

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA FODMAP DİYETİNE
PROBİYOTİK EKLENMESİNİN SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BERİL TURAN ERDOĞAN

İZMİR-2019

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA FODMAP DİYETİNE
PROBİYOTİK EKLENMESİNİN SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BERİL TURAN ERDOĞAN

TEZ DANIŞMANI:

DR. ÖĞRETİM GÖREVLİSİ GÖKSEL BENGİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	III
GRAFİK LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İrritabl Bağırsak Hastalığı Tanımı ve Değerlendirilmesi.....	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 İrritabl Bağırsak Hastalığı Patofizyolojisi.....	3
2.4 İrritabl Bağırsak Hastalığı Klinik Önemi ve Risk Faktörleri.....	10
2.5 İrritabl Bağırsak Hastalığı Alt Tipleri.....	11
2.6 İrritabl Bağırsak Hastalığında Tanı.....	11
2.7 İrritabl Bağırsak Hastalığı Tedavisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.2. Hasta Özellikleri.....	20
3.3. İrritabl Bağırsak Hastalığı Tanısı.....	20
3.4 İBS Tanılı Hastaların Semptomlarının Anketlerle Değerlendirilmesi.....	21

3.5. İstatiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR.....	35
7. EKLER	43



TABLO LİSTESİ:

Tablo-1: Probiyotik preperatlarındaki bakteri türleri

Tablo-2: FODMAP içeren besin kaynakları

Tablo-3: Roma IV konsensusuna göre İBS tedavi Önerileri

Tablo-4: Mesleklerin gruplara göre dağılımı

Tablo-5:Hastalıkların gruplara göre dağılımı

Tablo-6:Hasta operasyon öykülerinin gruplara göre dağılımı

Tablo-7:Kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı

Tablo-8:İBS Alt Tiplerinin gruplara göre dağılımı

Tablo-9: Vizüel Ağrı Skorunun tedavi öncesi ve sonrası değişiminin gruplara göre dağılımı

Tablo-10:İBS Şiddet Skorundaki tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapması

Tablo-11: İBS Şiddet Skoru ve alt parametlerindeki değişimin gruplara göre dağılımı

Tablo-12:İBS Şiddet Skoru ve alt parametlerindeki değişimin İBS alt tiplerine göre dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Bristol Dışkı Skalası

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1: İBS Alt Tipleri

KISALTMALAR

İBS:İrritabl Bağırsak Sendromu

FODMAP: Fermente olan Oligo-Di-Monosakkaritler ve Polioller

İBS-C: Konstipasyon baskın tip irratabl bağırsak sendromu

İBS-D: Diyare baskın irratabl bağırsak sendromu

İBS-M: Mikst tip irratabl bağırsak sendromu

İBS-A: Alternan tip irratabl bağırsak sendromu

SERT: Serotonin geri alım taşıyıcıları

5-HIAA/5-HT: 5 Hidroksi indol asetik asit/ 5-Hidroksi triptamin

TNF- α :Tümör nekroz faktör alfa

SCN5A: Voltaj kapılı sodyum kanalı tip 5

SNP: Tek nükleotid polimorfizm

TCA: Trisiklik antidepresan

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörü

HT: Hipertansiyon

SVO: Serebrovasküler olay

KAH: Koroner arter hastalığı

VAS: Vizüel Ağrı Skoru

İBSSS: İBS Şiddet Skoru

TAH-BSO: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi

PPI: Proton pompa inhibitörü,

RAAS Blokeri: Renin anjiotensin aldesteron sistem blokeri

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Görevlisi Göksel Bengi'ye

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Müjde Soytürk'e ve Prof. Dr. Hale Akpınar'a,

Hastaların diyet eğitiminde her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Rüksan Çehreli ve diyetisyen Ferya Bertan'a,

Veri analizlerinde önemli katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Pembe Keskinoglu'na,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,

Sevgisiyle bana hep destek olan, güç veren ve her daim yanımda olan sevgili eşim Dr. Çağdaş Erdoğan'a,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. BERİL TURAN ERDOĞAN

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA FODMAP DİYETİNE PROBİYOTİK EKLENMESİNİN SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ: RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr. Beril Turan Erdoğan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Bu çalışmada İBS tanılı hastalarda FODMAP kısıtlı diyet ve probiyotik takviye edici gıda ürünlerinin birlikte kullanılmasının İBS semptomları üzerine olan kombine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteoloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan İBS tanısı konulan hastalar seçildi. Çalışmaya alınan Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı konulmuş 50 hasta FODMAP + probiyotik ve 50 hasta da FODMAP + plasebo gruplarına randomize edildi. Çalışma öncesinde tüm hastalara anket yoluyla Vizüel ağrı skorlaması, Bristol dışkı kartı skalası ve İBS şiddet skorlaması uygulandı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar FODMAP kısıtlı diyet için beslenme önerileri açısından diyetisyene yönlendirildi. Çalışmaya katılan hastalara FODMAP kısıtlı diyet 9 gr/gün olacak şekilde ayarlandı. FODMAP kısıtlı diyet + probiyotik kolunda olan hastalara günde 1 defa (2 gr) probiyotik içeren takviye edici gıda verildi. FODMAP kısıtlı diyet + Plasebo kolunda olan hastalara ise diyet ek olarak günde 1 defa plasebo verildi. Hastalar 21 gün sonra yine aynı skalalarla ve skorlamalarla değerlendirildi.

Bulgular: Plasebo ve probiyotik olarak iki kola bölünen hastalarda her iki grupta da VAS ve İBSS skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme saptandı. VAS skorundaki değişim probiyotik grubunda 2.56, plasebo grubunda 2.77 olarak saptandı. İBS şiddet skoru değerlendirildiğinde probiyotik grubunda başlangıçta 307.46 olan skor tedavi sonrası 176.64'e; plasebo grubunda ise 310.26'dan 183.87'ye gerilediği görüldü.

Sonuç: Düşük FODMAP diyet İBS semptomları üzerine olumlu etkisi olan bir tedavi seçeneğidir. Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyetin semptomları düzeltmede belirgin etkinliği gösterilmiş olup buna karşın probiyotiğin ise ek bir katkısı saptanamamıştır.

Anahtar Sözcükler: İBS, probiyotik, düşük FODMAP diyet

HOW ADDING PROBIOTICS TO FODMAP DIET EFFECTS SYMPTOMS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME: RANDOMIZED DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Beril Turan Erdoğan, M.D

**Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine,
Division of Gastroenterology Medicine, 35340 Inciraltı/İZMİR**

Objective: The aim of this study was to evaluate the combined effect of FODMAP-restricted diet and probiotic supplementary food products on IBS symptoms.

Method: In this study, out of all patients diagnosed with IBS according to Rome IV criteria, 51 of them are randomly placed in FODMAP + probiotics group and the other 51 are randomly placed in FODMAP + placebo group. Before starting the study, all patients are asked to fill in questionnaires for Visual Pain Score, Bristol Stool Chart and IBSSS. Patients forwarded to a dietitian to receive nutrition advice on low FODMAP diet. Low FODMAP diet applied as 9 gr/day. Patients, who are in low FODMAP diet + probiotics group, received food supplement containing 2 grams of probiotics once a day while the other group were receiving a placebo once a day in addition to their diet. Patients are assessed and scored via same tools in 1 month. A data analysis was made using abovementioned scales and scores about patients in FODMAP + probiotics group and FODMAP + placebo group before and after this program.

Results: In both groups, placebo and probiotic fractures were significantly improved in VAS and IBSS scores. The change in VAS score was 2.56 in the probiotic group and 2.77 in the placebo group. When the IBS score was evaluated, the score of 307.46 in the probiotic group was 176.64; in the placebo group, it decreased from 310.26 to 183.87.

Conclusion: A low FODMAP diet is a treatment option that has a positive effect on IBS symptoms. In our study, the low FODMAP diet showed significant efficacy in correcting symptoms, but no additional contribution of probiotic was found.

Key words: IBS, probiotics, low FODMAP diet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl bağırsak hastalığı (İBS) organik bir patoloji ile açıklanamayan, bağırsak alışkanlıklarında değişim ve defekasyon ile rahatlayan, kronik karın ağrısı ile karakterize bağırsağın fonksiyonel bir hastalığıdır. İBS uzun zamandır bilinmesine rağmen etiyojisi henüz aydınlatılabilmiş değildir [1]. Prevalansı ülkelere göre değişmekle birlikte, dünya üzerinde ortalama beş kişiden biri bu hastalıktan etkilenmektedir. Hastalık şiddeti, bu hastaların üçte birinde tıbbi destek ihtiyacı doğuracak kadar hayat kalitesini bozmaktadır [2]. İBS çok sayıda poliklinik başvurusunun olması, gereğinden fazla tıbbi tetkikin yapılması, gereksiz operasyonlara neden olması, bunlara rağmen tatmin edici sonuçların elde edilememesi ve sonuç olarak sağlık giderlerinde ciddi artış ve işgücü kaybı oluşması nedeniyle, dünya çapında önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır [2]. İBS’de klinik olarak, karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi ile birlikte dışkılama sıklığında ve kıvamında değişiklik vardır. Bilinen biyokimyasal veya histopatolojik bir bozukluk eşlik etmemektedir. Hastalık kronik, epizodik veya nükslerle giden bir seyre sahiptir. İBS, malignite dâhil herhangi bir komplikasyona neden olmamaktadır [3]. Günümüzde İBS tanısı, alarm bulgularının dışlandığı durumlarda klinik semptomların temel alındığı Roma IV kriterlerine göre konulmaktadır. İBS’nin tedavisinde medikal tedavinin yanında doktor-hasta ilişkisi, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin de göz önünde bulundurulması oldukça önemlidir [4]. Hastaların yaşam kalitesini düşüren bu hastalığın tedavisinde çeşitli diyetler, antispazmodikler, loperamid, antidepressanlar, psikolojik tedaviler (psikoterapi, hipnoz vb), laksatifler, biofeedback ile pre ve probiyotikler kullanılabilmektedir. Ancak bu tedavi / tedaviler bir kısım hastada semptomatik rahatlama sağlarken bir kısım hastada da yeterli düzelme elde edilememekte ve tedavi arayışları sürmektedir. Son yıllarda FODMAP (Fermente olan oligo- di- monosakkaritler ve polioller) kısıtlı diyetin İBS’li hastalarda semptomlar üzerinde etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar artmaktadır. Probiyotikler, sindirim sisteminde belirli sayıda bulunan ve tüketildiğinde bireyin bağırsaklarındaki bakterilerin sayıca dengesini sağlayarak sindirim sistemi ve bağırsak sağlığını koruyan canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenleri tanımlamaktadır ve probiyotiklerin de daha önce yapılan çalışmalarda İBS’li hastalarda semptomlarda düzelme sağladıkları gösterilmiştir.

Çalışmamızda İBS’li hastalarda FODMAP kısıtlı diyet ve probiyotiklerin birlikte kullanılmasının semptomlar üzerine olan etkisi, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir şekilde araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İrritabl Bağırsak Hastalığı Tanımı ve Değerlendirilmesi

İrritabl Bağırsak Hastalığı (İBS) tanısı, organik bir hastalığın dışlandığı durumlarda semptomlara dayalı olarak konulmaktadır [5]. İBS’de biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bir bulgu olmadığı için en önemli tanı aracı çok iyi alınmış bir anamnez ve iyi yapılmış bir fizik muayenedir. Hikâyede, alarm semptomları, fiziksel veya cinsel taciz öyküsü, stres faktörleri ve hastalıkla ilişkisi, kullandığı ilaçlar, beslenme alışkanlıkları, kişisel ve ailede organik hastalık hikâyesi sorgulanmalıdır [6].

İBS tanısı Roma IV kriterlerine göre konulmaktadır. Roma kriterleri İBS ile ilgili çalışmalarda tanı amaçlı en sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış kriterlerdir. 2016 yılında Roma kriterleri güncellenmiş ve Roma IV kriterleri oluşturulmuştur [7].

İBS tanısı için kullanılacak Roma IV kriterleri şunlardır:

6 ay veya daha önce başlamış üst üste en az 3 aydır devam eden ve en az haftanın 1 günü olan karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin birlikte olması ile tanı konur.

- a. Ağrının defekasyon ile rahatlaması,
- b. Defekasyon sıklığında değişiklik olması,
- c. Gayta formunda değişiklik olması

Destekleyici bulguların sorgulanması İBS tanısı için yardımcı olabilir [5]. Alarm bulgularının yokluğunda, İBS kriterleri sağlanıyorsa tanısal testlerin sayısı minimal olmalıdır. Anormal bulgu elde edilmediği takdirde İBS tanısı rahatlıkla konulabilir [6].

2.2.Epidemiyoloji

İrritabl Bağırsak Hastalığı (İBS) prevalansı dünya çapında ortalama %10-20 civarındadır. Prevalansın en yüksek olduğu bölge %21 ile Güney Amerika iken, en düşük prevalans %7 ile Güneydoğu Asya’da izlenmektedir. Yalnız, çoğu ülkenin İBS ile ilgili epidemiyolojik verisinin olmaması mevcut verilerin sağlıklı değerlendirilmesine engel olmaktadır [8]. Türkiye’de İBS prevalansı ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında, prevalans %6.2 ile %19.1 arasında değişmekle birlikte belirgin bir kadın predominansı vardır. Türkiye, İBS prevalansının %10-14.9 aralığında olduğu ülkeler arasında yer almaktadır [8-12].

İBS kadınlarda, beyaz ırkta ve 60 yaş altı grupta daha sık görülmektedir. Tipik semptomlar 30-50 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. İBS prevelansı yaşla birlikte hafif düşüş göstermekte buna rağmen hastalık yaşlılık döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Dünya’da ve Türkiye’de kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla daha yüksektir [13, 14]. Diğer pek çok hastalığın aksine, daha çok yüksek sosyoekonomik sınıfın ve uygar yaşam şartlarının İBS gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. İBS semptomlarının kronik olması ve efektif tedavi olmayışı hastaların iş gücü kaybı ve hayat kalitesinde kötüleşmeye neden olmaktadır [13].

2.3.İrritabl Bağırsak Hastalığı Patofizyolojisi

İBS’nin tarihsel süreci, karın ağrısı, gaz ve şişkinlik semptomlarının bir hastalık belirtisi olabileceği düşüncesi 1800’lü yılların başlarına dayanmaktadır. 1849’da W. Cumming ishal ve kabızlığın aynı hastada olabildiğini söylemesine rağmen bunu açıklayamamıştır. 1800’lü yılların sonunda bu hastalığın psikopatolojik sorunlar ile ilişkili olduğu düşüncesi ağırlık kazanmış ve 1950’lere kadar devam etmiştir [15]. 1950’lerde anormal motor aktivitenin bu hastalığın patogenezinde etkili olduğu düşünülürken, zaman içinde enfeksiyonların etkisinin de olabileceği vurgulanmıştır. 1970’lerde İBS hastalarında visseral algılamada anormal artışın olduğunu destekleyecek kanıtlar ortaya konulmuştur [16]. Sonraki yıllarda İBS’nin patofizyolojisinde beyin-intestinal sistem arasındaki etkileşimin, genetik ve epigenetik faktörlerin ve nöroimmün mekanizmaların yeri tartışılmaya başlanmıştır [17]. Günümüzde İBS’nin psikolojik, genetik, psikososyal, kognitif ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıktığını savunan biyopsikososyal model daha çok kabul görmektedir [1]. İBS’nin etiyojisi ile ilgili son zamanlarda en çok konuşulan mekanizmalar, intestinal motilitede değişme, visseral hipersensitivite, intestinal bariyer disfonksiyonu, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, intestinal florada değişiklikler ve mikrobiyota, düşük dereceli mukozal inflamasyon ve immün aktivasyon, genetik ve epigenetik değişiklikler, beyin-intestinal sistem etkileşimi ve safra asit metabolizmasının etkileri olarak sıralanabilir [18].

2.3.1. İntestinal Motilitede Değişme

İBS’de gastrointestinal motilitede, algıda ve sekresyonda önemli değişiklikler olmaktadır [19]. İntestinal sistemde bu fonksiyonların regülasyonunda serotonin reseptörleri önemli rol oynamaktadır. Vücuttaki serotonin reseptörlerinin %95’i intestinal sistemde olup, burada bulunan enterositler, enterik nöronlar ve düz kas hücreleri arasında iletişimi sağlamaktadır [20]. Serotonin hem gastrointestinal sistem motilitesinde etki göstermekte hem de santral sinir sistemine bilgilerin aktarılmasını sağlamaktadır. Serotonin enterositlere geri alınması serotonin

geri alım taşıyıcıları (SERT) sayesinde olmaktadır [21]. İBS'nin defektif enterik serotonerjik sinyal yolağı ile ilişkili olduğunu destekleyen bir takım kanıtlar ortaya konmuştur [22, 23].

