dL'ye karşı 0, 5±0,3 mg/dL; $p=0,03$).

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrol bireylerin demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrelerden lökosit, platelet, sedimantasyon, CRP, açlık kan şekeri, AST, GGT, ALP, direkt bilirubin, BUN, kreatinin, total protein, albümin, TSH düzeylerinde İBS hastaları ve kontrol bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrol bireylerin demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15 de özetlenmiştir.

İrritabl bağırsak sendromu alt gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında GGT düzeylerinde İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (32±34 U/L'ye karşı 14±5 U/L; $p=0,02$). Aynı şekilde, albümin düzeylerinde İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla 4,6±0,2 g/dL'ye karşı 4,4±0,2 g/dL; $p=0,03$). İBS alt gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrelerden lökosit, hemoglobin, platelet, sedimantasyon, CRP, açlık kan şekeri, AST, ALT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, BUN, kreatinin, total protein, TSH düzeylerinde İBS hastaları ve kontrol bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 15. İBS hastaları ve kontrol bireylerin demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	İBS (N=100)	Kontrol (N=100)	p
Yaş	37,9±13,8	37,5±10,2	0,81
Cinsiyet			0,007
Kadın	54	81	
Erkek	36	19	
Lökosit	7208±1550	7278±1967	0,78
Hemoglobin	14,0±1,5	13,1±1,8	<0,001
Platelet	266535±57214	285600±71209	0,04
Sedimentasyon	14,6±11,3	15,7±11,7	0,53
CRP	5,98±8,49	4,55±5,40	0,22
Açlık kan şekeri	95±24	91±12	0,11
ALT	24±13	19±12	0,001
AST	23±9	21±9	0,24
GGT	25±27	19±21	0,21
ALP	80±26	74±22	0,20
Total bilirubin	0,8±1,4	0,5±0,3	0,03
Direkt bilirubin	0,17±0,09	0,15±0,07	0,25
BUN	29±16	25±7	0,19
Kreatinin	0,67±0,17	0,63±0,12	0,11
T. protein	7,5±0,6	7,5±0,5	0,43
Albümin	4,5±0,3	4,5±0,3	0,28
TSH	2,0±1,9	1,9±1,7	0,80

İrritabl bağırsak sendromu alt gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16 da özetlenmiştir.

Tablo 16. İBS alt gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	İBS- C (N=61)	İBS-M (N=22)	İBS-D (N=17)	p ¹	p ²	p ³
Yaş	39±13	34±14	40±15	0,18	0,89	0,28
Cinsiyet				0,91	0,53	0,65
Kadın	38	14	8			
Erkek	23	12	5			
Lökosit	7231±1806	7000±928	7384±1151	0,75	0,28	0,14
Hemoglobin	14±1,6	14,2±1,4	13,8±1,2	0,29	0,63	0,18
Platelet	263377±56576	268000±62373	276058±55194	0,94	0,44	0,69
Sedimantasyon	14,8±11,9	11,7±8,9	17,1±11,7	0,35	0,48	0,17
CRP	7,24±11,00	4,40±2,87	4,30±2,07	0,29	0,29	0,83
Açlık kan şekeri		96±15	96±22	0,15	0,95	0,32
ALT	25±15	20±7	26±13	0,43	0,68	0,23
AST	23±9	22±4	23±12	0,82	0,46	0,37
GGT	32±34	14±5	18±8	0,02	0,33	0,25
ALP	81±27	84±28	74±18	0,58	0,53	0,22
Total bilirubin	0,9±1,8	0,6±0,2	0,6±0,3	0,78	0,26	1,00
Direkt bilirubin	0,17±0,10	0,18±0,10	0,16±0,09	0,29	0,60	0,57
BUN	29±19	27±8	30±15	0,87	0,84	0,93
Kreatinin	0,69±0,18	0,61±0,13	0,70±0,20	0,11	0,95	0,20
T. protein	7,5±0,6	7,5±0,5	7,3±0,5	0,72	0,12	0,41
Albümin	4,4±0,4	4,6±0,2	4,4±0,2	0,07	0,61	0,03
TSH	1,8±1,5	2,4±2,0	2,2±2,9	0,27	0,83	0,45

p¹: İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırma; p²: İBS-C ile İBS-D arası karşılaştırma; p³: İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırma

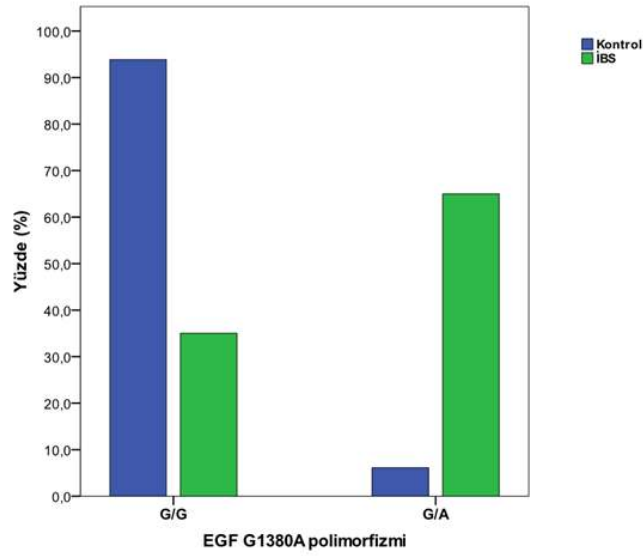
Çalışma için alınan örneklerde izole edilen DNA'ların kalitesi çalışma için elverişli olmadığından EGF G1380A polimorfizm analizi için kontrol grubunda 2 hasta analiz dışı bırakılarak analiz 98 kontrol örneği ile yapılmıştır. Aynı şekilde, izole edilen DNA'ların kalitesi çalışma için elverişli olmadığından EGF 61 A/G polimorfizm analizi İBS grubunda 4 hasta, kontrol grubunda ise 1 hasta analiz dışı bırakıldığı için değerlendirme, İBS grubunda 96 örnek ve kontrol grubunda 99 örnek üzerinden yapılmıştır.