Post-enfeksiyöz İBS sonrası enterokromaffin hücrelerinde artış saptanmıştır [24]. Post-enfeksiyöz İBS'li ve sağlıklı kontrol ile konstipasyon baskın İBS'li hastaların standart bir yemek sonrasında kanda serotonin piki ölçülmüş, post-enfeksiyöz İBS'li hastada bu pik diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır [25]. Konstipasyon baskın İBS'li hastalarda normal aralıkta 5-HIAA/5-HT oranı bildirilmiş olup serotonin geri alımında ve salınımında bozukluklar olabileceği düşünülmüştür. Diyare baskın olanda ise bu oranın azaldığı görülmüş olup buna bağlı olarak da hastalarda serotonin miktarının düşük olacağı öngörülmüştür. [26]. Diyare baskın İBS'li hastalarda trombositlerdeki serotonin geri alımında azalma ve duodenumda serotonin taşıyıcı ekspresyonunda azalma olduğu izlenmiştir. Bu azalmanın artmış immun aktivasyonla ilişkili olabileceği öngörülmüş olup lenfositlerde ve mast hücrelerinde artışın gösterilmesi bu durumu destekler niteliktedir [27].

Serotonin metabolizması ile immun aktivasyon, mukozal bariyer veya intestinal bariyer fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada İBS'li bireylerden gelen kolonik biyopsilerde, sağlıklı kontrollere göre daha fazla oranda serotonin pozitif enterokromoffin hücresi olduğu gösterilmiştir. Diyare baskın tipte bu hücre sayıları konstipasyon baskın İBS'ye göre daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde mukozal serotonin miktarı da İBS'li hastalarda fazla saptanmıştır. Bunlara ek olarak mast hücre sayısı ile karın ağrısı şiddeti arasında da korelasyon saptanmıştır [22].

2.3.2. Visseral Hipersensitivite

İBS'deki semptomların temel nedenlerinden birisi visseral hipersensitivitedir. Uyarılara karşı artmış algılama, İBS hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir [28, 29]. Bağırsaktaki distansiyon veya gaz, bağırsak duvarındaki anormal sensitivitesi olan mekanoreseptörler tarafından algılanıp, visseral afferent sinir lifleri vasıtasıyla kortekse ulaşmaktadır. Kortekste meydana gelen algıdaki değişim bağırsağa anormal motor aktivite olarak yansımaktadır [30]. Yapılan bir çalışmada rektosigmoid bölgeye yerleştirilmiş bir balon aynı miktarda şişirildiğinde, İBS hastalarında normal kontrollere göre ağrı algısı oluşturanların oranı daha yüksek saptanmıştır [28, 29].

2.3.3. İntestinal Bariyer Disfonksiyonu

Bazı araştırmacılar İBS’de intestinal mukozal geçirgenlikte artış olduğunu bildirmişlerdir [31]. Enfeksiyöz gastroenterit sonrası bazı hastalarda yıllarca sürebilen İBS benzeri semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Post-enfeksiyöz İBS’li hastaların İBS olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, laktuloz ve mannitolun idrarla atılmasıyla ölçülen intestinal geçirgenlikte artış olduğu izlenmiştir [32]. Post-enfeksiyöz olmayan İBS’li hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastaların, anormal derecede intestinal bariyer disfonksiyonuna sahip olduğu izlenmiş ve bu artışın anksiyete ve depresyonla anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir [33, 34]. Post-enfeksiyöz İBS’nin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, akut gastroenterit sırasında artan intestinal mukozal geçirgenlik mukozal inflamasyona neden olmaktadır. Oluşan inflamasyon ve intestinal mikrobiyotada ortaya çıkan değişiklikler intestinal bariyer disfonksiyonuna yol açmaktadır [35].

İBS tanılı hastaların konfokal lazer endomikroskopi ile terminal ileum incelemesinde, rutin kolonoskopi sırasında incelenen bireylere göre ‘epitelyal gap’lerde artış izlenmiştir [36]. İBS hastalarında zonula ocludens-1, claudin-1 ve adezyon molekülleri gibi sıkı bağlantı proteinlerinde değişiklik ve mast hücrelerinden salınan triptaza bağlı sıkı birleşme proteinlerinin yapımının azalmasına yol açtığı bildirilmiştir [37-40]. Gıda intoleransı şüphesi olan İBS’li hastaların incelendiği bir çalışmada, gıda antijenlerine maruz kaldıktan 5 dakika sonra yapılan konfokal lazer endomikroskopisinde; intraepitelyal lenfositlerde artış saptanmış, epitelyal gapler oluşmuş ve intervillöz boşlukların genişlediği izlenmiştir. Bu durum İBS tanılı hastalarda intestinal bariyer disfonksiyonunu destekleyici niteliktedir [41].

2.3.4. İntestinal Bakteriyel Aşırı Çoğalma

İnce bağırsakta fermentasyon yapan bakterilerin kolonizasyonu, intestinal bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olmakta ve İBS’nin patofizyolojik mekanizmalarından birisini oluşturmaktadır [42]. ABD’de laktuloz nefes testi kullanarak yapılan bir çalışmada İBS tanılı hastaların %80’inden fazlasında ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma olduğu gösterilmiştir [43]. Ancak başka araştırmacılar, aynı yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşamamışlardır [44]. Başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyaslı İBS’li hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma saptanamamıştır. Ancak İBS’li hastalarda bakteri miktarında önemli bir artış olduğu gözlenmiştir [45]. Araştırmacılar daha sonra İBS hastalarını absorbe olmayan antibiyotik rifaksimim ile tedavi etmiş ve hastaların hem genel semptomlarında hem de şişkinliklerinde azalma saptamışlardır [46].

Diyare baskın tipte 1200 İBS'li hastanın dâhil edildiği bir çalışmada rifaksimin sonrası İBS semptomlarında ve şişkinlikte plaseboya göre yüksek oranda yarar sağlanmıştır. Veriler mikrobiyotanın semptom oluşumunda rol oynayacağını gösterse de çalışmadaki düşük yanıt oranı birçok faktörün dahil olduğunu ve rifaksiminin çoğu hastadaki önemli organizmaları yok edemediğini göstermektedir [47].

İBS ile intestinal bakteriyel aşırı çoğalma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda tutarsızlıklar bulunmaktadır.

2.3.5. İntestinal Florada Değişiklikler ve Mikrobiyota

Fekal mikrobiyota İBS hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermekle birlikte, İBS'nin ağırlıklı semptomuna göre de değişiklik arz etmektedir [48]. İntestinal mikrobiyota beyin-bağırsak iletişimini etkilemekte, beyin biyokimyasını ve davranışını değiştirebilmektedir. İBS'li kişilerde gelişen disbiyozun anormal intestinal fermentasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Konstipasyon baskın 14 İBS'li hasta ve 12 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun vaka-kontrol çalışmasında, dışkı mikrobiyota analizinde, İBS hastalarında laktat üreten, laktat metabolize eden ve hidrojen tüketen bakteri sayısı anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İn vitro yapılan değerlendirmelerde İBS hastalarının mikrobiyotalarının, sağlıklı kontrollerden daha fazla sülfür ve hidrojen; daha az bütirat ürettiği gösterilmiştir [49]. Roma III kriterlerine göre alınan 114 İBS'li hasta ve 114 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada intraluminal pH ve dışkıda kısa zincirli yağ asit miktarı değerlendirilmiş, kolonik pH İBS'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu durum kolondaki yüksek orandaki fermentasyon ve dışkı değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir. Sadece konstipasyon baskın İBS'de dışkıda kısa zincirli yağ asitleri düşük saptanmıştır [50]. Disbiyozun aşırı metan üretimine yol açabileceği, bu durumun da kolonik geçişi yavaşlatacağı ve İBS'deki kabızlığa katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [51]. İntestinal mikrobiyotadaki değişikliklerin İBS'ye katkısının ne kadar olduğu hala tartışma konusudur.

2.3.6. Düşük Dereceli Mukozal İnflamasyon ve İmmun Aktivasyon

İrritabl bağırsak hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, İBS'li bazı kişilerde düşük dereceli mukozal inflamasyonun tanımlanabileceği gösterilmiştir [52]. Birçok hastada hiçbir neden bulunamamasına rağmen, önceki veya daha önce tanınmamış bir enfeksiyonun, bu mukozal inflamasyonun nedeni ve bu duruma katkı sağlayan bir etmen olabileceği düşünülmüştür [53]. Bu durum birçok çalışmayla desteklenmiş olup; akut enterit öyküsü olan İBS'li hastalarda

olmayanlara göre daha fazla semptom izlenmektedir [54-56]. İBS'li bireylerde pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının arttığı ve gastrointestinal sistemde enterik sinirlere yakın daha fazla mast hücresi olduğu gösterilmiştir [57, 58].

İBS'li hastalarda mukozadaki histolojik değişikliklerin yanı sıra; immun sistemin aktivasyonu ve kolonik mukozada sitokinlerin artışı meydana gelmektedir [59]. Diyare baskın tip İBS'de pro-inflamatuvar sitokinler periferik kanda artmış olarak bulunmaktadır [60]. Bu sitokinler, anksiyete ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur [60, 61]. Diğer çalışmalarda İBS'li hastaların kanlarından izole edilen B lenfositlerin aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir [62]. Diyare baskın tip İBS hastalarında B hücre proliferasyonu, aktivasyonu ve immunglobulin artışı saptanmıştır. Humoral aktivasyonun biyolojik belirteçlerinin bağırsak hareketleri, dışkı formu ve depresyonla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır [63].

Bu bulguların rastgele birliktelikler mi olduğu yoksa gerçek patofizyolojik mekanizmalara bağlı mı gerçekleştiği tam olarak netlik kazanmamıştır. İshal baskın İBS tanılı hastaların kanlarından yapılan analizlerde interlökin-1, interlökin-6, interlökin-10 ve TNF- α miktarının arttığı gözlenmiştir. Bu sitokinlerin artışının ağrı sıklığı ve ciddiyetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [64]. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerden alınan periferik kan hücrelerinde daha yüksek saptanan β -endorfin konsantrasyonlarının İBS'li hastalarda daha düşük olduğu buna bağlı olarak kolorektal duyuşal afferent sinir uçları üzerindeki inhibitör etkinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu immun fonksiyondaki değişikliğin, İBS'de görülen visseral aşırı duyarlılığa neden olabileceğini düşünülmektedir [65]. İmmun sistemdeki değişikliğin nedeni hala belirsizliğini korumakla birlikte, gastrointestinal bariyer disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.3.7. Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

Genetik faktörlerin uygun çevresel koşullarda hastalığın ortaya çıkmasında ve şiddetin düzeyinde önemli olduğu düşünülmektedir. İBS'de genetik geçişin gösterilmesinde ikiz çalışmaları etkili olmuştur. İkiz çalışmalarında monozigotik olanlarda dizigotik olanlara göre İBS daha yüksek oranda saptanmış olup bu durum genetik faktörlerin İBS'de rol oynadığını göstermiştir [66, 67].

Uzun QT sendromu ilişkili SCN5A kodlu voltaj kapılı sodyum kanalının tip V (alfa alt ünite) mutasyonunun daha önce karın ağrısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [68]. Bu kanal gastrointestinal sistemde Cajal hücrelerinde ve dairesel düz kas hücrelerinde bulunur. Karın

ağrısı olduğu bildirilen İBS'li 49 hastayı değerlendiren pilot bir çalışmada SCN5A'da mismatch mutasyon gösterilmiş, hatta bir hastada mutasyon sonucu kanalda işlev kaybı tespit edilmiştir. 1500 kişilik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda kanalda herhangi bir mutasyon saptanmamıştır [69]. SCN5A mutasyonu olanlarda ağırlıklı olarak konstipasyon tip İBS gelişmektedir. Bu mutasyon İBS ile ilişkili olan ilk mutasyondur. Nadiren de olsa genlerin İBS semptomlarını doğrudan indükleyeceğine dair kanıtlar sağlamaktadır.

Tek nükleotid polimorfizm (SNP'lerin) ekspresyonlarının akut enterit ile değiştirildiği bilinen genlerdeki rolü değerlendirildiğinde; tümör nekroz faktör süper ailesi 15 (TNFSF15) içindeki SNP'lerin ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α) hem ishal hem de infeksiyöz İBS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [70]. Önceki çalışmalarla çelişmekle birlikte TNFSF15'in konstipasyon baskın İBS'de önemli rol oyandığı düşünülmektedir [71].

Kronik stres, kortikotropin salgılayan hormon ve katekolaminerjik sinyal yoluyla bağırsağın duysal ve motor fonksiyonlarını değiştirebilir. 111 İBS'li hasta ve 144 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada SNP'lerin kortikotropin salgılayan hormonla ilişkili genleri kodlayan genlerdeki rolü incelenmiştir. Kortikotropin salgılayan hormonun SNP genotiplerini rs28364015 ve rs6472258'i ve kortikotropin salgılayan hormon bağlanma proteininde rs10474485A'yı doğrudan sekanslama ve gerçek zamanlı PCR'ı ile katılımcıların duysal durumunu değerlendiren sorularla ölçümler yapılmıştır. Bu SNP'lerde İBS'li kişilerde ve kontrol grubunda genetik çeşitlilik kaydedilmemiştir. Tek pozitif bulgu olarak rs10474485A aleli olmayan diyare baskın İBS'li hastaların, bu aleli olanlara göre daha yüksek duysal uyarılma seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır. Bu durum kortikotropin salgılayan hormondaki polimorfizmlerin, hastaların duysal strese bağlı semptomlarının şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [72].

2.3.8. Beyin-İntestinal Sistem Etkileşimi

Gastrointestinal sistem, depresyon ve anksiyete ile ilgili olmayan İBS semptomları; ayaktan ve toplum örneklerinde sadece sağlık akımı davranışı ile açıklanamamaktadır [73, 74]. Bu tür gözlemler beyin-bağırsak fonksiyonunun primer bozukluğu, hatta somatizasyonu olarak değerlendirilmesine neden olmuş ve bağırsak semptomları, yorgunluk ve diğer belirtilerle ilişkilendirilmiştir [75, 76]. Farklı ülkelerde yapılan prospektif çalışmalarda; hastaların yaklaşık yarısında önce gastrointestinal sistem semptomlarının, daha sonra duygudurum değişikliklerinin ortaya çıktığı izlenmiştir. Bu durum bağırsak rahatsızlıklarının altta yatan itici güç olabileceğini düşündürmektedir [77-79]. İBS ve psikiyatrik hastalık birlikteliğini inceleyen

Çalışmalarda; duygudurum bozukluğu olan hastaların %40'ının, kaygı bozukluğu olan hastalarında %23'ünün bu tanıları İBS tanısından sonra aldığı ortaya koyulmuştur [80]. İntestinal inflamasyon, sitokin cevabı ve bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler İBS ve beyin etkileşimini göstermektedir [60, 81]. Bu bulgular doğrultusunda gastrointestinal disfonksiyonun tersine çevrilmesiyle ruh halinde ve bağırsak fonksiyonlarında iyileşme ve hatta tersine çevirme potansiyeli olduğu öne sürölmektedir.

2.3.9. Safra Asit Metabolizmasının Etkileri

Safra asitleri karaciğerde üretilip, terminal ileumdan emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Diyare baskın İBS'li hastalarda 23-seleno-25-homotaurokolik asitin geri emilimine değerlendiren bir çalışmada %20 oranında idiyopatik safra asidine bağlı diyare olabileceğine dair bulgular saptanmıştır [82, 83]. Safra asit sekestranı olan kolestipol kullanan hastalarda İBS semptomlarında düzelme izlenmiştir [82]. Safra asidine bağlı diyarenin İBS'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğuna dair belirsizlikler mevcuttur.

İBS'li hastalarla ve sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada diyare baskın İBS hastalarında fekal safra asidi oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek, konstipasyon baskın İBS hastalarında ise daha düşük saptanmıştır [84]. Fekal safra asidi konsantrasyonu dışkı şekli ve sayısı ile yakından ilişkilidir. Diyare baskın İBS'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ve konstipasyon baskın İBS'li hastalara göre dışkıdaki 7-alfa-hidroksi-4-kolestan-3-one safra asidi daha yüksek saptanmıştır [85]. Diyare baskın İBS'li 14 hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; dışkıdaki safra asit artışının bağırsaktaki Escherichia coli artışı, Leptum ve Bifidiobacteria türlerinde belirgin azalma ile giden bir disbiyozu neden olduğu gösterilmiştir [86].

2.3.10. Diğer Mekanizmalar

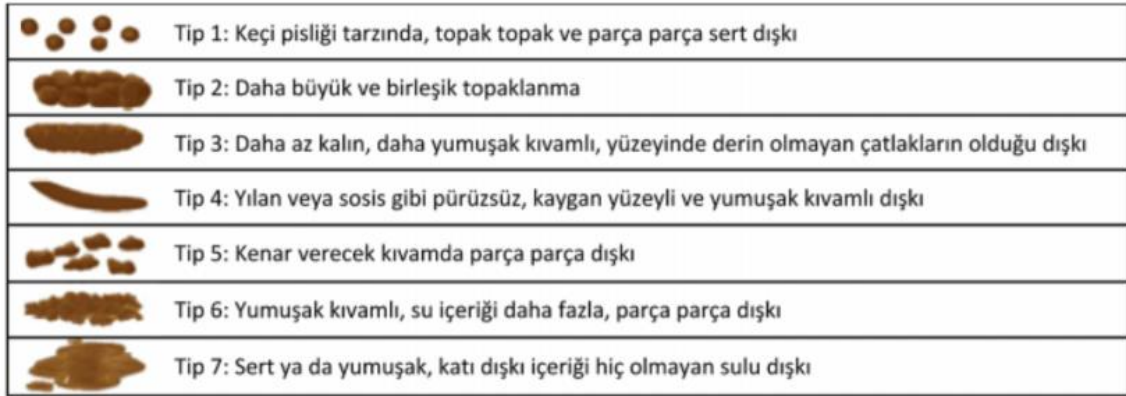
Bazı İBS hastalarının ince ve kalın bağırsak mukozalarında lenfosit infiltrasyonunun olduğu düşük seviye inflamasyon izlenmiştir. Bu inflamasyonun enterik sinir sistemi ve düz kas işlevleri üzerinde yaptığı değişiklikler kalıcı motilite bozukluklarına neden olabilmektedir [87]. Rektum kanseri olduğu söylenen hastaların bağırsak motilitesinde ciddi artış izlenirken, bunun şaka olduğu söylendiğinde bağırsak hareketlerinin normale döndüğü görölmektedir. Çocukluk ağında maruz kalınan cinsel ve fiziksel taciz, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemler ile kronik stres İBS için risk faktörleri arasında yer almaktadır [88].

2.4.İrritabl Bağırsak Hastalığı Klinik Bulguları

İrritabl bağırsak sendromunda temel semptomlar olarak karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi, ishal, kabızlık ve şişkinlik sıralanabilir. Bu belirtiler hastalarda farklı karışımlarda ve farklı şiddetlerde ortaya çıkabilse de aynı hastada genellikle benzer şekilde semptomlar olmaktadır. Semptomlar genellikle intermittan olup, haftalarca semptomsuz seyrettiği dönemler de olabilmektedir [3]. Bazı kişilerde konstipasyon ve diyare dönemleri birbirini izler [89]. Hastalar en çok karın ağrısından şikâyet ederken, sırasıyla en çok rahatsızlık veren belirtiler acil dışkılama hissi, şişkinlik ve dışkılama sayısının fazlalığıdır [90]. İBS hastalarında karın ağrısı, genellikle kramp tarzında, değişken şiddette, alt kadranda lokalize olup gece uykudan uyandırmamaktadır. Karın ağrısına iştahsızlık veya kilo kaybı eşlik etmez ve ilerleyici karakterde değildir. Karın ağrısı; künt bir ağrı şeklinde veya kramplar şeklinde oluşabilir. Ağrılar dalgalar halinde gidip gelebilir. Genellikle yemeklerden sonra çok yoğun hissedilir. Gaz çıkarma veya tuvalet ihtiyacını giderme ile rahatlama hissedilir. İBS hastalarında sık görülen diğer bir belirti ise bağırsak alışkanlığı değişikliğidir. Dışkı küçük, katı ve mukusla kaplanmış olabilir. Bağırsak duvarındaki mukus üreten bezler ağır hareket eden, saatlerce bağırsak içinde kalan küçük, katı dışkı parçacıklarıyla uzun süreli temasa bağlı olarak aşırı uyarılır ve bu nedenle çok miktarda mukus salgırlar. Şişkinlik İBS hastalarında sıklıkla eşlik eden bir bulgudur. Bu hastalar normal kişilere göre daha fazla gaz üretmeseler de gaz bağırsaktan çıkamadığı için rahatsızlık yaratır. Genellikle yemekten hemen sonra başlar. Gün boyunca bağırsaktan gürültülü sesler gelmesi, karın bölgesinde sıkışıklık ve giysilerin rahatsız etmesi gibi durumlar ile devam eder [91]. İBS’de üst gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar da bulunabilmektedir. Geğirme, bulantı, kusma ve midede yanma hissi hastalığa sıklıkla eşlik etmektedir. İBS, %57 fonksiyonel dispepsi ile %57 oranında, gastroözofajeal reflü hastalığı ile %40 oranında, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile de %30-35 oranında birliktelik göstermektedir [18, 92]. İBS hastalarında, intestinal sistem haricinde diğer sistemlerle ilgili de bulgular bulunabilmektedir. İBS hastalarının yaklaşık yarısında üriner sistem ile ilgili olarak pollaküri, acil idrar yapma, gece idrara kalkma ve tam boşalamama hissi bulunmaktadır. Jinekolojik yakınmalardan dismenore ve disparoni İBS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [93]. Fibromiyalji olan hastaların %42’sinde İBS saptanırken, İBS’li hastaların ise yaklaşık 2/3’ünde fibromiyalji tespit edilmiştir. Bunların dışında anksiyete, depresyon belirtileri, uyku bozukluğu, boğazda sıkılma veya nefes alamama hissi ve göğüs ağrısı gibi psikolojik yakınmalar da bulunabilir [91, 92].

2.5.İrritabl Bağırsak Hastalığında Alt Tipler

İBS tanısı Roma IV kriterlerine göre konulduktan sonra, alt tipler dışkı kıvamına göre belirlenmektedir. Dışkı kıvamını değerlendirmek için Bristol dışkı formu skalası kullanılmaktadır (Şekil 1). Konstipasyon dominant İBS’de (İBS-C) dışkılamaların %25’inden fazlasında sert dışkılama (tip 1-2) , %25’inden azında ise sulu dışkılama (tip 6-7) bulunmaktadır. İshal dominant İBS (İBS-D)’de sulu dışkılama (tip 6-7) dışkılamaların %25’inden fazlasında, sert dışkılama %25’inden azında bulunmaktadır. Hem sert, hem sulu dışkılamaların her ikisi de dışkılamaların %25’inden fazlasında varsa mikst tip İBS (İBS-M) olarak sınıflandırılmaktadır. Her iki tip dışkılama, dışkılamaların %25’inden azında varsa spesifik olmayan İBS (İBS-U) olarak adlandırılmaktadır. Bir yıl içerisinde ishal ve kabızlık dominant tipler arasında yaklaşık olarak %75 oranında değişimler olan tipi değişken İBS (İBS-A) olarak tanımlanmaktadır [6] . İBS görülme yüzdeleri tiplerine göre değerlendirildiğinde ishal dominant tip %23, konstipasyon dominant tip %22, mikst tip %24 oranında görülürken, spesifik olmayan tipin görülme oranı %31’dir [8].



Şekil 1: Bristol Dışkı Skalası

2.6.İrritabl Bağırsak Hastalığında Tanı

İrritabl bağırsak hastalığı tanısı konulan hastalarda alarm bulguların varlığı söz konusuysa endikasyona uygun olarak ileri tetkikler yapılır. Çölyak hastalığı tanısı için serolojinin yanı sıra duodenum biyopsisinin de yapılması gerekebilir. İlaç bağımlıları ve korunmasız cinsel ilişkiye girenlerde insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun atlanmaması önem arz etmektedir. Antibiyotik kullanım öyküsü varlığında Clostridium difficile enfeksiyonu araştırılmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, mikroskopik kolit ve kolorektal kanseri dışlamak için kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi veya baryumlu ince bağırsak

tetkiki yapılması gerekmektedir. Proton pompa inhibitörü kullanımına veya pernisiyöz anemiye bağlı aklorhidrisi olan veya kör-loop, divertikül, striktür gibi anatomik değişiklikleri olanlarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmadan şüphelenilmelidir. Kalsiyum düşüklüğü malabsorbsiyonu, anemi kanser veya büyük kolonik polipleri, anormal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)/C-reaktif protein (CRP) Crohn hastalığını, gayta tetkikleri enfeksiyöz gastroenteriti yakalamamıza yardımcı olabilir [6]. Gaitada parazit, bakteri ve parazit yumurtası bakılması gelişmekte olan ülkelerde yaşayan diyare predominant İBS'li hastalarda endike olabilmektedir [94].

2.7.İrritabl Bağırsak Hastalığı Tedavisi

Hekime başvuran İBS hastalarında; psikolojik rahatsızlığı olanlar veya psikolojik stres altında olanlar, orta-ağır şiddette karın ağrısı veya ishali olanlar, kanser korkusu olanlar ve kadınlar daha yüksek orandadır [92]. Hastalığının kronik ve iyi seyirli olduğu ve kansere neden olmayacağı konusunda hastanın bilgilendirilmesi ve hastanın kaygılarının giderilerek güven sağlanması tedavi hedeflerine ulaşılabilmesi açısından gereklidir. İBS'de tedavinin sadece şikâyetlere yönelik olduğu vurgulanmalıdır. Bu sayede hedefler daha gerçekçi konularak, hastanın beklentilerinin belirli bir düzeyde tutulması sağlanmış olur [95]. İBS'nin kesin tedavisi günümüzde henüz bulunamamıştır. Hastaların %70'i hafif şiddetli hastalığa sahiptir olup bu hastalarda öncelikle hayat tarzının ve diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi önerilmektedir. Semptomları şiddetlendiren faktörlerin tespiti ve bunlara yönelik önlemlerin alınması önemlidir. Orta şiddette hastalıkta (%20) ise semptomların kontrolü için farmakolojik ve/veya psikolojik tedavilere gereksinim duyulmaktadır. İBS'nin medikal tedavisi ağırlıklı olarak baskın semptoma yönelik olmalıdır. Ağır ve dirençli olgularda (%5) ise yaklaşım multidisiplinerdir. Gerekli durumlarda ağrı tedavi merkezlerine yönlendirilmesi semptom kontrolü açısından yarar sağlayabilmektedir [96]. Hasta güveni ve tedavi uyumu açısından tedavi altına alınan hastaların mutlaka takibe alınması ve belirli aralıklarla kontrole çağırılması önem taşımaktadır.

Visseral hipersensitivite, İBS'de karın ağrısının en önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle karın ağrısında tedavinin temelini antispazmodik ilaçlar oluşturmaktadır. Bunlar İBS tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu olup, etkilerini intestinal düz kas kontraktilesini azaltarak gösterirler. Anksiyöz yapıdaki hastalarda antispazmotik + anksiyolitik kombinasyonları faydalı olabilmektedir [18, 96]. Ağrıya yönelik kullanılan başka bir ilaç grubu ise antidepresanlardır. Trisiklik antidepresanlar (TCA) ve selektif serotonin gerilim

inhibitörleri (SSRI) ağrı algısını değiştirerek etki gösterirler. Düşük doz amitriptilin en sık kullanılan TCA'dır. 5-HT4 agonisti olan tegaserod da sınırlı sayıda dirençli kadın hastada kullanılabilir [96].

Şişkinlik için daha çok antifatulan etkisi olan antispazmodik ajanlar tercih edilmektedir. Simetikon bu grupta en sık kullanılan ajandır [96]. Şişkinlik için antibiyotik (Rifaksimmin) ve probiyotik (Bifidobacterium infantis ve VSL #3) kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Muhtemel mekanizması, gaz üreten bakterilerin supresyonu, kolonik floranın dengelenmesi veya intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın azaltılması olabilir [96, 97]. Antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile ilgili veri bulunmamakla birlikte, 2 haftadan fazla kullanımı önerilmemektedir [18]. İBS'de şişkinliğe sıklıkla kabızlık eşlik etmektedir. Laktuloz gibi emilmeyen disakkaritler ile lifli gıdalar gaz oluşumunu arttıracığı için gereklilik dışında rutin kullanımı önerilmemektedir [98].

İshal baskın İBS'li hastalarda antidiyaretik ajanlar genel olarak etkilidir. En sık kullanılan ajan loperamid bir μ -opioid reseptör agonisti olup, kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Bu özelliği ile başka bir opioid agonisti olan difenoksilata tercih edilir. Bu ajanlar kabızlık ve enfeksiyöz ishallerde toksik megakolona neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır [96]. İshal ağırlıklı İBS'de kolestiramin de faydalı olabilir, ancak kullanımı ile ilgili net bir kanıt bulunmamaktadır [92]. TCA'lar yan etki olarak kabızlık yapabilmektedir. İshali olan hastalarda etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Yan etkilerinden dolayı düşük dozda titre edilerek verilebilir [96]. Rifaksimmin'nin kabızlık dışı İBS hastalarında etkinliği gösterilmiş olup ishal ağırlıklı İBS'de antidiyaretik ajanlardan sonraki sırada kullanılabilir [96]. HT3 antagonisti alosetron ise visseral afferent aktiviteyi değiştirerek motilite ve sekresyon üzerine etki gösterir. İskemik kolit riski nedeniyle piyasadan geri çekilen ilacın, refrakter ishali olan ağır İBS'li kadınlarda sınırlı endikasyon ile kullanımına izin verilmiştir [96].

Kabızlık baskın hafif-orta şiddette İBS hastalarında öncelikli olarak diyet ve hayat tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Lifli gıda alımının ve sıvı tüketiminin artırılması faydalı olabilir [18]. Psyllium başta olmak üzere kitle oluşturan laksatifler bu tip hastalarda şikâyetleri azaltabilmektedir. Stimulan ve osmotik laksatifler konstipasyon dominant İBS'de kullanılabilir. Bütün laksatifler gaytayı yumuşatıp gayta geçişini hızlandırırken, gaz oluşumunu da artırdığından şişkinlik şikâyetlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçların ihtiyaç halinde kullanılması önerilmektedir [96, 98, 99]. 5-HT4 agonisti, tegaserod kabızlık şikâyeti olan İBS'li kadınlarda oldukça etkili olmasına rağmen kardiyovasküler riskleri nedeniyle

piyasadan geri çekilmiş olup sadece acil durumlar için endikasyonu bulunmaktadır [96]. Diğer bir 5-HT₄ agonisti prukaloprid bu tip hastalarda kullanılmaktadır. Kullanımda olan diğer ajanlar, klor kanal aktivasyonu ile sekresyonu ve gayta kıvamını arttıran lubiproston; guanilat siklaz 2c'yi aktive ederek kolonik duysal nöronların aktivasyonunu ve ağrıyı azaltan, motor nöronları aktivasyonu yapan ve kolonda düz kas kontraksiyonunu arttıran linaklotid'dir. Bunlara ek olarak SSRI'larda ishal yapıcı yan etkileri mevcut olduğundan konstipasyon dominant İBS'de tercih edilebilir [96].

İBS'nin medikal tedavisinde antispazmodikler, laksatif, anti-diyare ilaçları, antidepresanlar, serotonin agonistleri/antagonisteri kullanılmakta veya hipnoterapi uygulanmaktadır. İBS tedavisinde diyet oldukça önemlidir. Son yıllarda İBS'li bireylerin diyetlerinde prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir [100].

Prebiyotikler, ince bağırsak enzimlerince parçalanmaya dirençli doğal karbonhidratlardır ve Laktobasillus, Bifidobakteri gibi belirli probiyotik bakterilerin çoğalmasını uyarırlar [101]. Prebiyotiklerin kolon mikroflorası, immun fonksiyonlar, mineral biyoyararlanımı ve lipid metabolizması üzerine yararlı etkilerinin yanı sıra karsinogenezi önleyici etkileri de bulunmaktadır. Oligosakkaritler, hücre yüzey reseptör analogu gibi hareket ederek patojen mikroorganizmaları kendisine bağlayıp dışkı ile atılmasını sağlamaktadır [102]. Prebiyotiklerin en önemli özelliklerinden bazıları sindirime dirençli olmaları, fermente edilebilir olmaları ve yararlı bakterilerin büyümesini veya aktivitesini uyarmalarıdır. Fakat bu durum prebiyotiklerin bir kısmı için geçerlidir. Normal diyetle birçok prebiyotik bulunmakta olup hindiba kökü, yer elması, sarımsak ve kurubaklagiller prebiyotik açısından zengin besinlerdir [103].

2.7.1. İrritabl Bağırsak Hastalığı-Probiyotik

Probiyotikler, konak canlının bağırsak florasındaki dengeyi sağlayarak, konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Canlı mikroorganizma olan probiyotikler konak için koruyucu özellik taşımaktadır [101].