İrritabl bağırsak sendromu hastaları ve kontrollerde EGF G1380A'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında Genotip A/G'nın İBS hastalarında sağlıklı bireylere oranla 28 kat fazla olduğu saptandı (%65'e karşı %6; OR: 28, 4; %95 CI: 11,3-71,6) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,001). İBS hastaları ve kontrollerde EGF G1380A'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması Tablo 17'de, oranının karşılaştırılması ise Şekil 18 de gösterilmiştir.

Tablo 17. İBS hastaları ve kontrollerde EGF G1380A'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması

Genotip	İBS (N=100) (%)	Kontrol (N=98) (%)	χ^2	p	OR (%95 CI)
G/G	35 (%35)	92 (%92)			
A/G	65 (%65)	6 (%8)	76,6	<0,001	28,4 (11,3-71,6)
A/A	-	-	-	-	-
G	190 (%97)	135 (%68)			
A	6 (%3)	65 (%32)			

(A=adenin, G=guanin, N=örnek sayısı)



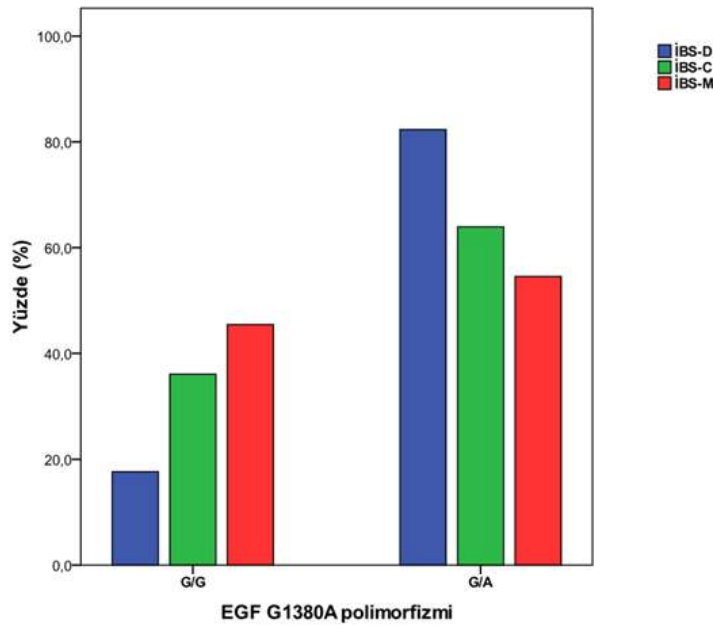
Şekil 18. İBS hastaları ve kontrollerde EGF G1380A'nın genotip sıklığının oranı

İrritabl bağırsak sendromu alt gruplarında EGF G1380A'nın genotip sıklığının karşılaştırılmasında İBS alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İBS alt gruplarında EGF G1380A'nın genotip sıklığının karşılaştırılması Tablo 18 de oranının karşılaştırılması ise Şekil 19'da özetlenmiştir.

Tablo 18. İBS alt gruplarında EGF G1380A'nın genotip sıklığının karşılaştırılması

Genotip	İBS-C (N=61)	İBS-M (N=22)	İBS-D (N=17)	p ¹	p ²	p ³
G/G	22 (%36)	10 (%45)	3 (%18)	0,44	0,24	0,09
A/G	39 (%64)	12 (%55)	14 (%82)			

p¹: İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırma; p²: İBS-C ile İBS-D arası karşılaştırma; p³: İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırma

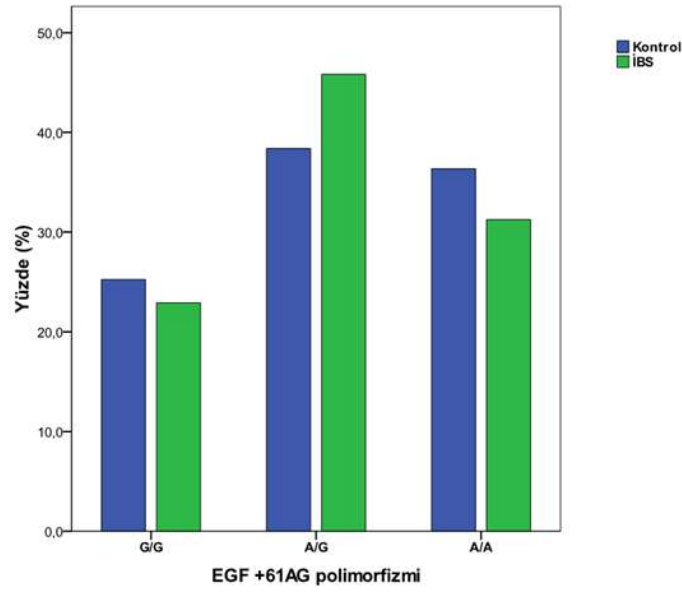


Şekil 19. İBS alt gruplarında EGF G1380A'nın genotip sıklığının oranı

EGF 61 A/G polimorfizm analizi için DNA eldesi aşamasında İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G'nin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında İBS hastaları ile kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G'nin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması Tablo 19'da oranının karşılaştırılması ise Şekil 20'de özetlenmiştir.

Tablo 19. İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G'nin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılması

Genotip	İBS (N=96)	Kontrol (N=99)	χ^2	p	OR (%95 CI)
A/A	30 (%31)	36 (%36)			1,00
A/G	44 (%46)	38 (%38)	1,13	0,57	1,39 (0,72-2,66)
G/G	22 (%23)	25 (%25)			1,06 (0,50-2,24)
G	88 (%44)	88 (%46)			
A	110 (%56)	104(%54)			



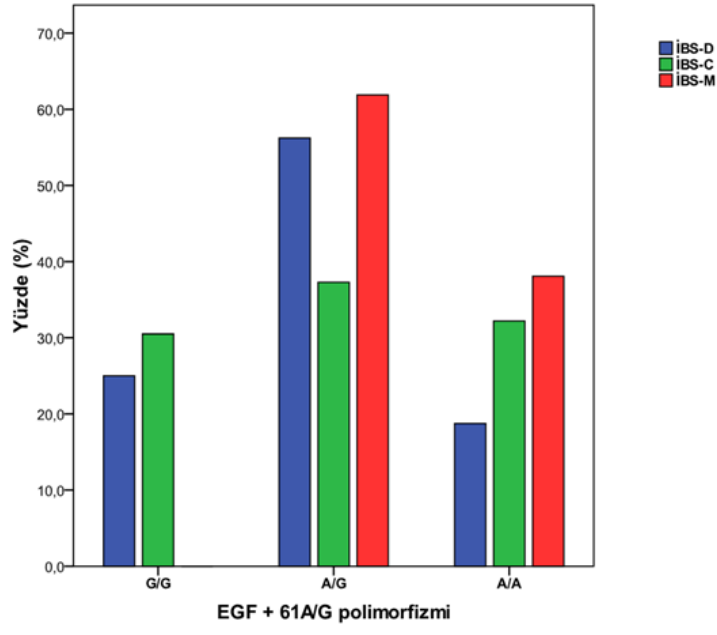
Şekil 20. İBS hastaları ve kontrollerde EGF 61 A/G'nin genotip sıklığının oranı

İrritabl bağırsak sendromu alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığı karşılaştırıldığında İBS-C ile İBS-M hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$). Aynı şekilde, İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,04$). İBS-C ile İBS-D arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$). İBS alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığının karşılaştırılması Tablo 20'de oranının karşılaştırılması ise Şekil 21'de özetlenmiştir.

Tablo 20. İBS alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığı karşılaştırılması

Genotip	İBS-C (N=59)	İBS-M (N=21)	İBS-D (N=16)	p^1	p^2	p^3
A/A	19 (%33)	8 (%38)	3 (%20)			
A/G	22 (%37)	13 (%62)	9 (%60)	0,01	0,37	0,04
G/G	18 (%30)	0 (%)	3 (%20)			

p^1 : İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırma; p^2 : İBS-C ile İBS-D arası karşılaştırma; p^3 : İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırma



Şekil 21. İBS alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığının oranı

4. TARTIŞMA

İrritabl bağırsak sendromu organik ya da biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın kronik karın ağrıları ve dışkılama bozuklukları ile karakterize fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır. İBS toplumda sık görülür ve gün geçtikçe de insidansında artış gözlenmektedir. İBS kişilerin hayat kalitesini bozar ve tanı sırasındaki gereksiz tetkiklerden dolayı ciddi ekonomik kayıplara neden olur (1). İBS nedenlerinin tam ortaya konulması bu hastalıktan muzdarip olan insanların yaşam kalitelerini arttırdığı gibi ülkelerin ekonomik yüklerini de azaltacaktır. Dolayısıyla bu çalışmada İBS etyopatogenezinin aydınlatılmasına ve İBS tanı aşamasına katkı sağlayacağı hipoteze edilen EGF 61 A/G ve EFG G1380A polimorfizmlerinin bu hastalıkta rollerinin olup olmadığının ortaya koyulması hedeflendi.

Epidermal büyüme faktörü, bugüne değin daha çok maligniteler ile ilişkilendirilmiş ve maligniteler ile ilişkisi araştırılmış bir moleküldür. EGF mitojenik özellikleri olan ve malignitelerde hücre proliferasyonu, hücre yaşam fonksiyonları ve invazyondan sorumlu bir peptid olmasının yanısıra gastrointestinal sistem mukozasının korunması, intestinal matürasyon ve epitel hücre homeostazının sağlanmasından da sorumludur (199, 208). EGF'nin monoklonal antikorlarla modülasyonu onkolojik tedavide güncel araştırma konularındandır (209, 210).

Bunun yanında EGF çeşitli intestinal hastalıklarda çalışılmıştır. Bir çalışmada deneysel kolit oluşturulan ratlarda duodenal mukozada EGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (211). İntrakolonik %0, 5'lik asetik asit infüzyonu sonrası visseral sensitivitenin değerlendirildiği bir başka rat çalışmasında EGF düzeylerinin hem serumda hem de kolon dokusunda arttığı ve EGF düzeylerindeki artışın SERT düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). Her ne kadar çalışmamızda EGF ve dokuda ekspresyon düzeyleri çalışmamış olsak da, EGF G1380A'nın GA polimorfizminin İBS hastalarında sağlıklı kontrollere göre 28 kat arttığını gösterdik. Bu anlamlı farklılık İBS'ye yatkın popülasyonun belirlenmesinde yararlı olabilir. Literatürde EGF G1380A polimorfizminin değerlendirdiği tek çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada malign melanom hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır (212). Bu çalışmada EGF G1380A'nın AA genotipinin bulunması artmış VEGF düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. EGF G1380A'nın AA genotipi taşıyanlara kıyasla GA ve GG genotiplerini taşıyanlarda hastalıksız sağ

kalım ve total sağ kalım daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hem İBS grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda EGF G1380A'nın AA genotipi saptanmadı. Bu durum bahsedilen çalışmanın yapıldığı Çin toplumu ile Türk toplumu arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmada da GG genotipi, dominant genotip olarak sunulmuştur (%64). Çalışmamıza göreceli olarak az sayıda İBS hastası alınması, kimi İBS alt gruplarına az sayıda hasta olması ve sağlıklı kontrol grubunun da benzer şekilde az sayıda olması sonuçlarımızın genellenebilir olmasını güçleştiren en önemli faktördür.