Bazı bakterilerin probiyotik olarak önemli rol oynadığının keşfi 20. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. En önemli probiyotik mikroorganizmalar Lactobacillus ve Bifidobacterium türleridir. Probiyotiğin etkinliği, probiyotiğin türü, hazırlanma şekli, dozu ve uygulama yoluna bağlı olarak değişmektedir [104]. Günümüzde kullanılan probiyotiklerin çoğu Lactobacillus ve Bifidobacterium içermektedir. Propionibacterium, Enterococcus ve Escherichia türlerini içeren probiyotikler de bulunmaktadır [105].

Probiyotik preperatlarında en fazla kullanılan bakteri türleri **tablo-1**'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Probiyotik preperatlarındaki bakteri türleri

Lactobacillus spp.	Bifidobacterium spp.	Enterococcus spp.	Streptococcus spp.
L. acidophilus	B. bifidum	E.faecalis	S. cremoris
L. casei	B. adolescentis	E.faecium	S. salivarius
L. delbrueckii ssp. (bulgaricus)	B. animalis		S. diacetylactis
L. cellobiosus	B. infantis		S. intermedius
L. curvatus	B. thermophilum		
L. fermentum	B. longum		
L. lactis			
L. plantarum			
L. reuteri			
L. brevis			

Probiyotikler etkilerini gastrointestinal sistemde göstermekte olup luminal, mukozal ve submukozal etkiler olarak sınıflandırılabilir. Luminal etki intestinal sistem mikrobiyotasını dengeleyici özelliktedir [106]. Probiyotikler, patojen özellikte ve fırsatçı bakterilerin yerine yararlı gastrointestinal bakterilerin artmasını sağlar [106, 107]. Probiyotikler, bağırsak duvarına yapışıp, patojenlerin burada kolonize olmasını engeller [106, 108]. Mukozal etkilerini ise, müküs üreten bakteriler sayesinde oluşan mukus tabakasının antibakteriyel bir kalkan görevi görmesi üzerinden gerçekleştirirler [109]. Bazı probiyotikler ve birkaç *Lactobacillus* suşu, antimikrobiyal peptid üretimini artırır ve doğal savunma mekanizmalarını güçlendirir [110, 111]. Probiyotikler, epiteller arası direnci ve mukus üretimini artırarak bağırsak epitelinin korunmasında rol oynamaktadır [112]. Probiyotikler submukozal etkilerini ise immün sistem üzerinden göstermektedir. Bağırsakta immünolijik bariyer fonksiyonlarını artırarak ve intestinal inflamatuvar cevabı azaltarak etki ederler. Ayrıca antioksidan etkileri de mevcuttur. Bunların haricinde bağırsak mikroflorasının değişiminde de doğrudan etkilidirler [113, 114].

Probiyotiklerin, antibiyotik ilişkili ishal ve turist ishali sıklığını azaltıcı etkisi de bulunmaktadır. Ayrıca ishal ataklarının sayısını da azalttıkları görülmüştür [105, 115-117]. Akut diyarenin önlenmesinde farklı probiyotiklerin etkisini inceleyen randomize plasebo kontrollü çalışmalarda probiyotikler akut diyareyi %32, antibiyotik ilişkili diyareyi de %52 oranında azaltmışlardır [118].

Probiyotikler; immün sistemi güçlendirerek soğuk algınlığı gibi hastalıkların sıklığını ve süresini azaltırlar [116, 119]. Lokal ve total IgA üretimini artırır, T hücresi yanıtını azaltır,

fagositik etkinliği ve bağışıklık hücrelerinin apoptozunu artırır ve sitokin profillerini değiştirirler [120]. Probiyotik kullanımı kabızlığın giderilmesini ve laktoz intoleransının azalmasını sağlamaktadır [116, 121]. Aynı zamanda alerjik rinit gibi olayların probiyotik alımı sonrası azaldığı gösterilmiştir [105, 115, 122].

Yirmi adet farklı, randomize, kontrollü, çift kör çalışmadan oluşan bir meta-analizde probiyotik kullanımının irritabl barsak sendromu semptomlarında plaseboya kıyasla iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [123].

Probiyotikler düzenli olarak kullanılmalıdır; çünkü intestinal sistemde kalıcı olarak kolonize olmazlar [107, 116, 124]. Her probiyotik suşu kendine özgüdür. Bir suş için yapılan çalışmalar diğerlerini kapsamaz. Ayrıca bireyler arasındaki yanıtlarda farklılıklar da olabilmektedir [107].

Yaşar ve Kurdaş tarafından yapılan bir araştırmada probiyotiklerin ve prebiyotiklerin kombine halde (sinbiyotikler) kullanılmalarıyla sinerjik etki oluştuğu ve anormal intestinal floradan kaynaklanan hastalıklarda etkili olduğu görülmüştür [120].

2.7.2. İrritabl Bağırsak Hastalığı-Diyet

İBS ile besin tüketimi arasındaki ilişki son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok kez gösterilmiştir. İBS semptomlarını azaltmak amacıyla önerilen çeşitli diyet düzenlemeleri bulunmaktadır. Yüksek lifli diyetlerin bağırsak fonksiyonlarını geliştirmede en mantıklı yaklaşım olduğu düşünülse de, klinik çalışmalar verilen diyet lifinin miktarına ve türüne bağlı çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır [125, 126]. İBS tedavisinde yaygın olarak eliminasyon diyetleri kullanılmaktadır. Bu diyetlerde kişiye özel olarak kişinin duyarlılık gösterdiği besinler diyetten çıkartılır. Düşük FODMAP içerikli diyetin İBS semptomlarının iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğunu gösteren birçok son dönem çalışmalar mevcuttur [127-129]. Düşük FODMAP içerikli diyet, fermente oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polyoollerin diyetle azaltılması prensibine dayanmaktadır. FODMAP (**F**ermente olan **O**ligo-**D**i-**M**onosakkaritler ve **P**oliyooller) ifadesi bütün kısa zincirli karbonhidratları içermektedir. Bu maddelerin zayıf düzeyde emilime uğrayıp bağırsakta hızla fermente olduğu bilindiğinden semptomları artırdığı düşünölmektedir [130]. Bu bilgiler eşliğinde diyetin temelini, yavaş absorbe edilen karbonhidratların diyetten çıkartılması oluşturmaktadır [131]. Bu karbonhidratlar; monosakkarid yapıda olanlar: glikoz, frukoz, galaktoz, ksiloz, arabinoz; disakkaridler: sukroz, laktoz, maltoz, izomaltoz, trehaloz; poliyol: sorbitol, mannitol, isomalt,

laktitol, mannitol; oligosakkaridler ise: maltodekstrin, rafine şekerler, frukto-oligosakkarid, soyadır [132].

FODMAP diyetinde yer alan karbonhidratların belli özellikleri vardır. İnce bağırsakta emilimleri yavaştır. Küçük ve ozmotik olarak aktif moleküller olup kalın bağırsakta hızla fermente olurlar. Fermente edilen karbonhidratlar lümendeki su içeriğini artırır. İntestinal lümen sıvı, katı ve gaza bağlı olarak şişebilir. Katı içerik, kalın bağırsağın proksimalinde diyet posası aracılığıyla bakteriyel dokunun genişlemesine veya daralmasına bağlı olarak değişikliğe uğrayabilir. İnce bağırsağın distalindeki sıvı içerik, lümendeki ve kalın bağırsaktaki proksimal ozmotik yükten ve epitelyumun absorpsiyon yeteneğinden etkilenmektedir. Gaz içerik ise özellikle bakteriler tarafından üretilen nitrojeni içermektedir. Diyet bileşenlerinin luminal distansiyona neden olacağı düşünülmektedir. Bu bileşenlerin proksimal ince bağırsaktan absorpsiyonundaki yetersizlik, ozmotik olarak aktif küçük moleküllerin varlığı, bakteriler tarafından hızlı fermente edilen moleküller ve açığa çıkan metan ve hidrojen distansiyonla ilişkilidir. Bunlara ek olarak özellikle sentetik karbonhidrat formları bağırsak motilitesini etkilemektedir [133, 134]. FODMAP karbonhidratları mikrobiyotayı değiştirerek fermente gaz türlerinde farklılıklara neden olabilmektedir [135].

Toplum tarafından tüketilen gıdalar genel olarak az absorbe olan fruktooligosakkaritler (fruktan veya FOS), baklagiller ve bazı sert kabuklu yemişlerde bulunan galaktooligosakkaritler, süt ve ürünlerinde bulunan laktoz; elma, armut, karpuz, mango ve kuşkonmazda bulunan fruktoz, yapay tatlandırıcılarda bulunan şeker alkoller, sert çekirdekli meyvelerde doğal olarak bulunan sorbitol, mantar ve karnabaharda bulunan mannitolden oluşur [133]. Bu karbonhidrat türevlerinin (fruktoz, fruktooligosakkaritler, sorbitol) aşırı miktarda tüketilmesinin İBS semptomlarını tetikleyebileceği gösterilmiştir [136, 137]. FODMAP kısıtlı diyet bunların diyetle sınırlandırılmasını temel almaktadır. FODMAP içeren besin kaynakları **tablo-2'**de gösterilmiştir.

İBS'nin tedavisinde lif alımı önemlidir. Yeterli lif alımı bağırsak sağlığı ve fonksiyonları için önemlidir. Düşük FODMAP içerikli diyet, meyve, sebze, buğday ve çavdar ürünlerini içine alan yüksek posalı besinleri de kısıtlamaktadır. Bu diyetin uygulandığı süre içerisinde hastaların konstipasyon durumu izlenmelidir [138]. FODMAP kısıtlı diyetin hastalarda abdominal semptomları azaltmada da önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir [139]. FODMAP içeren gıdaları günlük hayatta diyetten çıkarmak kolay değildir. Bu nedenle diyet hastaya göre

bireyselleştirilmelidir. Böylelikle hasta uyumu sağlanıp semptomlar daha iyi kontrol altına alınabilecektir.

Tablo-2: FODMAP içeren besin kaynakları

	Fruktoz	Oligosakkarit	Poliyoller	Laktoz
Meyveler	Elma, Armut Şeftali, Hurma Kuru Üzüm Karpuz, Mango Çilek		Elma, Armut Şeftali, Avokado Hindistan Cevizi Kayısı, Erik, Kiraz Karpuz	
Sebzeler		Soğan, Sarımsak Kuşkonmaz Enginar, Brokoli Bezelye, Hindiba Brüksel Lahanası Lahana, Pırasa Bamya, Pancar	Bal kabağı Karnabahar Mantar	
Süt ve Ürünleri				Süt, Dondurma Krema, Çikolata Krem Peynir
Tahıllar ve Baklagiller		Buğday, Çavdar Arpa	Nohut, Mercimek Barbunya Fasulye	
Tatlılar ve Tatlandırıcılar	Reçel, Pekmez Bal, Mısır Şurubu Hazır meyve suları		Sorbitol, Manitol Ksilitol, İzomalt	

Sonuç olarak İBS tedavisi semptomlara yönelik bir tedavidir. Hastanın İBS alt tipinin bilinmesi tedavisinin düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Roma IV konsensüsüne göre İBS tedavisi **tablo-3**'te gösterilmiştir. Basamak tedavisi ve hastanın semptomları göz önüne alınarak bir tedavi planı oluşturulmalıdır.

Tablo-3: Roma IV konsensusuna göre İBS tedavi önerileri

Semptomlar	Tedavi Seçenekleri	Kullanılacak İlaçlar
İshal	Opoid agonistleri	Loperamide
	Diyet	FODMAP kısıtlı diyet-glutensiz
	Safra Asit sekestranları	Kolestiramin, kolestipol, colesevelam
	Probiyotik	
	Antibiyotikler	Rifaksimin (14 gün süreyle)
	5HT3 antagonistleri	Alosetron, ondansetron, alosetron, ramosetron
	Mikst opioid antagonist/agonist	Eluxadoline
Kabızlık	Psyllium	
	Klor Kanal aktivatörleri	Lubiproston
	Guanilat Siklaz C agonistleri	Linaclotid
Karın Ağrısı	Antispasmodikler	Disiklomin, otilonyum, mebeverine
	Trisiklik Antidepresanlar	Desipramin, amitriptilin
	SSRI	Paroksetin, sertraline, sitalopram
Gaz/Şişkinlik		FODMAP kısıtlı diyet, probiyotik, rifaksimin

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düşük FODMAP diyet ve probiyotik İBS hastalarının tedavisinde yer alan yeni tedavi seçeneklerindedir. İBS hastalarında düşük FODMAP diyet ve probiyotik kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar olmasına rağmen FODMAP+probiyotik kullanımı ile ilgili literatür incelemesinde bir tane çalışma vardır. Bizim çalışmamız, bu alanda yapılan çalışmaların ilklerinden olma özelliğine sahiptir.

3.1.Hasta Seçimi

Hastalar Gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran hastalar arasından seçildi. Seçilen hasta popülasyonu yeni tanı İBS ve/veya önceden İBS tanısı koyulmuş 100 hastadan oluşmaktaydı. Her iki tedavi grubu için İBSS skor ve VAS skor ortalamalarının karşılaştırılmasında orta etki büyüklüğü 0.5 alınarak, % 80 güç ve %95 güven aralığında her bir grup için 50 hasta alınmasına karar verildi. 18-65 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar İBS alt tiplerine göre İBS-D (diyare baskın tip), İBS-C (konstipasyon baskın tip) ve

İBS-M (mikst tip) olarak sınıflandırıldı. Hastalardan çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formuyla onam alındı.

Hastalar rastgele FODMAP kısıtlı diyet + probiyotik ve FODMAP kısıtlı diyet + plasebo koluna ayrıldı. Randomizasyon yazı-tura yöntemiyle gerçekleştirildi, hastaya verilen tedavinin ne olduğu konusunda hasta da araştırmacı da kör olarak çalışma dizayn edildi.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Çölyak hastalığı, geçirilmiş bağırsak operasyonu, DM tanısı olan ve probiyotikler gibi takviye edici gıda ürünlerini halen kullanmakta olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca ateş, anemi, kilo kaybı gibi alarm semptomu olanlar ve ailede kolon kanseri öyküsü olanlar da çalışmaya alınmadı. Özellikle vücut kitle indeksi 18 ve altında olan hastalar da diyet çalışması için uygun olmayacağından çalışma dışı bırakıldı.

3.2.Hasta Özellikleri

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek) kaydedildi. Kronik hastalık özgeçmişleri (hipertansiyon (HT) , serebrovasküler olay (SVO), hipotiroidi, koroner arter hastalık (KAH), osteoporoz, astım, depresyon, üriner inkontinans, nöromusküler hastalıklar, ciddi osteoartrit), kullandıkları ilaçlar, geçirmiş oldukları operasyonlar (tiroidektomi, tonsillektomi, appendektomi) detaylı olarak sorgulandı.

3.3.İrritabl Bağırsak Sendromu Tanısı

İBS tanısı Roma IV kriterlerine göre konulmaktadır. Roma kriterleri İBS ile ilgili çalışmalarda tanı amaçlı en sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış kriterlerdir. 2016 yılında Roma kriterleri güncellenmiş ve ROMA IV kriterleri oluşturulmuştur [7].

İBS tanısı için kullanılacak Roma IV kriterleri şunlardır:

6 ay veya daha önce başlamış üst üste en az 3 aydır devam eden ve en az haftanın 1 günü karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin birlikte olması ile tanı konur.