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında visseral algılama artmış ve beraberinde ağrı eşiği azalmıştır. Bu durumun da visseral afferentlere özgü duyarlılıktan ileri geldiği düşünülmektedir (36). İBS hastalarındaki bu aşırı duyarlılığın sebebi; barsak mukozası ve myenterik plexustaki reseptörlerin artmış duyarlılığı, mukozal inflamasyon, mast hücre degranülasyonu veya artmış serotonin olabilir (42). Yapılan çalışmalarda özellikle kabızlık yaşayan İBS hastalarının intestinal mukozal dokusunda yüksek 5-HT seviyeleri bulunmuştur. 5-HT'de meydana gelen bir artış, gastrointestinal motilite bozukluğuna ve visseral hipersensitiviteye yol açabileceği düşünülmektedir (205). Serotonin taşıyıcısı (SERT), genellikle intestinal epitelyal hücrelerin apikal membranlarına yerleşiktir. 5-HT'nin yeniden alımında rolü olması nedeniyle SERT, transmitter hareketini sınırlamada ve transmitter homeostazının muhafaza edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (213, 214). GİS deki yüksek EGF düzeyleri (215) gastrointestinal fonksiyon düzenlemesinde önemli bir rol oynamakta ve farklı faktörlerden dolayı meydana gelen hasarlardan epitelyal hücreleri korumaktadır (216-218). Önceki çalışmalar; EGF'nün intestinal epitelyal hücrelerde SERT transkripsiyonunun artması yoluyla 5-HT'nin yeniden alınmasını arttırarak düzenlediğini göstermiştir (219, 220). Yapılan bir çalışmada plazma EGF seviyelerinin İBS hastalarında düşük olduğu gösterilmiştir (205).

Kendi çalışmamızda İBS alt gruplarında EGF 61 A/G'nin genotip sıklığı karşılaştırıldığında İBS-C ile İBS-M hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aynı şekilde, İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızda İBS alt gruplarındaki farklılıklar anlamlı olmakla birlikte hasta sayısının özellikle İBS-M ve İBS-D alt gruplarında az

olması sonuçların yorumunu güçleştirmektedir. İBS hasta alt gruplarında EGF 61 A/G önemini değerlendirmek üzere daha fazla hasta sayısı ile yapılması gereken geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır. Ancak mevcut sonuçlara göre A/G genotipinin oransal olarak mikst ve ishal dominant gruplarda kabızlık grubuna göre yüksek olması (sırasıyla %62, %60 ve %37) bu gruplarla kabızlık alt grubunun farkını açıklıyor olabilir. Literatürde EGF 61 A/G polimorfizmi kolorektal kanserler ve diğer kanserlerde analiz edildiğine dair çalışmalar mevcuttur (202). Aynı şekilde EGF 61 G/G polimorfizminin Breslow kalınlığı ve malign melanom gelişme riski ile belirgin şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (203).

Özetle; EGF 61 A/G polimorfizmi İBS alt grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar elde edildi. Aynı şekilde EGF G1380 A polimorfizmi ise İBS li hastalarda 28 kat daha fazla bulundu. Literatürde bu veriyle ilgili çalışmaya rastlayamadık.

Literatürde İBS'nin kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olduğuna dair bilgiler mevcuttur (221). Bizim çalışmamızda ise İBS'nin kadınlarda erkeklerden 1,5 kat fazla olduğu saptandı. Bizim çalışmamız; çalışmaya getireceği mali yük nedeniyle sınırlı sayıda hasta üzerinden değerlendirildiğinden İBS kadın erkek oranının saptanması yönünde daha geniş kapsamlı, daha çok hastanın verilerinin değerlendirilebileceği çok merkezli çalışmalar faydalı olabilir.

Bizim çalışmamızda İBS li hastalarda ALT düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Literatürde bizim çalışmamızı destekler nitelikte çalışmalar mevcuttur (222).

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında ALT prevalansının artması ile ilgili birkaç olası açıklama vardır. Önceki çalışmalar, İBS hastalarında değişmiş bağırsak mikrobiyotası ve intestinal bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (62, 223). Hem değişmiş bağırsak mikrobiyotası hem de SIBO, intestinal epitelyal bölgede sıkı bağlantıyı bozar ve artmış bağırsak geçirgenliğine neden olur ve bu anormallikler hepatik fonksiyon ve hepatik steatoz şiddeti ile ilişkilidir (224, 225).

İrritabl bağırsak sendromu hastalarında değişmiş bağırsak mikrobiyotası nedeniyle, artan bağırsak geçirgenliği endotoksin ve tümör nekroz faktörü-alfa seviyelerinin artmasına sebep olur. Kupffer hücrelerinin bağırsaktan türetilmiş

endotoksinler tarafından aktivasyonu sonucu da pro-enflamatuar sitokinlerin ve karaciğer hasarına yol açabilecek nitrik okside bağlı maddelerin üretiminde bir artış sonucu ve serum ALT aktivitesinde önemli bir yükselmeye neden olur (226-228).

Biz kendi çalışmamızda kontrol grubunda hemoglobin değerlerinin İBS hastalarına oranla daha düşük seviyelerde olduğunu gösterdik. Literatürde bununla ilgili bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda hemoglobin değerlerinin düşük olmasının nedeninin kontrol grubunda kadın hastaların çoğunlukta olması ve kadınlarda anemisi prevalansının daha yüksek olmasından (229) kaynaklandığı kanısına varıldı.

Bizim çalışmamızda GGT düzeylerinde İBS-C ile İBS-M arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Aynı şekilde, albümin düzeylerinde İBS-M ile İBS-D arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Literatürde bu anlamda bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yoktur.

Çalışmamızın avantajlı yanları; inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, Çölyak hastalığı olanlar ve diğer sistemik inflamatuvar hastalığı olanların çalışma dışı bırakılması, bunun yanı sıra çalışmaya alınan İBS hastalarının alt gruplara ayrılması ve çalışmaya alınan hastaların çok yönlü değerlendirilmesi de çalışmayı değerli kılan özelliklerdendir.