- a. Ağrının defekasyon ile rahatlamaı,
- b. Defekasyon sıklığında değişiklik olması,
- c. Gayta formunda değişiklik olması

Roma IV Kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

3.4.İrritabl Bağırsak Sendromu Tanılı Hastaların Semptomlarının Anketlerle Değerlendirilmesi:

Roma IV Kriterlerine göre İBS tanısı konulmuş hastalara 21 günlük düşük FODMAP diyet + probiyotik/plasebo öncesi ve sonrasında ağrısını değerlendirmek amacıyla Vizüel Ağrı Skalası (VAS), İBS tipini ve dışkı değişikliğini değerlendirmek amacıyla Bristol Dışkı Skalası ve İBS şiddetini belirlemek amacıyla İBS Şiddet Skoru (İBSSS) kullanıldı.

i. Vizüel Ağrı Skoru: Hasta yaşadığı karın ağrısını kendisine verilecek olan 0 hiç ağrı olmaması, 10 ise en şiddetli ağrı skoru olacak şekilde 0'dan 10'a kadar değerlendirebileceği anket üzerinde işaretleme yapıldı. VAS ağrı değerlendirmesinde İBS'lu hastaların dahil edildiği çalışmalarda sık kullanılmaktadır. (Ek 3)

ii. Bristol Dışkı Kartı: Hasta kendisine verilecek olan anket formunda dışkı şeklini yedi tip arasından seçip işaretlendi. Tip-1 ve tip-2 kabızlığı; tip-3 ve tip-4 normal dışkı tipini; tip-5, tip-6 ve tip-7 ise diyareyi temsil etmektedir. Dışkı şekline göre hastanın dışkılama sıklığı ve lif tüketimi ile ilgili bilgi edinildi. (Ek 4)

iii. İBS Şiddet Skoru: Hastaya 5 sorudan oluşan anket formu verildi. Ankette karın ağrısı sıklığı, ağrı şiddeti, şişkinlik sıklığı, barsak alışkanlığı hakkında hastanın memnuniyet durumu ve hastalığının hayatını nasıl etkilediği sorularına 0-100 arasında puan vermesi istendi. Verdikleri puan toplamına göre 75-174 hafif, 175-299 orta, >300 ciddi İBS olarak değerlendirildi. (Ek 5)

Çalışmaya dâhil edilen hastalar FODMAP kısıtlı diyet için beslenme önerileri açısından diyetisyene yönlendirildi. Çalışmaya katılan hastalara FODMAP kısıtlı diyet 9 gr/gün olacak şekilde ayarlandı. FODMAP kısıtlı diyet + probiyotik kolunda olan hastalara günde 1 defa (2 gr) probiyotik içeren takviye edici gıda verildi. Kullanılan probiyotiğin bakteri dağılımı ise; Streptococcus thermophilus (5.4×10^8 cfu), Bifidobacterium lactis (5.4×10^8 cfu), Lactobacillus acidophilus (4.5×10^8 cfu), lactobacillus plantarum (4×10^8 cfu), Bifidobacterium breve (4×10^8 cfu) idi. FODMAP kısıtlı diyet + plasebo kolunda olan hastalara ise diyete ek olarak günde 1 defa plasebo verildi. Hastalar 21 gün sonra yine aynı skalalarla değerlendirildi. Hastaların yaptıkları diyetlerini günlük olarak not alınması istendi. Hastalar çalışma süresinde diyet ve probiyotik/plasebo uyumu açısından haftalık telefon ile aranarak kontrol edildi. Hastaların FODMAP kısıtlı diyet + plasebo veya FODMAP kısıtlı diyet + probiyotik takviye edici gıda

ürünleri öncesi ve sonrasında yukarıdaki skala ve skarlama sistemleri ile değerdendirilmesinden sonra veri analizi yapıldı.

3.5.İstatiksel Analiz:

Ölçümle alınan sürekli verilerin değerdendirilmesinde tanımlayıcı olarak parametrik koşullarda $p = \text{ortalama} \pm \text{standart sapma}$ ve nonparametrik koşulda ortanca (min-max) değeri ile sunulmuştur. Kategorik veri de frekans ve yüzde (%) ile tanımlanmıştır. Analitik değerdendirmede ölçümle elde edilen verinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov test ile kontrol edilerek normal dağılan veride iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında T test, normal dağılmayan nonparametrik veride Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Karşılaştırmalarda istatistik anlamlılık sınır değeri $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Tüm istatiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc.) ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda basit rastgele randomize olarak belirlenen 2 gruptan İBS 20000 düşük FODMAP diyet+probiyotik almış olup İBS 20001 ise düşük FODMAP diyet+plasebo almış gruptu. Çalışmamıza dâhil edilen 100 hastanın epidemiyolojik verileri incelendiğinde ortalama yaş İBS 20000 grubunda 43.50 (19 – 65), İBS 20001 grubunda ise 46.50 (20 - 65) olarak saptandı. Çalışmadaki hastaların 68'i (%68) kadın, 32'si (%32) erkekti. Bu hastaların gruplara göre dağılımında ise; İBS 20000 grubunda 35 (%70) kadın, 15 (%30) erkek, İBS 20001 grubunda 33 (%66) kadın, 17 (%34) erkek bulunmaktaydı. Çalışmadaki hastaların 19'u 30 yaş altı, 47'si 30-50 yaş arası, 34'ü 50 yaş üstü olarak dağılmıştı.

Çalışmadaki hastaların mesleki dağılımlarına bakıldığında ev hanımı, emekli, öğrenci, mühendis, sağlık çalışanı gibi çeşitli mesleki gruplar mevcut olup **tablo-4**'de gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-4: Mesleklerin gruplara göre dağılımı

	İBS 20000	İBS 20001	Toplam
Ev Hanımı	9 (%18)	14 (%28)	23 (%23)
Emekli	10 (%20)	9 (%18)	19 (%19)
Öğrenci	8 (%18)	4 (%8)	12 (%12)
Mühendis	4 (%8)	3 (%6)	9 (%9)
Sağlık Çalışanı	4 (%8)	5 (%10)	9 (%9)
Öğretmen	5 (%10)	3 (%6)	8 (%8)

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda Hashimoto tiroditi, hipertansiyon, gastrit gibi çeşitli komorbid hastalıklar saptanmış olup **tablo-5**'de gruplara göre dağılımı özetlenmiştir.

Tablo-5:Hastalıkların gruplara göre dağılımı

	İBS 20000	İBS 20001	Toplam
Hashimoto Tiroditi	%10 (5)	%16 (8)	%13 (13)
Hipertansiyon	%12 (6)	%18 (9)	%15 (15)
Alerjik Astım	%14 (7)	%2 (1)	%8 (8)
Gastrit	%12 (6)	%6 (3)	%9 (9)
Hiperlipidemi	%6 (3)	%10 (5)	%8 (8)
Depresyon	%4 (2)	%6 (3)	%5 (5)
Prediyabet	%6 (3)	%4 (2)	%5 (5)
Komorbidi olmayan	%32 (16)	%36 (18)	%34 (34)

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda sezaryen, tiroidektomi, apendektomi gibi operasyon öyküleri mevcut olup gruplara göre dağılımı **tablo-6**'da özetlenmiştir.

Tablo-6:Hasta operasyon öykülerinin gruplara göre dağılımı

	İBS 20000	İBS 20001	Toplam
Sezaryan	%20 (10)	%18 (9)	%19 (19)
Tiroidektomi	%4 (2)	%8 (4)	%6 (6)
Apendektomi	%12 (6)	%20 (10)	%16 (16)
Rinoplasti	%4 (2)	%8 (4)	%6 (6)
Tonsilektomi	%4 (2)	%6 (3)	%5 (5)
Kolesistektomi	%6 (3)	%4 (2)	%5 (5)
TAH-BSO	%6 (3)	%4 (2)	%5 (5)

TAH-BSO: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi

Çalışmaya dâhil edilen hastalar antihipertansif, antidepresan, proton pompa inhibitörü gibi çeşitli ilaçlar kullanmakta olup, gruplara göre dağılımı **tablo-7**'de özetlenmiştir.

Tablo-7:Kullanılan ilaçların gruplara göre dağılımı

	İBS-20000	İBS-20001	Toplam
PPI	%22 (11)	%18 (9)	%20 (20)
Kalsiyum Kanal Blokeri	%14 (7)	%20 (10)	%17 (17)
Beta-Bloker	%10 (5)	%14 (7)	%12 (12)
RAAS Blokeri	%12 (6)	%10 (5)	%11 (11)
SSRI	%8 (4)	%10 (5)	%9 (9)
Levotiroksin	%2 (1)	%4 (2)	%3 (3)

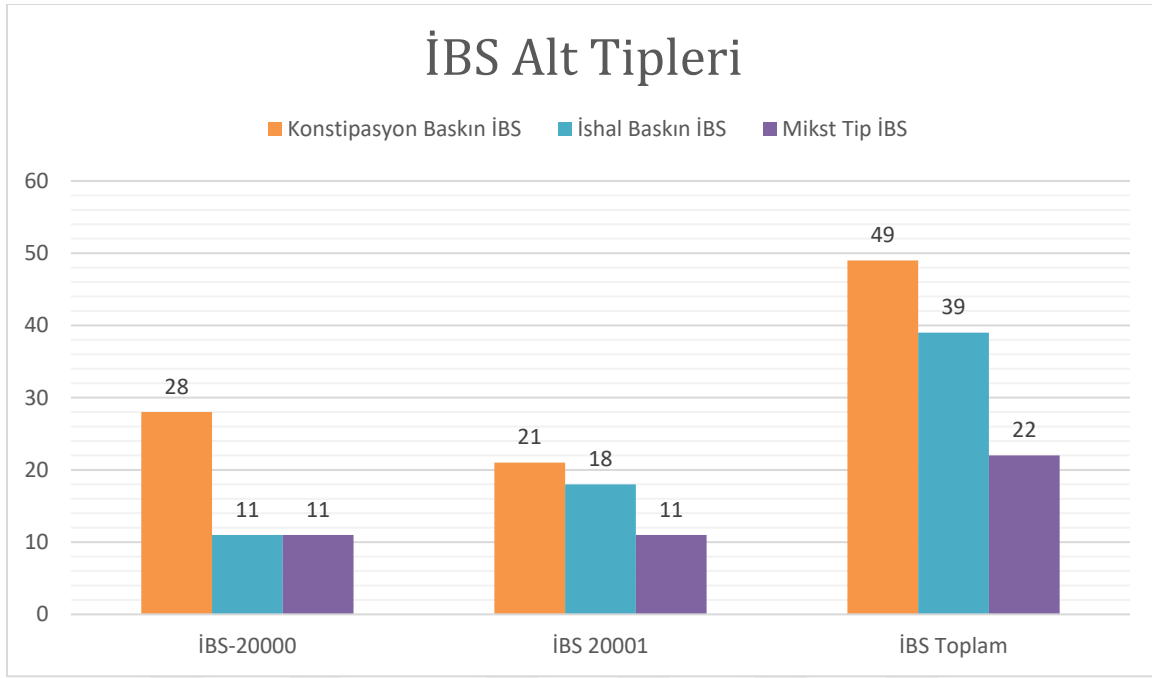
PPI: Proton pompa inhibitörü, RAAS Blokeri: Renin anjiotensin aldosteron sistem blokeri, SSRI: Selektif seratonin re-uptake inhibitörü

Gruplara göre dağılımına bakıldığında konstipasyon baskın İBS olduğu görüldü. İkinci sıklıkta diyare baskın İBS, en az sıklıkta mikst tip İBS olarak izlendi.

Çalışmaya alınan İBS tanılı hastaların İBS alt tiplerinin gruplara göre dağılımı **tablo-8**'de ve gruplardaki dağılımı **grafik-1**'de özetlenmiştir.

Tablo-8:İBS Alt Tiplerinin gruplara göre dağılımı

	İBS-20000 (n=50)	İBS-20001 (n=50)	Toplam (n=100)
Konstipasyon Baskın İBS	%56 (28)	%42 (21)	%49 (49)
Diyare Baskın İBS	%22 (11)	%36 (18)	%29 (29)
Mikst Tip İBS	%22 (11)	%22 (11)	%22 (22)



Grafik-1: İBS Alt Tipleri

Çalışmadaki hastalar telefon ile aranarak haftalık takip edildi. Çalışmaya alınan 11 hasta (%11) çalışmayı yarıda bıraktı. Bu hastaların 6'sı İBS-20000 grubunda, 5'i de İBS 20001 grubundaydı. Hastalardan 5'i iş yoğunluğu nedeniyle, 3 hasta ise şişkinlik yakınmalarında artış olmasından dolayı bıraktı; 3 hastaya ise ulaşılamadı.

Hastaların diyet uyumları %100 üzerinden değerlendirildi. Diyet uyumları %50-100 arasında değişiyordu. İBS Şiddet Skorundaki değişim diyet uyumu daha iyi olan hastalarda hem İBS 20000 ($p=0.035$) hem de İBS 20001 ($p=0.011$) grubunda anlamlı ve orta düzeyde etkili olduğu saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya katılan hastaların hepsinde probiyotik/plasebo uyumu tamdı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma sonunda nasıl hissettikleri sorulduğunda ortalama %80 oranında daha iyi hissettikleri bilgisine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastalar karın ağrısı yakınması açısından vizüel ağrı skalası (VAS) ile değerlendirildi. Hastaların geliş anındaki ortalama VAS skoru İBS 20000 grubunda 4.66 (SD: 2.744), İBS 20001 grubunda ise 4.84 (SD: 2.738) olarak saptandı. Tedavi sonrası bu değerlerin İBS 20000 grubunda 2.09'a (SD: 2.033), İBS 20001 grubunda ise 2.07'ye (SD: 2.220) gerilediği görüldü. Grup toplamında ise tedavi öncesi 4.75 (SD: 2.727) olan VAS, tedavi sonrası 2.08'e (SD: 2.717) gerilemişti. Bu sonuçlar çok değişkenli varyans analizi ile değerlendirildiğinde FODMAP diyetin İBS hastalarında VAS açısından istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkisi

olduğunu göstermesine karşın probiyotik kullanımının diyet ek bir katkısının olmadığını göstermekteydi. ($p=0,736$)

VAS skorları arasındaki değişim Dvas olarak değerlendirildiğinde; İBS 20000 grubunda ortalama 2.56 (SD:2.16), İBS 20001 grubunda ise 2.77 (SD:2.592) saptandı. İBS 20000 grubunda $p=0.002$, İBS 20001 grubunda ise $p=0.019$ saptandı. Mann-Whitney U testine göre iki gruptaki değişim birbirinden farklı değildi. ($p=0,736$)

Vizüel ağrı skalasının tedavi öncesi ve sonrası değişiminin gruplara göre dağılımı **tablo-9**'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Vizüel Ağrı Skorunun tedavi öncesi ve sonrası değişiminin gruplara göre dağılımı

	İBS-20000 (n=50)	İBS-20001 (n=50)	Toplam
VAS (Geliş)	4.66 (2.744)	4.84 (2.738)	4.75 (2.727)
VAS (Tedavi Sonrası)	2.09 (2.033)	2.07 (2.220)	2.08 (2.717)
VAS değişimi (Dvas)	2.56 (2.16)	2.77 (2.59)	
P değeri	0.002	0.019	

Not: Veriler ortalama (SD) olarak verilmiştir. VAS:Vizüel Ağrı Skoru

Çalışmaya alınan hastaların dışkı tipleri Bristol dışkı skalası ile değerlendirildi. Dışkı skalasındaki Tip-1 ve Tip-2 kabızlık, Tip-3 ve Tip-4 normal, Tip-5, Tip-6 ve Tip-7 diyare olarak gruplandırıldı. Kappa analizi hem Bristol dışkı skalasına göre hem de üç ana gruba göre tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında birbirleriyle uzlaşma saptanmadı ($p=0.003$). Kappa analizine göre elde edilen p değeri uzlaşmanın olmadığını göstermektedir. Tedavi öncesi Tip-3 ve Tip-4 dışkı tipi olan hasta sayısı 33 kişiydi. Bu hastaların 15'i İBS 20000 grubunda, 9'u ise İBS 20001 grubundaydı. Tedavi sonrası Tip-3 ve Tip-4 dışkı tipi olan hasta sayısı 55 olarak saptandı. Bu hastaların 32'si İBS 20000 grubundaydı, 23'ü ise İBS 20001 grubundaydı. İstatiksel olarak dışkı değişimi anlamlı olmasa da tedavi sonrası dışkı şekli normal olan hasta sayısı tedavi öncesine göre daha fazlaydı.

Çalışmaya alınan hastaların İBS şiddetini ve hayat kalitesine etkisini değerlendirmek amacıyla İBS Şiddet Skoru kullanıldı. Hastaların geliş anındaki ortalama İBS Şiddet Skoru İBS 20000 grubunda 307.46 (SD:85.195), İBS 20001 grubunda 310.26 (SD:87.317) olarak saptandı. Tedavi sonrasında ise İBS 20000 grubunda 176.64 (SD:97.222), İBS 20001 grubunda 183.87 (SD:100.762) olarak değerlendirildi. Değişkenli varyans analizi ile değerlendirildiğinden FODMAP diyetin İBS hastalarında İBS Şiddet Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı

olumlu etkisi olduğunu göstermesine karşın probiyotik kullanımının diyetek bir katkısının olduğu gösterilemedi (p=0.703)

Hastaların İBS şiddet skorundaki değışimin gruplara göre dağılımı **tablo-10**'da özetlenmiştir.

Tablo-10:İBS Şiddet Skorundaki tedavi öncesi ve sonrası ortalama değęerleri ve standart sapması

	İBS-20000 (n=50)	İBS-20001 (n=50)
İBS Şiddet Skoru (Geliş)	307.46 (85.195)	310.26 (87.317)
İBS Şiddet Skoru (Tedavi Sonrası)	176.64 (97.222)	183.87 (100.762)
P skoru	0.049	0.026

Not: Veriler ortalama (SD) olarak verilmiştir. İBS:İrritabl Bağırsak Sendromu

İBS Şiddet Skoru ve alt parametreleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değışimleri Mann-Whitney U testi ile değęerlendirildi. İBS Şiddet Skorundaki değışim İBS 20000 grubunda 45.36, İBS 20001 grubunda 44.64 olarak değęerlendirildi. İBS Şiddet Skorunun alt parametrelerindeki değışim İBS 20000 ve İBS 20001 grubuna göre değęerlendirildiğinde her parametredeki değışim anlamlı olarak saptandı. Her iki gruptaki değışimler benzer olarak değęerlendirildi (p=0.896).