Çalışmamızın dezavantajları; örneklem büyüklüğümüz çalışmamızın sınırlamalarından biri olabilir. Sonuçlarımız daha büyük gruplarda doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak; İBS tanısı semptomlara yönelik konulduğundan tanı aşamasında yapılan gereksiz tetkikler ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Biz bu çalışma ile İBS hastalarında EGF G1380A polimorfizminin sağlıklı bireylere oranla 28 kat fazla olduğunu saptandı. Gelecekte İBS hastalarında bu polimorfizmin bakılmasının mevcut hastalıkta tanı koymada kullanılabileceği ve negatif prediktif değerinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, EGF 1380 +61A/G polimorfizmi de İBS alt gruplarını ayırt etmede yardımcı bir test olabilir. Bu sonuçların, geniş hasta serilerinde konfirmasyonuna gereksinim vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Ebling B, Jurcic D, Gmajnic R, Vcev A, Bilic A, Pribic S. Anthropological, demographic and socioeconomic characteristics of irritable bowel syndrome. *Coll Antropol* 2011; 35; 513-21.
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 1143-1146.
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD. functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
4. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52; 663-670.
5. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Digestion* 1998; 59: 79-85.
6. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93; 1867-1872.
7. Drossman DA, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120-2137.
8. Drossman DA, Andruzzi E. US householder survey of functional GI disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580.
9. Lydiard BR. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 38-45.
10. Di Stefano M, Strocchi A, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1001-1008.
11. Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 173-187.

12. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 317-324.
13. Peery AF, Crockett SD, Alfred ST. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *American Gastroenterological Association* 2001; 8: 1–8.
14. Bommelar G, Poynard T, Le Pen C, Gaudin AF, Maurel F, Priol G, et al. Prevalance of Irritabl bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 554-561.
15. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritabl bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice. *Am J Gastroenterology* 2001; 95: 3176-3183.
16. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650.
17. Rajendra S, Alahuddin S. Prevalance of irritable bowel syndrome in a multi-ethnic Asian population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 704-706.
18. Yilmaz S, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoglu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 361-369.
19. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic disease. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 675-689
20. Lydiard RB, Fosjey MD, Marsh W, Ballenger JC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with the irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1993; 34: 229-234.
21. Yilmaz S, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoglu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in southeastern anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 361-369.
22. Celebi S, Acik Y, Deveci SE. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 738.

23. Karaman N, K rkay C, Y nem  . Irritable bowel syndrome prevalence in city center of sivas. Turk J Gastroenterol 2003; 14: 128-131.
24.  zden A, K ksal AS, O uz D,   ek B, Yılmaz U, Da lı  , et al. T rkiyede birinci basamak sa lık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006; 5: 4-14.
25. G l  en M. İrritabl ba ırsak sendromu. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 98-121.
26. Switz DM. What the gastroenterologist does all day: a survey of a state society's practice. Gastroenterology 1976; 70: 1048-1050.
27. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. Gastroenterolgy 1995; 109: 1736-1741.
28.  nal H . İrritabl barsak sendromu. Güncel Gastroenteroloji 2012: 213-216.
29. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Prim [Internet] 2016; 2: 16014-16015.
30. Talley NJ, Spiller R. Irritable Bowel Syndrome: A Poorly Understood Organic Disease? Lancet 2002; 360: 555-564.
31. Sarna SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. Dig Dis Sci 1991; 36: 827-862.
32. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 2108–2131.
33. Lu Clcy, Chen Chang Fy, Lee Sd. The characteristics of small bowel motility in IBS patients and normal humans. Clin Sci 1998; 95: 165-169.
34. Horkawa Y, Miao H, Inoue H. Gastrointestinal motility in patients with irritable bowel syndrome studied by using radiopaque markers. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1190-1195.
35. Hasler WL. Irritable bowel syndrome. Med Clin North Am 2002; 86: 1525-1551.

36. Kewin WO, Marvin MS. Irritable Bowel Syndrome. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Ed's). *Gastrointestinal And Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 6th Ed. Philadelphia: Saunders P, 1998: 536-548.
37. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 596–603.
38. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol* 2007; 13: 3699–3704.
39. Bernstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, Pitz M, Summers R, McIntyre MC. Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 319-327.
40. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64–72.
41. Song GH, Venkatraman V, Ho KY. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain* 2006; 126: 79–90.
42. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders And The Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 48: 1377-1390.
43. Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 184-193.
44. Spiller RC. Post infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662-1671.
45. Chun AB, Desautels S, Slivha A. Visceral algesia in ibs, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type I. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 631-636.
46. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1-3.

47. Liebrechts T, Adam B, Bredack C. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913–920.
48. Tornblom H, Lindberg G, Hyberg B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in IBS. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972-1979.
49. Gecse K, Roka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591-599.
50. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgior R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in IBS. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702.
51. Göral V, Küçüköner M, Büyükbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 751-754.
52. Guilarte M, Santos J, Torres I. Diarrhoea-predominant IBS patients Show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56, 203–209.
53. Soyuturk M, Akpınar H, Gürler O. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 945-950.
54. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of IBS after bacterial gastroenteritis: Cohort study. *BMJ* 1999; 318: 565-566.
55. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A. Dyspepsia and IBS after a Salmonella gastroenteritis outbreak; one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104.
56. Marshall JK, Thabane M, Bargaonkar MR. Postinfectious IBS after a foodborne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 457-460.
57. Thornley JP, Jenkins D, Neal K. Relationship of campylobacter toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Infect Dis* 2001; 184: 606-609.

58. Marshall JK, Thabane M, Garg AX. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131: 445-450.
59. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782.
60. O'mahony L, Mc Carthy J, Kelly D. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in IBS: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-51.
61. Gwee KA, Collins SM, Read NW. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-6.
62. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506.
63. Rangel I, Sundin J, Fuentes S, Repsilber D, de Vos WM, Brummer RJ. The relationship between faecal-associated and mucosal-associated microbiota in irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet] 2015; 42: 1211–1221.
64. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* [Internet] 2016; 22: 2219–2241.
65. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding IBS. *JAMA* 2004; 292: 852-858.
66. Lupascu A, Gabrielle M, Lauritano EC. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1157–1160.
67. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412–419.

68. Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 837–841.
69. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993; 34: 537–543.
70. Alun Jones V, Shorthouse M, McLaughlan P, Workman E, Hunter J. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel Syndrome. *Lancet* 1982; 320: 1115–1117.
71. Bijkerk CJ, Wit NJ, Stalman WAB. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients and doctors views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 363–368.
72. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: Time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39–40.
73. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–1464.
74. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT. Increasing Incidence of Celiac Disease in a North American Population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 818-824.
75. Drossman DA. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS: a primer for gastroenterologists. *Gut* 2005; 54: 569-573.
76. Jones MP, Dilley JB, Drossman D. Brain-Gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91–103.
77. Keogh E, Ellery D, Hunt C, Hannent I. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain* 2001; 91: 91-100.
78. Mayer EA. The Neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-869.
79. Talley NJ. New drug classes: neuroenteric modulators for the irritable bowel syndrome. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068.

80. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and IBS. *Gastroenterology* 2004; 126: 57-64.
81. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities; *Gastroenterology* 1994; 106: 945-950.
82. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106-1115.
83. Wood JD. Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 11-22.
84. Hunt RH. Evolving concepts in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorder. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 2-6.
85. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: 55-56.
86. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28: 1307-1318.
87. Walker LS, Gerber J, Smith CA. The relation of daily stressor to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 85-91.
88. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51: 29-33.
89. Hotz J. Irritable colon, diverticular disease, chronic constipation. *Falk Foundation* 1995: 9-16.
90. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, Lam SK, Van Zanten S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the world congresses of gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1135-1148.
91. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F. Applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation in the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1117-1124.

- 92.** Tache Y, Martinez V, Million M. Stress and the gastrointestinal tract. III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotrophin-releasing factor receptors. *Am J Physiol* 2001; 280: 73-77.
- 93.** Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-323.
- 94.** Waters AM, Schilpzand E, Bell C. Functional gastrointestinal symptoms in children with anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41: 151-63.
- 95.** Eker MÇ, Eker ÖD. Depresyon ve irritabl barsak sendromu birlikteliğinin nörobiyolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2009; 1: 120-131.
- 96.** Tollefson GD, Tollefson SL, Pederson M, Luxenberg M, Dunsmore G. Comorbid irritable bowel syndrome in patients with generalized anxiety and major depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 1991; 3: 215-220.
- 97.** Masand PS, Kaplan DS, Gupta S, Bhandary AN, Nasra GS, Kline MD, Margo KL. Major depression and irritable bowel syndrome: is there a relationship? *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56: 363-367.
- 98.** Zaman A. Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone* 2002; 4: 22-33.
- 99.** Saito YA, Petersen GM, Locke GRI. The genetics of IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3; 1057-1065.
- 100.** Pata C, Erdal E, Yazc K. Association of the -1438 A/G and 102 T/C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT_{2A} gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 561-566.
- 101.** Park JM, Choi MG, Park JA. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 995-1000.
- 102.** Saito YA, Strege PR, Jester DJ. Sodium channel mutation in the irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 4: 1152.
- 103.** Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-93.

- 104.** Van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE. Role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2510-2516.
- 105.** Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Intern Med J* 2006; 36: 724-728.
- 106.** Connell Am, Hilton C, Irvine G. Variation of bowel habit into two population samples. *Br Med J* 1965; 5470: 1095-1099.
- 107.** Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975; 293: 524-526.
- 108.** Rapkin AJ, Mayer EA. Gastroenterologic causes of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 663-682.
- 109.** Piche T, Huet PM, Gelsi E. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 237-243.
- 110.** Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999; 45: 1143-1146.
- 111.** Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 3: 148-152.
- 112.** Manning AP, Thompson WG, Heaton KW. Towards positive diagnosis of the IBS. *Bmj* 1978; 2; 653-654.
- 113.** Saito YA, Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroent* 2000; 95: 2816-2824.
- 114.** Hammer J, Talley NJ. Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 5-11.
- 115.** Kruis W, Thieme C, Weinzierl M. A diagnostic score for the IBS: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7.
- 116.** Wald A, Talley NJ, Grover S. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. <http://www.uptodate.com>. Erişim Tarihi: 18.12.2018.

- 117.** Drossman DA, Richter J, Talley NJ. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. *N Engl J Med* 1995; 332: 1657.
- 118.** Vanner SJ, Depew WT, Peterson WG. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2803–2807.
- 119.** Caplan A, Walker L, Rasquin A. Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 42: 305-316.
- 120.** Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 814-820.
- 121.** Cash BD, Chey WD. Review article: irritable bowel syndrome—an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1235-45.
- 122.** Dağlı Ü. Irritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 812: 96-103.
- 123.** Tamnau J, Benninga M. Pediatric clinical research will benefit from Rome III. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 30-31.
- 124.** Brian ELacy, Nihal KP. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome *J Clin Med*. 2017; 6: 99-100.
- 125.** Schmulson M, Drossman D. What is new in Rome IV. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-63.
- 126.** Walker LS, Lipani TA, Greene JW. Recurrent abdominal pain: Symptom subtypes based on the Rome II criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 187-91.
- 127.** Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-247.
- 128.** Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130-1480-1491.
- 129.** Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100: 450-457.