İBS Şiddet Skoru ve alt parametrelerindeki değışimin gruplara göre dağılımı **tablo-11**'de özetlenmiştir.

Tablo-11: İBS Şiddet Skoru ve alt parametrelerindeki değışimin gruplara göre dağılımı

	İBS-20000	İBS-20001	P Skoru
İBS Şiddet Skoru Değışimi			
Total Skor	45.36 (p<0.001)	44.64 (p<0.001)	0.896
Ağrı Şiddeti	46.50 (p<0.001)	43.53 (p<0.001)	0.565
Karın Ağrısı	44.74 (p<0.001)	45.26 (p<0.001)	0.920
Şişkinlik	44.11 (p<0.001)	45.87 (p<0.001)	0.734
Tuvalet Alışkanlığı Memnuniyeti	44.16 (p<0.001)	45.82 (p<0.001)	0.753
Yaşam Kalitesi	46.28 (p<0.001)	43.74 (p<0.001)	0.630

İBS: İrritabl Bağırsak Sendromu

Bu değışimlerin İBS alt tiplerine göre dağılımında ise; İBS Şiddet Skorundaki değışim konstipasyon baskın İBS'de 38.28, diyare baskın İBS'de 50.71 ve mikst tip İBS'de 53.28 olarak değęerlendirildi. İBS şiddet skorunun alt parametrelerindeki değışim İBS tiplerine göre değęerlendirildiğinde; konstipasyon baskın tip İBS'de yaşam kalitesinde parametresinde daha etkili, tuvalet alışkanlığı parametresinde daha az etkili olduğu görülmüştür. Diyare baskın

İBS’de tuvalet alışkanlığı memnuniyeti parametresinde daha etkin, karın şişkinliği parametresinde diğer parametrelere göre daha az etkili olduğu görülmüştür. İBS mikst tipte ise karın şişkinliği parametresi en etkin olduğu parametre olup, yaşam kalitesi parametresinde daha az etkili olduğu görülmüştür. Tüm parametreler değerlendirildiğinde tedavinin mikst tip İBS’de daha etkili, konstipasyon tip İBS’de ise diğerlerine göre daha az etkili olduğu izlenmiştir.

İBS Şiddet Skoru ve alt parametlerindeki değişimin İBS alt tiplerine göre dağılımı **tablo-12**’de özetlenmiştir. İBS alt tiplerinin İBS şiddet skoru ve bu skorun alt parametrelerindeki değişimi karşılaştırmak amacıyla Kruskal Wallis kullanılmıştır. Yapılan istatistiksel çalışmada sadece İBS şiddet skorundaki değişim anlamlı bulunmuştur. ($p=0.043$). Diğer parametrelerde $p>0.05$ olarak bulunmuştur.

Tablo-12:İBS Şiddet Skoru ve alt parametlerindeki değişimin İBS alt tiplerine göre dağılımı

	İBS-C	İBS-D	İBS-M
İBS Şiddet Skoru Değişimi			
Total Skor	38.28	50.71	53.28
Ağrı Şiddeti	39.09	51	51.10
Karın Ağrısı	40.94	47.10	51.60
Şişkinlik	41.11	44.81	53.98
Tuvalet Alışkanlığı Memnuniyeti	38.13	54.23	49.38
Yaşam Kalitesi	42.83	46.83	47.68

İBS-C: Konstipasyon Baskın Tip İrritabl Bağırsak Sendromu, İBS-D: Diyare Baskın Tip İrritabl Bağırsak Sendromu, İBS-M: Mikst Tip İrritabl Bağırsak Sendromu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İrritabl bağırsak sendromu tedavisi zor, mevcut tedavi seçenekleriyle istenilen başarı elde edilemeyen bir hastalıktır. Düşük FODMAP diyet ve probiyotik İBS tedavisinde onaylı görece yeni tedavi seçenekleridir. Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyet ve probiyotikğin birlikte kullanımıyla ilgili ilk çalışmalardan olma özelliğine sahiptir. Randomize kontrollü çift kör çalışma olarak dizayn edilmiştir.

İrritabl bağırsak sendromu tanısı konularak çalışmaya alınan hastaların epidemiyolojik verileri değerlendirildiğinde 68'inin kadın ve 32'sinin erkek olduğu saptanmış olup kadın hasta sayısının erkek hasta sayısının iki katından fazla olduğu görülmektedir. Yaşa göre cinsiyet analizi yapıldığında ise her yaştan kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla olduğu izlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (%49) 30-50 yaş arasında bulunmuştur. İBS epidemiyolojik verileri açısından literatür incelendiğinde ise kadın hastaların ağırlıkta olduğu ve İBS semptomlarının 30-50 yaş arasında daha fazla ortaya çıktığı görülmektedir [13, 14]. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi kadınlardan toplumun beklentileri, bu beklentilere uyma zorunluluğu gibi nedenler sağlıklı ilgili sonuçlar doğurabilir. Kadınlardaki İBS'nin utanç, şişkinlik, fiziksel görünüm, öfke gibi birçok komponenti olabilir [140]. Bizim çalışmamızda da epidemiyolojik bulgular literatürle uyumlu saptanmıştır.

Hastaların mesleki dağılımına bakıldığında öğretmenlik, mühendislik ve sağlık sektörü gibi stresli işlerde çalışanların oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda da yüksek stresli işlerde çalışan kişilerde İBS sıklığı daha fazla bulunmuştur [141]. Bizim çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun da stresli işlerde çalıştığı tespit edilmiştir.

İBS tanılı hastalarda depresyon, anksiyete ve somatik bozukluklar normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir [142, 143]. Hastaların %5'inde ise depresyon tanısı olmasına rağmen SSRI kullanımı %9 civarında saptanmıştır. Bizim çalışmamıza dâhil edilen hastalar değerlendirildiğinde ise en sık eşlik eden hastalık % 22 ile otoimmün hastalıklardır. Çalışmadaki hastaların %34'ünde eşlik eden hiçbir hastalık görülmemiştir.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki İBS'li hastalarda gastrointestinal ve pelvik organik patolojilerin de görülme oranları artmıştır. Bu hastalarda kolesistektomi, apendektomi ve histerektomi sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat fazla görülmektedir [144-146]. İBS, kolesistektomi, apendektomi ve histerektomi için bağımsız bir değişkendir. İBS hastalarında bu operasyonlar neden daha sık görüldüğü bilinmemekle beraber semptomlar yanlış tanıya neden

olup, cerrahi sıklığını artırmış olabilir [145]. Çalışmamızdaki hastalara bakıldığında da %16 apendektomi, % 5 TAH-BSO ve %5 kolesistektomi olduğu görülmüştür. Bunların haricinde hastaların %6'sında rinoplasti operasyonu mevcut olup bu operasyonu olanların hepsinin kadın olduğu izlenmiştir. Bu durumun dış görünüş anksiyetesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bir çalışmada düşük FODMAP diyetin İBS hastalarında terapötik düzeyde olumlu etkisi olduğu izlenmiştir [147]. Bizim çalışmamıza dâhil edilen hastalara diyet öncesinde diyetisyen tarafından diyet eğitimi verilmiş olup diyet uyumu çalışma sırasında ve sonrasında hastalar telefonla aranarak kontrol edilmiştir. Hastaların çalışma öncesindeki beslenme alışkanlıklarının diyetle uyumları üzerinde belirleyici bir etki gösterebileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda, çalışma öncesinde düşük FODMAP'e benzer özellikte beslenme alışkanlıkları olan hastaların diyet uyumu da daha fazla olacaktır. Düşük FODMAP diyetinde birçok gıdanın kısıtlanması hastaların diyetle uyumda zorlanmalarına neden olmuştur. Hastaların diyet uyumu arttıkça, semptomlardaki düzelme oranı da artmaktadır [148]. Diyet uyumu zorlayıcı olmasına karşın probiyotik/plasebo uyumunun ise tüm hastalarda tam olduğu saptanmıştır. Bu durum takviye edici gıda ürünü kullanmanın, yaşam tarzı değişikliği gerektiren bir diyeti uygulamaktan daha kolay olduğunu göstermektedir. Hem probiyotik hem de plasebo kolunda sonuçlar benzer saptanmıştır. Hastaların diyet uyumuna bakıldığında ev hanımı ve emeklilerde bu oranın daha fazla olduğu, aktif iş hayatı olan hastalarda ise diyet uyumunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Aktif çalışan hastalar arasında diyetle uyum gösterenlerin şiddetli semptomları olan hastalar olduğu saptanmıştır.

Düşük FODMAP diyetin yararlılığını gösteren ilk retrospektif çalışma Shepherd ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İBS tanısı olan ve hidrojen nefes testiyle früktoz malabsorbsiyonu tespit edilen 62 hastada FODMAP kısıtlı diyet ile % 85 semptom yanıtı sağlanırken, % 77 diyet uyumu elde edilmiştir. Özellikle diyet uyumu iyi olanlarda yanıt oranı % 85'e ulaşırken, diyet uyumu zayıf olanlarda bu oranın % 36'da kaldığı bildirilmiştir [148]. Benzer şekilde 2015 yılında Meksika'da yapılan bir başka araştırmada İBS tanılı 31 hastaya FODMAP kısıtlı diyet uygulanmış ve FODMAP kısıtlı diyet alan hastalarda İBS semptomlarının gerilediği gösterilmiştir [149]. Roest ve arkadaşlarının yaptığı ve randomize olmayan çalışmada 90 İBS'li hastada früktoz malabsorbsiyonu oranı % 75.6 olarak saptanmıştır. Hastalar düşük FODMAP diyetiyle takip edildiklerinde 6. haftada başlangıca göre GIS semptom ölçeğinde nerdeyse bütün birimlerde yaklaşık olarak % 72 oranında düzelme sağlanmıştır. Diyet uyumu % 76 bulunmuştur. Diyet uyumu ve semptom yanıtı arasında paralel bir ilişki de tespit edilmiştir [150]. Randomize, tek kör, çapraz olarak dizayn edilen bir çalışmada 15 İBS'li hasta ile 15

sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna 2 gün boyunca düşük (2 gr) ve yüksek (50 gr) FODMAP diyeti uygulanmıştır. Hidrojen nefes testi her iki grupta da yüksek tespit edilmekle birlikte yüksek içerikli FODMAP kolunda daha yüksek saptanmış ve bu grupta karın ağrısı ve şişkinlik dâhil olmak üzere gastrointestinal semptomlarda kötüleşme izlenmiştir [151]. Başka bir randomize, kontrollü, tek kör, çapraz çalışmada ise 30 İBS ve 8 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna 21 gün boyunca ya düşük FODMAP diyeti ya da normal içerikli diyet uygulanmıştır. 21 günlük temizlenme periyodundan sonra gruplar birbirine değiştirilmiştir. Günlük semptomlar vizuel ağrı skoruyla değerlendirilmiştir. İBS'li hastalarda düşük FODMAP grubunda tüm semptomlarda 21 günde % 70 iyileşme ve diyetle % 80 uyum saptanmıştır [129]. Bu sonuçlar bize düşük FODMAP diyetinin İBS'de birinci basamak tedavide yeri olabileceğini göstermektedir.

2008 yılında yapılan ve sekiz randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizde probiyotik kullanımının İBS semptomlarında plaseboya göre anlamlı oranda iyileşme sağladığı gösterilmiştir [152]. Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin yaptığı derlemede İBS'li hastalarda probiyotiklerin etkinliğini değerlendiren 23 randomize kontrollü çalışma (toplam 2575 hasta) gözden geçirilmiş ve sonuçta İBS'li hastalarda semptomları iyileştirmede probiyotiklerin plaseboya göre istatistiki olarak daha anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca yan etki görülme olasılığı da plaseboya aynı bulunarak kullanımlarının güvenli olduğu vurgulanmıştır. İBS'li hastalarda probiyotik kullanımıyla ilgili yeterli veri olmamasına ve mevcut bilgilerin çalışmalarda popülasyonların heterojen olmasına bağlı kafa karıştırıcı olmasına rağmen Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından kılavuzlarda kullanımları önerilmektedir [153]. Bunlara benzer olarak yapılan başka bir çift kör, plasebo, kontrollü, randomize çalışmada da Roma III kriterlerine göre İBS tanısı almış; 25 hastaya probiyotik, 24 hastaya da plasebo tedavisi günde iki kez dört hafta boyunca verilmiştir. Probiyotik alan hastaların % 68'inde semptomlarda düzelme izlenirken plasebo grubunda bu oran % 37,5 bulunmuştur [154]. Pedersen ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada ise 6 hafta boyunca İBS tanısı almış hastalardan 42 'sine düşük FODMAP diyeti, 41 'ine probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus* GG) ve 40'ına da normal diyet verilmiştir. 6 haftanın sonunda İBS ciddiyet skorlaması ve yaşam kalitesi anketleriyle hastalar değerlendirildiğinde plaseboya göre hem düşük FODMAP diyeti alan hem de probiyotik alan grupta İBS ciddiyet skorlarında anlamlı oranda düşme ve yaşam kalitesinde de düzelme izlenmiştir. Düşük FODMAP diyet ile probiyotik grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında semptomları düzeltmede istatistiksel olarak fark olmadığı izlenmiştir [155].

Görüldüğü gibi FODMAP kısıtlı diyet ve probiyotik kullanımının İBS semptomlarını azaltmada yararlı olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak literatürde FODMAP diyetinin probiyotiklerle birlikte kullanılmasının İBS semptomları üzerine etkisini değerlendiren birkaç tane çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda İBS'li hastalarda FODMAP kısıtlı diyet ve probiyotiklerin birlikte kullanılmasının semptomlar üzerine olan etkisi, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir şekilde araştırılmıştır. Ayrı ayrı kullanıldıklarında etkili olan bu 2 tedavi yönteminin birlikte kullanılmasının, İBS'de semptom kontrolünde daha etkili olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki her iki grupta da tedavi sonrası vizüel ağrı skorunda öncesine göre istatistiksel bir gerileme saptanmış olup bu gerileme iki grupta da benzer saptanmıştır. İBS'li hastalarla düşük FODMAP diyet ile yapılan bir çalışmada düşük FODMAP grubunda vizüel ağrı skoruyla değerlendirildiğinde tüm semptomlarda 21 günde %70 iyileşme izlenmiştir. Bu düzelme ilk 7 günden sonra olmaya başlamıştır. Diyet süresi 14 güne uzatıldığında bu VAS'daki değişim ilk 7 güne göre daha iyi olmaktadır [129]. İBS ve FODMAP diyet ile yapılan başka bir çalışmada diyet sonrası VAS değişimi %22 oranında olmuştur [156]. Bizim çalışmamızda da her iki grupta da semptomlarda % 50'den fazla düzelme saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grupta da benzer sonuçlar olduğundan probiyotik ile plasebo grubunda anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu durum düşük FODMAP diyetin semptomları düzeltmede etkin olduğu; fakat probiyotiğin ek bir katkı sağlamadığını düşündürmektedir.

Çalışmadaki hastaların dışkı tipleri Bristol dışkı skalasıyla değerlendirilmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası dışkı değişimi değerlendirildiğinde sonuçlardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Düşük FODMAP diyetle yapılan bir çalışmada proksimal kolona ulaşan su miktarı azalmasına rağmen dışkı kıvamında gruplar arasında fark saptanmamıştır [157]. Kolonik luminal konsantrasyonda kısa zincirli yağ asitleri en önemli kaynaktır. Sekresyon, absorpsiyon, motilite ve epitel sağlığında etkilidir. Bakteriyel fermentasyon ürünü oldukları için, fermente edilebilir substratların kolondaki miktarındaki değişim bu ürünlerin miktarını değiştirir. Düşük FODMAP diyet uygulananlarda dışkıdaki kısa zincirli yağ asitleri Avustralya tipi diyete göre %47 daha az saptanmıştır [158]. Düşük FODMAP diyetle ileal su volümündeki azalma kısa zincirli yağ asitleri üretilmesinin de azalmasına neden olmaktadır. Bu durumun da kolonda su absorpsiyonun azalması ile kompanse edildiği düşünülmüştür [159]. Yapılan bir çalışmada düşük FODMAP diyetin ve probiyotiğin diyare baskın İBS ve mikst tip İBS'de, konstipasyon baskın İBS'ye göre daha etkili olduğu

görülmüştür [155]. Plasebo kontrollü probiyotik çalışmalarında diyare baskın İBS’de probiyotik semptom düzelmesinde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur [154, 160, 161]. Bizim çalışmamızda hastaların % 49’u kabızlık baskın, % 29’u diyare baskın ve % 22’si mikst tip İBS olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun konstipasyon baskın tipte saptanmıştır. Bristol dışkı skalasındaki değişimin her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmamasının İBS alt tiplerindeki dağılımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

İBS 20000 ve İBS 20001 grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası İBS şiddet skoru değerlendirildiğinde; İBS 20000 grubundaki ortalama geliş değeri 307,46’dan 176.64’e; İBS 20001 grubunda ise 310.26’dan 183.87’ye gerilediği görülmüştür. İBS şiddet skoru ve alt parametrelerindeki değişim her iki grupta da benzer bulunmuştur. Bu skalada da istatistiksel olarak probiyotiğin plaseboya göre bir üstünlüğü saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde plasebo kontrollü olmayan düşük FODMAP diyet çalışmalarında da İBS şiddet skoru değişiminin benzer (ortalama:117) olduğu izlenmiştir [155, 162]. Bir başka probiyotik-plasebo randomize kontrollü çalışmada ise İBS şiddet skoru puan değişiminin benzer saptandığı görülmüştür [163]. Düşük FODMAP diyetin karın ağrısı, şişkinlik, dışkı aciliyet hissi ve dışkı şekli üzerindeki pozitif etkisi önceki randomize kontrollü çalışmalarla da benzer şekilde desteklenmektedir. Bu etki fermente olan karbonhidratların intestinal sıvı ve kolon gazı üzerindeki etkisiyle açıklanabilmektedir [129, 157]. Probiyotik ve plasebo grubundaki değişimin istatistiksel olarak benzer olan bir çalışmada bu durum tip 1 hata ile açıklanmış ve daha fazla sayıdaki hastalarla yapılmasının sonucu anlamlı çıkaracağı düşünülmüştür [163].

Çalışmadaki hastaların İBS şiddet skoru ve alt parametrelerindeki değişim İBS alt tiplerine göre analiz edildiğinde, diyare baskın ve mikst tip İBS’de puan değişiminin istatistiksel anlamlılığı konstipasyon baskın tipe göre daha üstün bulunmuştur. Bu durumun düşük FODMAP diyetteki lifli gıdaların az olması nedeniyle olabileceği düşünülmüş olup düşük FODMAP diyetin diyare baskın veya diyare paterni olan İBS’lerde daha etkili olacağı öngörülmektedir.

İBS bireyler arası fiziksel, psikolojik ve davranışsal değişiklik gösteren heterojen bir hastalıktır. Diyet ve probiyotiğin herkeste farklı sonuçlanması bununla ilgili olarak düşünülmüştür. Hastaların yaşam şartlarının da semptomların şiddeti üzerinde etkisi olabilmektedir. Düşük şiddette semptomları olan bir hastada diyet ve probiyotik/plasebo sonrasında semptom şiddet skorlamalarındaki değişim daha az olabilirken hasta kendi daha iyi hissedebilmektedir. Bu durumun kişisel farklılıklarla veya hastanın anketi yaparken kendini nasıl hissettiği ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmadaki bir kısıtlılık kullanılan probiyotik içeriğinin hastaların mevcut mikrobiyotasına olan uygunluğu tam olarak bilinmemesidir. Mikrobiyota ile ilgili ölçüm yapılmış olsaydı, hastalara daha uygun probiyotik seçilebileceği düşünülmektedir. Bu sayede hastaların semptomlarındaki düzelme daha fazla olabilecektir. Bir başka kısıtlılık ise hastaların bu çalışmada anketlerle değerlendirilmesi olup, bu sübjektif bir yöntemdir. Anketi yaparken ve o gün nasıl hissettiği ile ilgili verdiği cevaplar daha iyi olacakken daha kötü olabilmektedir. Aynı durum tersi için de geçerlidir. Hastaların değerlendirilmesinde bu anketlerin yanı sıra yaşam kalitesi anketi de eklenebileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak düşük FODMAP diyet İBS semptomları üzerine olumlu etkisi olduğu hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki birçok çalışmada görülmüş etkili bir tedavi seçeneğidir. Literatürde düşük FODMAP diyet ve probiyotik tedavisinin İBS hastalarının semptomları üzerine olumlu etkisinin olduğu birçok çalışma mevcuttur. Bu nedenle düşük FODMAP diyet ve probiyotiğin birlikte kullanımının, sadece düşük FODMAP diyete göre daha iyi sonuçları olacağı düşünülmekteydi. Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyetin semptomları düzeltmede belirgin üstünlüğü gösterilmekteyken, probiyotiğin ek bir katkı yapmadığı bulunmuştur. Düşük FODMAP diyet ve probiyotikler mikrobiyota üzerinde etkilidir. Hem plasebo hem de probiyotik kolunda semptomlardaki düzelme arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen hastaların mikrobiyota değişiminin nasıl olduğu ve bu etkinin ne kadar sürdüğü kesin olarak bilinmemektedir. Her iki tedavinin uzun zaman kullanımı ve maliyet etkinliği açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Tanaka, Y., et al., *Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome*. J Neurogastroenterol Motil, 2011. **17**(2): p. 131-9.
2. Longstreth, G.F., et al., *Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a US managed care perspective*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(3): p. 600-607.
3. Thompson, W.G., *Irritable bowel syndrome: a management strategy*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 1999. **13**(3): p. 453-460.
4. Locke III, G.R., *The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America*. Gastroenterology Clinics of North America, 1996. **25**(1): p. 1-19.
5. Longstreth, G.F., et al., *Functional bowel disorders*. Gastroenterology, 2006. **130**(5): p. 1480-1491.
6. Spiller, R.C. and W.G. Thompson, *Bowel disorders*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(4): p. 775.
7. Lacy, B.E., et al., *Bowel disorders*. Gastroenterology, 2016. **150**(6): p. 1393-1407. e5.
8. Lovell, R.M. and A.C. Ford, *Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. **10**(7): p. 712-721. e4.
9. Celebi, S., et al., *Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2004. **19**(7): p. 738-743.
10. Yilmaz, Ş., et al., *The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study*. International journal of clinical practice, 2005. **59**(3): p. 361-369.
11. Karaman, N., C. Türkay, and O. Yönm, *Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas*. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2003. **14**(2): p. 128-131.
12. Akpinar H, K.B., Amanvermez D, et al., *Irritable bowel syndrome prevalence in Narlıdere district in Turkey*. 2000: Belgium.
13. Brandt LJ, C.W., et al., *An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome*. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol, 2009.
14. Houghton, L.A., et al., *Age, gender, and women's health and the patient*. Gastroenterology, 2016. **150**(6): p. 1332-1343. e4.
15. A, O., *İrritabl Barsak Sendromu. Bölüm: İrritabl Barsak Sendromu*. . 2006: Türk Gastroenteroloji Vakfı.
16. Drossman, D.A., *Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome?* The American journal of medicine, 1999. **107**(5): p. 41-50.
17. Prior, A. and N. Read, *Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5 HT₃-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 1993. **7**(2): p. 175-180.
18. Soares, R.L., *Irritable bowel syndrome: a clinical review*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(34): p. 12144.
19. Simrén, M., et al., *Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS)*. Digestive diseases and sciences, 2000. **45**(11): p. 2151-2161.
20. Saito, Y., et al., *A genetic association study of 5-HTT LPR and GN63 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterology & Motility, 2007. **19**(6): p. 465-470.
21. Gershon, M.D. and J. Tack, *The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders*. Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 397-414.
22. Cremon, C., et al., *Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(7): p. 1290.

23. 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*. Neurogastroenterology & Motility, 2007. **19**(s2): p. 25-31.
24. Dunlop, S.P., et al., *Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1651-1659.
25. Dunlop, S.P., et al., *Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2005. **3**(4): p. 349-357.
26. Atkinson, W., et al., *Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation-and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2006. **130**(1): p. 34-43.
27. Foley, S., et al., *Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation*. Gastroenterology, 2011. **140**(5): p. 1434-1443. e1.
28. Whitehead, W.E., et al., *Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 1990. **98**(5): p. 1187-1192.
29. Bouin, M., et al., *Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1771-1777.
30. Tillisch, K. and J.S. Labus, *Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders*. Gastroenterology, 2011. **140**(2): p. 407-411. e1.
31. Barbara, G., *Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open?* The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(6): p. 1295.
32. Marshall, J., et al., *Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **20**(11-12): p. 1317-1322.
33. Vazquez-Roque, M.I., et al., *Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012. **303**(11): p. G1262-G1269.
34. Shulman, R.J., et al., *Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome*. Journal of gastroenterology, 2014. **49**(11): p. 1467-1476.
35. Thabane, M., D. Kottachchi, and J. Marshall, *Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007. **26**(4): p. 535-544.
36. Turcotte, J.-F., et al., *Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos)*. Gastrointestinal endoscopy, 2013. **77**(4): p. 624-630.
37. Bertiaux-Vandaele, N., et al., *The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(12): p. 2165.
38. Wilcz-Villega, E.M., S. McClean, and M.A. O'Sullivan, *Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(7): p. 1140.
39. Martínez, C., et al., *Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier*. Gut, 2013. **62**(8): p. 1160-1168.
40. Vivinus-Nébot, M., et al., *Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(1): p. 75.
41. Fritscher-Ravens, A., et al., *Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2014. **147**(5): p. 1012-1020. e4.

42. Lin, H.C., *Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome*. Jama, 2004. **292**(7): p. 852-858.
43. Pimentel, M., E.J. Chow, and H.C. Lin, *Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(12): p. 3503.
44. Bratten, J.R., J. Spanier, and M.P. Jones, *Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(4): p. 958.
45. Posserud, I., et al., *Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome*. Gut, 2007. **56**(6): p. 802-808.
46. Pimentel, M., et al., *The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial*. Annals of Internal Medicine, 2006. **145**(8): p. 557-563.
47. Pimentel, M., et al., *Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation*. New England journal of medicine, 2011. **364**(1): p. 22-32.
48. Kassinen, A., et al., *The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects*. Gastroenterology, 2007. **133**(1): p. 24-33.
49. Chassard, C., et al., *Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2012. **35**(7): p. 828-838.
50. Ringel-Kulka, T., et al., *Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome*. The American journal of gastroenterology, 2015. **110**(9): p. 1339.
51. Kim, G., et al., *Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath*. Digestive diseases and sciences, 2012. **57**(12): p. 3213-3218.
52. Ford, A.C. and N.J. Talley, *Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review*. Journal of gastroenterology, 2011. **46**(4): p. 421-431.
53. Collins, S., *Is the irritable gut an inflamed gut?* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1992. **27**(sup192): p. 102-105.
54. Marshall, J.K., et al., *Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery*. Gut, 2010. **59**(5): p. 605-611.
55. Wensaas, K.-A., et al., *Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study*. Gut, 2012. **61**(2): p. 214-219.
56. Cremon, C., et al., *Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood*. Gastroenterology, 2014. **147**(1): p. 69-77.
57. Mearin, F., et al., *Pathogenic mechanisms of postinfectious functional gastrointestinal disorders: results 3 years after gastroenteritis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2009. **44**(10): p. 1173-1185.
58. Gwee, K., et al., *Increased rectal mucosal expression of interleukin 18 in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome*. Gut, 2003. **52**(4): p. 523-526.
59. Coëffier, M., et al., *Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(5): p. 1181.
60. Liebrechts, T., et al., *Immune activation in patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2007. **132**(3): p. 913-920.
61. Zhen, Y., et al., *Imbalance of tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea*. Molecular medicine reports, 2015. **12**(4): p. 5239-5245.
62. Hughes, P.A., et al., *Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms?* The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(7): p. 1066.

63. Vicario, M., et al., *Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations*. Gut, 2015. **64**(9): p. 1379-1388.
64. Hughes, P.A., et al., *Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes*. Gut, 2013. **62**(10): p. 1456-1465.
65. Hughes, P.A., et al., *Immune derived opioidergic inhibition of viscerosensory afferents is decreased in Irritable Bowel Syndrome patients*. Brain, behavior, and immunity, 2014. **42**: p. 191-203.
66. Saito, Y.A., et al., *Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(4): p. 833.
67. Lembo, A., et al., *Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007. **25**(11): p. 1343-1350.
68. Locke III, G.R., et al., *Gastrointestinal symptoms in families of patients with an SCN5A-encoded cardiac channelopathy: evidence of an intestinal channelopathy*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(6): p. 1299.
69. Saito, Y.A., et al., *Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2009. **296**(2): p. G211-G218.
70. Swan, C., et al., *Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α* . Gut, 2013. **62**(7): p. 985-994.
71. Zucchelli, M., et al., *Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome*. Gut, 2011: p. gut. 2011.241877.
72. Sasaki, A., et al., *Associations between single-nucleotide polymorphisms in corticotropin-releasing hormone-related genes and irritable bowel syndrome*. PloS one, 2016. **11**(2): p. e0149322.
73. Henningsen, P., T. Zimmermann, and H. Sattel, *Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review*. Psychosomatic medicine, 2003. **65**(4): p. 528-533.
74. Patel, P., et al., *Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(5): p. 449-458.
75. Tanaka, Y., et al., *Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome*. Journal of neurogastroenterology and motility, 2011. **17**(2): p. 131.
76. Wessely, S., C. Nimnuan, and M. Sharpe, *Functional somatic syndromes: one or many?* The Lancet, 1999. **354**(9182): p. 936-939.
77. Koloski, N.A., et al., *The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study*. Gut, 2012. **61**(9): p. 1284-1290.
78. Jones, M.P., L. Van Oudenhove, and N.J. Talley, *Mo1007 Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs) and Psychological Disorders: Strong Evidence That the Link is Bidirectional, but Psychological Distress is More Likely to Precede a New Diagnosis of an FGID*. Gastroenterology, 2012. **142**(5): p. S-570.
79. Koloski, N., M. Jones, and N. Talley, *Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2016. **44**(6): p. 592-600.
80. Sykes, M.A., et al., *Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model*. Journal of behavioral medicine, 2003. **26**(4): p. 361-372.
81. Mayer, E.A., T. Savidge, and R.J. Shulman, *Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders*. Gastroenterology, 2014. **146**(6): p. 1500-1512.
82. Bajor, A., et al., *Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS*. Gut, 2015. **64**(1): p. 84-92.

83. Aziz, I., et al., *High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015. **13**(9): p. 1650-1655. e2.
84. Shin, A., et al., *Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013. **11**(10): p. 1270-1275. e1.
85. Wong, B.S., et al., *Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2012. **10**(9): p. 1009-1015. e3.
86. Duboc, H., et al., *Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterology & Motility, 2012. **24**(6): p. 513-e247.
87. Törnblom, H., et al., *Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2002. **123**(6): p. 1972-1979.
88. Hobbis, I., G. Turpin, and N. Read, *A re-examination of the relationship between abuse experience and functional bowel disorders*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2002. **37**(4): p. 423-430.
89. De Ponti, F. and M. Tonini, *Irritable Bowel Syndrome*. Drugs, 2001. **61**(3): p. 317-332.
90. Northcutt, A., et al. *Urgency as an endpoint in IBS*. in *Gastroenterology*. 1999. WB SAUNDERS CO-ELSEVIER INC 1600 JOHN F KENNEDY BOULEVARD, STE 1800, PHILADELPHIA, PA 19103-2899 USA.
91. Tang, B., et al., *Moxibustion for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016. **2016**.
92. ÖZDEN, A., et al., *Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı*. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2006. **5**(1).
93. Whorwell, P., et al., *Non-colonic features of irritable bowel syndrome*. Gut, 1986. **27**(1): p. 37-40.
94. Vandvik, P., et al., *Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **20**(10): p. 1195-1203.
95. Svendsen, J.H., L.K. Munck, and J. Andersen, *Irritable Bowel Syndrome—Prognosis and Diagnostic Safety*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1985. **20**(4): p. 415-418.
96. Khan, S. and L. Chang, *Diagnosis and management of IBS*. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2010. **7**(10): p. 565.
97. Sezer, E. and M. Saka, *İrritabl bağırsak sendromunun tedavisinde prebiyotik ve probiyotik kullanımı*. Güncel Gastroneteroloji, 2014. **18**: p. 174-179.
98. Halil, K., *Laksatif ve Pürgatifler*.
99. Bengi, G., M. Yalçın, and H. Akpınar, *Kronik konstipasyona güncel yaklaşım*. Güncel Gastroenteroloji, 2014. **18**(2): p. 181-197.
100. Thoua, N., et al., *Amitriptyline modifies the visceral hypersensitivity response to acute stress in the irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2009. **29**(5): p. 552-560.
101. OB, B., *Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklere genel bakış*. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2012. **40**: p. 178-82.
102. Coşkun, T., *Pro-, pre-ve sinbiyotikler*. çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi, 2006. **49**: p. 128-148.
103. Whelan, K., *Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders*. Proceedings of the Nutrition Society, 2013. **72**(3): p. 288-298.
104. Hosseini, A., S. Nikfar, and M. Abdollahi, *Are probiotics effective in management of irritable bowel syndrome?* Archives of medical science: AMS, 2012. **8**(3): p. 403.
105. Ouwehand, A.C., S. Salminen, and E. Isolauri, *Probiotics: an overview of beneficial effects*, in *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications*. 2002, Springer. p. 279-289.