- 130.** Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ. Functional bowel disorders and D functional abdominal pain. Drossman DA, Corazzari E, Talley NJ, Thomson WG, Whitehead WE (Eds), Rome II The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd Ed. Philadelphia: Allen Press, 2001: 351-432.
- 131.** Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 137-146.
- 132.** Cristofori F, Fontana C, Magista A. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: A 6 year prospective Cohort study. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 555-60.
- 133.** Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
- 134.** Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1701-1714.
- 135.** Jackson JL, Kroenke K. The effect of unmet expectations among adults presenting with physical symptoms. *Ann Intern Med* 2001; 134: 889-97.
- 136.** Ruepert L, Quatero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: 8.
- 137.** Patel SM, Stason WB, Legedza A. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332-340.
- 138.** Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* [Internet] 2015; 27(1): 19-29.
- 139.** Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 750-758.
- 140.** Tangri V, Chande N. Microscopic colitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 293-296.

- 141.** Friedman G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 313–24.
- 142.** Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, Shannon S, Reddy SN, Collins SM. Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. A controlled, crossover study. *Gastroenterology* 1990; 98(1): 66-72.
- 143.** Öcal SZ. İrritable Barsak Sendromu Tedavisinde Trimebutin Ve Tegaserodun Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2005
- 144.** Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2001; 15, 355–361.
- 145.** Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty B. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 7-26.
- 146.** Ivey KJ. Are anticholinergics of use in the irritable bowel syndrome? *Gasroenterology* 1975; 68: 1300-1307.
- 147.** Craig OF, Quigley EM. Current and emerging therapies for the management of functional gastrointestinal disorders. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2: 87- 99.
- 148.** North CS, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2020-2027.
- 149.** Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-9339.
- 150.** Rodenbeck A, Cohrs S, Jordan W, Huether G, Rüther E, Hajak G. The sleep improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia. A placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study followed by an open treatment over 3 weeks. *Psychopharmacology* 2003; 170: 423-428.
- 151.** Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1–35.

- 152.** Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev. Gastroenterol. Disord* 2003; 3: 2534.
- 153.** Okano S, Ikeura Y, Inatomi N. Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on the viscerosensory response caused by colorectal distention in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 925-931.
- 154.** Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, Bradesi S, Gale G, Fanselow M, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: 704-712.
- 155.** Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568-1573.
- 156.** Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994; 35: 536-541.
- 157.** Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 15-30.
- 158.** Somers SC, Lembo A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 507-529.
- 159.** Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160.
- 160.** Houghton LA, Jackson NA, Whorwell PJ, Cooper S. 5-HT₄ antagonism in irritable bowel syndrome (IBS): effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1437-1444.
- 161.** Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease, a Review. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 25-31.
- 162.** Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin. A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 2287-2290.

- 163.** Camilleri M. Review Article: Tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther*; 2001; 15: 277–289.
- 164.** Bardhan KD, Forbes A, Marsdan CL. 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: 213-222.
- 165.** Ruegg P, Heggland J, Dunger-Baldauf C. Clinical development: tegaserod. Integrated summary of safety: update. Novartis Pharmaceuticals Corp., (Data on file), 2002.
- 166.** Lea R, Whorwell PJ. Benefit-risk assessment of tegaserod in irritable bowel syndrome. *Drug Saf* 2004; 27: 229-242.
- 167.** Mueller-Lissner S, Stanghellini V, Caras S. Cilansetron is efficacious in relieving abdominal pain/discomfort in men and women with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance (IBS-D) in two multicenter trials. poster presented at: 12th United European Gastroenterology Week; September 25-30; Prague, Czech Republic, 2004.
- 168.** Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068.
- 169.** Coremans G, Clouse RE, Carter F. Cilansetron A. Novel 5-HT₃ antagonist, demonstrated efficacy in males with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance (IBS-D). Poster presented at: digestive disease week. May 15-20; New Orleans La, 2004.
- 170.** Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR. Selective 5-Hydroxytryptamine Type 3 receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *mayo clinic proceedings*, 1992; 67: 732-738.
- 171.** Camilleri M, Mc Kinie S, Fox J. Effect of renzapride on transit in constipation predominant IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2; 895-904.
- 172.** Nayak AK, Karnad DR, Abraham P, Mistry FP. Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: the confusion with so-called 'chronic amebiasis'. *Indian J Gastroenterol* 1997; 16: 137-139.
- 173.** Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358.

174. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–884.
175. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, Dive C. Stimulation of secretory Ig A and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *S. boulardii*. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 251-256.
176. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, Curigliano V, Santoro L, Nicuolo F, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225-228.
177. Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004; 134: 2022-2026.
178. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
179. Brigidi P, Vitali B, Swennen E. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol* 2001; 152: 735-741.
180. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 48-53.
181. Sen S, Mullan MM, Parker TJ. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2615-2620.
182. Ducrotte P. Irritable bowel syndrome: current treatment options. *Press Medicale* 2007; 36, 1619–1626.
183. Smart HL, Marberry JF, Atkinson M. Alternative medicine consultations and remedies in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 826-828.
184. Song GR, Leng PH, Gwee KA. Melatonin improves abdominal pain in IBS patients who have sleep disturbances: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1402-1407.

- 185.** Kuttner L, Chambers CT, Hardi MJ. A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag* 2006; 11: 217-23.
- 186.** Harris LA, Crowell MD. Linaclotide, a new direction in the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Curr Opin Mol Ther* 2007; 9: 403-410.
- 187.** Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcomes in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
- 188.** Fernández-Montequín JI. Intralesional injections of Citoprot-P®(recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal* 2007; 4: 333-343.
- 189.** Wu SJ, Jiang SY, Wu J. Association between EGF +61 A>G polymorphism and gastric cancer risk: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35: 327-332.
- 190.** el-Galley RE, Smith E, Cohen C, Petros JA, Woodard J, Galloway NT. Epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in hypospadias. *Br J Urol* 1997; 79: 116-119.
- 191.** Gupta C, Jaumotte J. Epidermal growth factor binding in the developing male reproductive duct and its regulation by testosterone. *Endocrinology* 1993; 133: 1778-1782.
- 192.** Kassab M, Abd-Elmaksoud A, Ali MA. Localization of the epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in the bovine testis. *J Mol Histol* 2007; 38: 207-214.
- 193.** Rothstein RD, Rombeau JL. Nutrient pharmacotherapy for gut mucosal disease *Gastroenterolo Gy Clinics* 2010; 27: 512-523
- 194.** Rowe MI, Coian AG, Grosfeld J. Short bowel syndrome, *Essentials of Pediatric Surgery* 1995; 536-541.
- 195.** Li C, Sun Y, Fang Z, Han X, Fang R, Zhang Y, et al. Comprehensive analysis of epidermal growth factor receptor gene status in lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6: 1016-1021.