106. Sherman, P.M., J.C. Ossa, and K. Johnson-Henry, *Unraveling mechanisms of action of probiotics*. Nutrition in Clinical Practice, 2009. **24**(1): p. 10-14.
107. Ohashi, Y. and K. Ushida, *Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action*. Animal Science Journal, 2009. **80**(4): p. 361-371.
108. Gueimonde, M., et al., *Competitive exclusion of enteropathogens from human intestinal mucus by Bifidobacterium strains with acquired resistance to bile—A preliminary study*. International journal of food microbiology, 2007. **113**(2): p. 228-232.
109. Mack, D., et al., *Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro*. Gut, 2003. **52**(6): p. 827-833.
110. Wehkamp, J., et al., *NF- κ B-and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by Escherichia coli Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium*. Infection and immunity, 2004. **72**(10): p. 5750-5758.
111. Schlee, M., et al., *Probiotic lactobacilli and VSL# 3 induce enterocyte β -defensin 2*. Clinical & Experimental Immunology, 2008. **151**(3): p. 528-535.
112. Johnson-Henry, K., et al., *Lactobacillus rhamnosus strain GG prevents enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7-induced changes in epithelial barrier function*. Infection and immunity, 2008. **76**(4): p. 1340-1348.
113. Delcenserie, V., et al., *Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract*. Current issues in molecular biology, 2008. **10**(1/2): p. 37.
114. Wells, J.M. *Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli*. in *Microbial cell factories*. 2011. BioMed Central.
115. Saxelin, M., et al., *Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms*. Current opinion in biotechnology, 2005. **16**(2): p. 204-211.
116. Weichselbaum, E., *Probiotics and health: a review of the evidence*. Nutrition Bulletin, 2009. **34**(4): p. 340-373.
117. Hickson, M., et al., *Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial*. Bmj, 2007. **335**(7610): p. 80.
118. Sazawal, S., et al., *Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials*. The Lancet infectious diseases, 2006. **6**(6): p. 374-382.
119. de Vrese, M., et al., *Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial*. Clinical nutrition, 2005. **24**(4): p. 481-491.
120. Yaşar, B. and O. Kurdaş, *Probiyotikler ve gastrointestinal sistem*. Güncel Gastroenteroloji, 2009. **13**(1): p. 23-28.
121. Koebnick, C., et al., *Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003. **17**(11): p. 655-659.
122. Ivory, K., et al., *Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis*. Clinical & Experimental Allergy, 2008. **38**(8): p. 1282-1289.
123. McFarland, L.V. and S. Dublin, *Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(17): p. 2650.
124. Marco, M.L., S. Pavan, and M. Kleerebezem, *Towards understanding molecular modes of probiotic action*. Current opinion in biotechnology, 2006. **17**(2): p. 204-210.
125. Ford, A.C., et al., *Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2008. **337**: p. a2313.
126. Rees, G., et al., *Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome*. The journal of the Royal Society for the Promotion of Health, 2005. **125**(1): p. 30-34.

127. Shepherd, S.J. and P.R. Gibson, *Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management*. Journal of the American Dietetic Association, 2006. **106**(10): p. 1631-1639.
128. Staudacher, H.M., et al., *Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome*. Journal of human nutrition and dietetics, 2011. **24**(5): p. 487-495.
129. Halmos, E.P., et al., *A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2014. **146**(1): p. 67-75. e5.
130. Barrett, J.S., *Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms*. Nutrition in Clinical Practice, 2013. **28**(3): p. 300-306.
131. Gibson, P. and S. Shepherd, *Personal view: food for thought—western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **21**(12): p. 1399-1409.
132. Shepherd, S.J., M.C. Lomer, and P.R. Gibson, *Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(5): p. 707.
133. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010. **25**(2): p. 252-258.
134. Clausen, M.R., J. Jorgensen, and P.B. Mortensen, *Comparison of diarrhea induced by ingestion of fructooligosaccharide idolax and disaccharide lactulose (role of osmolarity versus fermentation of malabsorbed carbohydrate)*. Digestive diseases and sciences, 1998. **43**(12): p. 2696-2707.
135. Collins, S., et al., *The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome*. Digestive and Liver disease, 2009. **41**(12): p. 850-853.
136. Ravich, W.J., T.M. Bayless, and M. Thomas, *Fructose: incomplete intestinal absorption in humans*. Gastroenterology, 1983. **84**(1): p. 26-29.
137. Fernandez-Banares, F., et al., *Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 1991. **101**(5): p. 1453-1454.
138. Elsenbruch, S., *Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms*. Brain, behavior, and immunity, 2011. **25**(3): p. 386-394.
139. Gearry, R.B., et al., *Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study*. Journal of Crohn's and Colitis, 2009. **3**(1): p. 8-14.
140. Toner, B.B. and D. Akman, *Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(1): p. 11.
141. Grodzinsky, E., et al., *Could gastrointestinal disorders differ in two close but divergent social environments?* International journal of health geographics, 2012. **11**(1): p. 5.
142. Lackner, J.M., et al., *Type, rather than number, of mental and physical comorbidities increases the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013. **11**(9): p. 1147-1157.
143. Przekop, P., et al., *Self-reported physical health, mental health, and comorbid diseases among women with irritable bowel syndrome, fibromyalgia, or both compared with healthy control respondents*. The Journal of the American Osteopathic Association, 2012. **112**(11): p. 726.
144. Hungin, A., et al., *The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2003. **17**(5): p. 643-650.
145. Longstreth, G.F. and J.F. Yao, *Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis*. Gastroenterology, 2004. **126**(7): p. 1665-1673.
146. Kennedy, T. and R. Jones, *Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population*. British journal of surgery, 2000. **87**(12): p. 1658-1663.

147. Elsenbruch, S. and P. Enck, *Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders*. Nature reviews gastroenterology & hepatology, 2015. **12**(8): p. 472.
148. Shepherd, S.J., et al., *Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(7): p. 765-771.
149. y López, N.P., E. Torres-López, and F. Zamarripa-Dorsey, *Clinical response in Mexican patients with irritable bowel syndrome treated with a low diet low in fermentable carbohydrates (FODMAP)*. Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 2015. **80**(3): p. 180-185.
150. De Roest, R., et al., *The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study*. International journal of clinical practice, 2013. **67**(9): p. 895-903.
151. Ong, D.K., et al., *Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010. **25**(8): p. 1366-1373.
152. Nikfar, S., et al., *Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Diseases of the colon & rectum, 2008. **51**(12): p. 1775-1780.
153. Rao, S.S.C., S. Yu, and A. Fedewa, *Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(12): p. 1256-1270.
154. Yoon, J.S., et al., *Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2014. **29**(1): p. 52-59.
155. Pedersen, N., et al., *Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(43): p. 16215.
156. Biesiekierski, J.R., et al., *No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates*. Gastroenterology, 2013. **145**(2): p. 320-328. e3.
157. Staudacher, H.M., et al., *Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome—4*. The Journal of nutrition, 2012. **142**(8): p. 1510-1518.
158. Halmos, E.P., et al., *Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment*. Gut, 2015. **64**(1): p. 93-100.
159. Binder, H.J., *Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea*. Annual review of physiology, 2010. **72**: p. 297-313.
160. Cha, B.K., et al., *The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of clinical gastroenterology, 2012. **46**(3): p. 220-227.
161. Yoon, H., et al., *Effect of administering a multi-species probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of clinical biochemistry and nutrition, 2015. **57**(2): p. 129-134.
162. Böhn, L., et al., *Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial*. Gastroenterology, 2015. **149**(6): p. 1399-1407. e2.
163. Staudacher, H.M., et al., *A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores Bifidobacterium species: a randomized controlled trial*. Gastroenterology, 2017. **153**(4): p. 936-947.

7. EKLER

EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: İrritabl Bağırsak Sendromunda FODMAP diyetine probiyotik eklenmesinin semptomlar üzerine etkisi: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma.

Protokol No:

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

Çalışmaya Katılan Gönüllünün Adı-Soyadı:

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) sık görülen, karın ağrısı, şişkinlik ve dışkılama değişiklikleri ile karakterize işlevsel bir sindirim sistemi hastalığıdır. Hastaların yaşam kalitesini düşüren bu hastalığın tedavisinde değişik diyetler, spazm çözücü ilaçlar, antidepresanlar, psikolojik tedaviler (psikoterapi, hipnoz vb), kabızlık ilaçları ile pre ve probiyotikler kullanılabilmektedir. Ancak bu tedavi / tedaviler bir kısım hastada semptomatik rahatlama sağlarken bir kısım hastada yeterli düzelme sağlamamaktadır. İBS'lu hastaların azımsanmayacak bir kısmında yakınmaları mevcut tedavilere rağmen devam etmektedir. Bu nedenle bu hastalar için daha etkili olabilecek tedavi arayışları devam etmektedir.

FODMAP (fermente olan oligo, di, monosakkaridler ve polioller); sindirim sisteminde emilimi az olan kısa zincirli karbonhidratlardır. Bunlar kalın bağırsakta hızla değişime uğrar ayrıca aşırı bakteri üremesine de sebep olurlar. Böylece bağırsakta gaz oluşumuna neden olurlar. FODMAP açısından zengin yiyecekler; buğday, çavdar, soğan, sarımsak, baklagiller ve bazı sert kabuklu yemişler, süt ve süt ürünleri, elma, armut, karpuz, yapay tatlandırıcılar, mantar ve karnabahar vb. FODMAP kısıtlı diyet bunların diyetle sınırlandırılmasını temel almaktadır.

Probiyotikler, sindirim sisteminde belirli sayıda bulunan ve tüketildiğinde bireyin bağırsaklarındaki bakterilerin sayıca dengesini sağlayarak sindirim sistemi ve bağırsak sağlığını koruyan canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenleri tanımlamaktadır. Probiyotik gıda ise içerisinde yeterli miktarda canlı probiyotik mikroorganizma bulunduran ve raf ömrü sonuna kadar bu canlılığı muhafaza eden üründür. Bağırsakta bakteri dengesinin korunmasına yardımcı olan bu mikroorganizmalar, özellikle stres veya hastalık nedeniyle denge bozulduğunda ve antibiyotik kullanımından sonra bağırsaktaki bakteri yoğunluğu azaldığında önem taşımaktadır.

Günümüzde önemi giderek artan probiyotikler üzerinde pek çok araştırma yürütülmektedir. Bu çalışmalara göre probiyotiklerin sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkileri söz konusudur. Probiyotikler; sindirim etkinliğinin ve gıdalarla alınan bazı vitamin ve minerallerin emiliminin artmasını sağlayabilmektedir. Bağırsak hareketlerinin düzenlenmesine yardımcı olmakta ve böylece kabızlığın, iltihaplı bağırsak hastalıklarının, enfeksiyonların ve laktoz intoleransın önlenmesinde, karaciğerin ve böbreğin görev yükünün azaltılmasında ve bağışıklık sisteminin güçlenmesinde etkili olabilmektedir. Probiyotiklerin bir diğer kullanım alanı da İBS'dir. İBS'lu hastalar üzerinde yapılmış çok sayıda çalışmada karın ağrısı, şişkinlik ve dışkılama değişikliği gibi şikayetler üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Probiyotikler hiçbir ciddi yan etki gösterilmemiş ve güvenlilikleri ispat edilmiş ürünlerdir. Çalışmalarda ilaçsız ilaç olarak bilinen (plasebo) ile benzer yan etki profili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda İBS'lu hastalarda FODMAP kısıtlı diyet ve probiyotiklerin birlikte kullanılmasının semptomlar üzerine olan etkisi, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir şekilde araştırılacaktır. Aynı ayrı kullanıldıklarında etkili olan bu 2 tedavi yönteminin birlikte kullanılmasının, İBS'nda semptom kontrolünde daha etkili olup olmadığı araştırılmış olacaktır. Çalışmaya katılan tüm hastalara FODMAP kısıtlı diyet bir diyetisyenin açıklamaları ve kontrolünde başlanacaktır. Bu diyeti alan hastaların yarısına

probiyotik ihtiva eden gerçek ilaç yarısına ise plasebo verilecektir. Burada çift körden kasıt hastanın ve doktorun hastaya verilen ilacın gerçek ilaç mı yoksa plasebo mu olduğunu bilmeyecek olmasıdır. Hangi gruba düşeceğinizi yaz-tura yöntemi ile rasgele şekilde olacaktır. Yani siz gerçek ilaç verilecek gruba denk düşmeyebilirsiniz. Plasebo ya da probiyotik 21 gün içinde günde 1 defa uygulanacaktır. Çalışmaya başlarken size bazı doldurmanız gereken ve şikayetlerinizi puanlayacağınız anketler verilecektir. Bu anketlerin bazısını günlük şeklinde evde doldurmanız istenecektir, bir kısmı ise çalışmaya başlarken ve çalışma bitiminde olmak üzere iki kere uygulanacaktır. Çalışma önce ve sonrasında yapılacak olanlar anketler vizuel ağrı skoru (VAS), Bristol Dışkı Kartı, İBS Şiddet Skoru. Günlük evde FODMAP diyet dışında yediklerinizi not etmenizi isteyeceğiz. Bu çalışmaya girmeniz dahilinde sizden çalışma amaçlı hiçbir tetkik yapılmayacaktır. Masraflarla ilgili sizden ve bağlı bulunduğunuz sağlık güvenlik kuruluşundan ödeme alınmayacaktır. İlaçlar ve plasebo için ücret alınmayacaktır. Çalışma sırasında herhangi bir sorunuz ya da sorunuz olduğunda aşağıda adı geçen araştırmacılara ulaşabileceksiniz.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınız ve yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli tutulacaktır. **Hastaların bilgilerine sadece onların devam edegelen tedavilerini yapan proje araştırmacıları'nın (Prof. Dr. Müjde Soytürk, Yrd. Doç. Dr. Göksel Bengi, Ast. Dr. Beril Turan) erişimi olacaktır.** Çalışma verileri herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

“İrritabl Bağısak Sendromunda FODMAP diyetine probiyotik eklenmesinin semptomlar üzerine etkisi: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma” kapsamında elde edilecek olan verilerin

“sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum”

“ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”

“hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum”

Ulaşılabilecek Telefon Numarası: Dr. Beril Turan>>05322720799

Hastanın Adı Soyadı:

(Hasta onay veremeyecekse)Yakınının Adı Soyadı:

Yakınlığı:

Tarih: İmzası:

Adres:

Telefon:

Açıklama yapan araştırmacının Adı: Soyadı:

Telefon:

Tarih: İmzası:

Sorumlu Hekimler:

1.

Açıklamaya tanıklık eden kurum görevlisinin Adı: Soyadı:

Tarih: İmzası:



EK-2 OLGU RAPOR FORMU

Adı Soyadı:

Yaş/Cinsiyet:

Mesleği:

Telefon Numarası:

Ek Hastalıkları:

Geçirdiği ameliyatlar:

Kullandığı İlaçlar:

İBS tipi:

İlk Başvuru Tarihi:

İlk Başvurudaki;

* VAS skoru (EK-1):

* Bristol Dışkı Kartı (EK-2):

* İBS Şiddet Skoru (EK-3):

Kontrol Başvuru Tarihi:

Kontrol Başvurudaki;

* VAS skoru (EK-1):

* Bristol Dışkı Kartı (EK-2):

* İBS Şiddet Skoru (EK-3):

FODMAP diyet uyumu (günlük olarak anket olarak not edilecek) :

Probiyotik/Plasebo düzenli kullanımı (günlük olarak anket olarak not edilecek) :

Çalışmaya devam ettiği süre:

Çalışmayı bırakmış ise nedeni:

Yorum:

EK-3 VİZÜEL AĞRI SKORU



EK-4 BRİSTOL DİŞKİ SKALASI

	Tip 1: Keçi pisliği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosıs gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

EK-5 İBS ŞİDDET SKORU

1) Ağrınızın şiddeti nedir?

0	25	50	75	100
Hiç ağrı yok	Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli	Çok şiddetli

2) Ağrınız olduğunuz zaman karın ağrınızın şiddeti nedir?

0	25	50	75	100
Hiç ağrı yok	Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli	Çok şiddetli

3) Karın şişkinliğinizin şiddeti nedir?

0	25	50	75	100
Hiç ağrı yok	Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli	Çok şiddetli

4) Bağırsak alışkanlığınızdan ne kadar memnunsunuz?

0	33	66	100
Çok memnunum	Oldukça memnunum	Memnun değilim	Hiç memnun değilim

5) İBS hayatınızı nasıl etkiliyor?

0	33	66	100
Hiç	Biraz	Oldukça fazla	Sürekli