- 196.** Tang S, Nipper R, Gribbin J, Johnson E, Lillegard N, Greene T, et al. SNP Discovery Using Restriction-Site Associated DNA (RAD) Long Read Sequencing in *Brassica napus*, a Polyploid Species. Floragenex. USA. 2008.
- 197.** Inagaki M, Yoshida S, Kennedy S. Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 474-478.
- 198.** Papachristou GI, Muddana V, Papachristou DJ. Epidermal growth factor serum levels and the 61 A/G polymorphism in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2676-2680.
- 199.** Masroor M, Amit J, Javid J. Clinical Implication of EGF A61G Polymorphism in the risk of non small cell lung adenocarcinoma patients: a case control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7529-7534.
- 200.** Zieske JD, Takahashi H, Hutcheon AE, Dalbone AC. Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6): 1346-1355.
- 201.** Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-137.
- 202.** Wu GY, Hasenberg T, Magdeburg R. Association between EGF, TGF-beta1, VEGF gene polymorphism and colorectal cancer. *World J Surg* 2009; 33: 124-129.
- 203.** Lau TP, Roslani AC, Lian LH. Association between EGF and VEGF functional polymorphisms and sporadic colorectal cancer in the Malaysian population. *Genet Mol Res* 2014; 13: 5555-5561.
- 204.** Yuan JM, Fan Y, Ognjanovic S. Genetic polymorphisms of epidermal growth factor in relation to risk of hepatocellular carcinoma: two case-control studies. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 32.
- 205.** Cui XF, Zhou WM, Yang Y. Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter and its association with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13521-13529.

206. Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. *J Pediatr* 2010; 156: S31-35.
207. Xin-Hua Wang, Zi-Wen Long: Correlations of EGF G1380A, bFGF C754G and VEGF T460C polymorphisms with malignant melanoma susceptibility and prognosis. *Gene* 2017; 617: 44-53.
208. Tang X, Liu H, Yang S. Epidermal Growth Factor and Intestinal Barrier Function. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1927348.
209. Shuji Sato, Hiroko K. Identification of the cancer cell proliferation and survival functions of prohb-egf by using an anti-hb-egf antibody. *PLoS One* 2013; 8(1): 54509.
210. Ming Gaoa Xiu-Ju Liangb Zi-Sen Zhangc Wang Maa Zhi-Wei Changa Ming-Zhi Zhang. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features Author links open overlay panel [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60054-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60054-1)
211. Bulut K, Felderbauer P, Karoline H. Increased duodenal expression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor during experimental colitis in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(10): 989-94.
212. Wang XH, Long ZW. Correlations of EGF G1380A, bFGF C754G and VEGF T460C polymorphisms with malignant melanoma susceptibility and prognosis: A case-control study. *Gene* 2017; 617: 44-53.
213. Latorre E, Mendoza C, Matheus N, Castro M, Grasa L, Mesonero JE, Alcalde AI. IL-10 modulates serotonin transporter activity and molecular expression in intestinal epithelial cells. *Cytokine* 2013; 61: 778.
214. Martel F, Monteiro R, Lemos C. Uptake of serotonin at the apical and basolateral membranes of human intestinal epithelial (Caco-2) cells occurs through the neuronal serotonin transporter (SERT). *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 355-362
215. Rao RK. Biologically active peptides in the gastrointestinal lumen. *Life Sci* 1991; 48: 1685-1704.
216. Rao R, Porreca F. Epidermal growth factor protects Mouse ileal mucosa from Triton X-100-induced injury. *Eur J Pharmacol* 1996; 303: 209-212.

- 217.** Rao RK, Thomas DW, Pepperl S, Porreca F. Salivary epidermal growth factor plays a role in protection of ileal mucosal integrity. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2175-2181.
- 218.** Tepperman BL, Vozzolo BL, Soper BD. Effect of maternal sialoadenectomy on ontogenic response of rat gastric mucosa to luminal H⁺. *Am J Physiol* 1993; 265: 354-360.
- 219.** Gill RK, Anbazhagan AN, Esmaili A, Kumar A, Nazir S, Malakooti J, et al. Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter in human intestinal epithelial cells via transkriptional mechanisms. *Am J Phsiol Gastrointest Liver Phsiol* 2011; 300: 627-636
- 220.** Gil C, Najib A, Aguilera J. Serotonin transport is modulated differently by tetanus toxin and growth factors. *Neuro-chem Int* 2003; 42: 535-542.
- 221.** Drossman DA, Li Z, Andruzzi E. U.S. house holder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580.
- 222.** Seung HL, Kyu NK, Kwang MK, Nam SJ. Irritable bowel syndrome may be associated with elevated alanine aminotransferase and metabolic syndrome. *Yonsei Med J* 2016; 57: 146–152.
- 223.** Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H₂ breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1566–1570.
- 224.** Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2609–2618.
- 225.** Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273–1281.
- 226.** Cortez-Pinto H, de Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44: 197–208.
- 227.** Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005; 38: 203–217.

- 228.** Schaafsma G, Meuling WJ, van Dokkum W, Bouley C. Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 436–440.
- 229.** McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444-454.



6. ÖZGEÇMİŞ

01.07.1987 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2013 yılında mezun oldum. Mecburi hizmet görevim için yaklaşık 3 ay Karakoçan Devlet Hastanesinde çalıştıktan sonra 2014 yılında İnönü Üniversitesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. 2015 yılında yatay geçişle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

