



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA
MİKROSKOPİK (LENFOSİTİK VE KOLLAJENÖZ) KOLİT
SIKLIĞI VE SİTOKİN DÜZEYLERİ**

Uzm. Dr. FEYZULLAH UÇMAK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR – 2011



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA
MİKROSKOBİK (LENFOSİTİK VE KOLLAJENÖZ) KOLİT
SIKLIĞI VE SİTOKİN DÜZEYLERİ**

Uzm. Dr. FEYZULLAH UÇMAK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMAN

Prof. Dr. VEDAT GÖRAL

DİYARBAKIR - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin fikir ve planlanma aşamalarında desteğini esirgemeyen, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Vedat Göral' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca mesleğimde bilgi ve becerimi kazanmamda emeği geçen Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Emin Yılmaz, hocalarım Prof. Dr. Kendal Yalçın ve Doç. Dr. Muhsin Kaya ile birlikte diğer tüm hocalarıma şükranlarımı sunuyorum.

Tezime olan katkılarının yanında uzmanlık eğitimim boyunca beraber olduğum ve çalışmaktan keyif aldığım başta Dr. Remzi Beştaş ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma, endoskopi ünitesindeki Nurşen ve Şadiye hemşire hanımlara, personeller Hasan, Mehmet, Yılmaz beyler ile Özlem hanıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tezime olan önemli katkılarından dolayı Prof. Dr. Nuriye Mete, Prof. Dr. Yusuf ÇELİK ve Yard. Doç. Dr. Uğur Fırat' a teşekkürü bir borç bilirim

Çalışmama interlökin kitlerini temin etmek suretiyle verdikleri katkılarından dolayı Ali Raif ve Deva ilaç sanayi yönetici ve temsilcilerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi destelerini esirgemeyen, varlıklarını daima yanımda hissettiğim, ömrüm boyunca gurur duyup, layık olmaya çalışacağım annem, babam ve kardeşlerime sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Ve, sevgi ve desteklerini esirgemeyen, tüm zor zamanlarımda yanımda olan sevgili eşim Derya, oğlum Ahmet Taha ve kızım Elif Sena iyi ki varsınız, yürek dolusu sevgilerimi sunuyorum

Mayıs 2011

Dr. Feyzullah Uçmak

Kısaltmalar

BAÇ:	Bakteriyel Aşırı Çoğalma
BDŞDS:	Bristol Dışkı Şekli Değerlendirme Skalası
FGH:	Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık
GİS:	Gastrointestinal Sistem
H&E:	Hematoksilen&Eozin
HT:	Hidroksi Triptamin
İBH:	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS:	İrritabl Barsak Sendromu
İBS-D:	Diyare predominant İrritabl Barsak Sendromu
İBS-K:	Konstipasyon predominant İrritabl Barsak Sendromu
İBS-M:	Miks tip İrritabl Barsak Sendromu
İL:	İnterlökin
iEL:	İntraepitelyal Lenfosit
KK:	Kollajenöz Kolit
LK:	Lenfositik Kolit
MK:	Mikroskopik Kolit
NSAİİ:	Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
Pİ-İBS:	Postinfeksiyöz İrritabl Barsak Sendromu
PPI:	Proton Pompa İnhibitörleri
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TGF:	Transformin Growth Faktör
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
TCA:	Trisiklik Antidepresanlar

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	I
Kısaltmalar	II
İçindekiler	III
Türkçe Özet	IV-V
İngilizce Özet (Summary)	VI-VII
1.Giriş ve Amaç	1-2
2.Genel Bilgiler	3-31
2.1. İrritabl Barsak Sendromu	3-18
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Klinik Belirtiler	3-4
2.1.3. Patofizyoloji	5-8
2.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	9-15
2.1.5. Tedavi	15-18
2.2. Mikroskopik Kolit	18-27
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	18-19
2.2.2. Patogenez	19-22
2.2.3. Klinik	22-23
2.2.4. Laboratuvar	23
2.2.5. Tanım	23-25
2.2.6. Tedavi	26-27
2.3. Sitokinler	28-31
2.3.1. IL-1	28-29
2.3.2. IL-6	29
2.3.3. TNF	30
2.3.4. İrritabl Barsak Sendromlu Hastalarda İmmün Sistem	30-31
3. Gereç ve Yöntem	32-34
4. Bulgular	35-40
5. Tartışma	41-48
6. Kaynaklar	49-58

ÖZET

Giriş: Mikroskopik kolit karın ağrısı ve ishal ile karakterize olan, endoskopik incelemede mukozanın hemen her zaman normal olarak saptandığı ancak alınan biyopsi örnekleri ile tanı konan klinik tablodur. İshal ve kronik karın ağrısı ile başvuran bir hastada şüphe edilmeyip biyopsi alınmadığında bu hastalara irritabl barsak sendromu tanısı konabilir. Bu da hastaya yaklaşımı olumsuz yönde etkiler.

Amaç: Roma III kriterlerine göre tanı almış olan ishal ve kabızlık baskın İBS hastalarında mikroskopik kolit sıklığını saptamak ve sitokin düzeyleri ile İBS tipi ve MK varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmaya İBS tanısı konulan hastalar alındı. Bu hastalar Roma III kriterleri ve Bristol Dışkı Şekli Değerlendirme Skalası (BDŞDS) kullanılarak İBS-D daire baskın İBS (İBS-D) ve kabızlık baskın İBS (İBS-K) gruplarına ayrıldı. Tüm hastalara kolonoskopi uygulanarak beş farklı lokalizasyondan (çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve rektosigmoid bölge) biyopsiler alınarak histopatolojik incelemeler yapıldı. Ayrıca hastaların periferik kan örneklerinden serum TNF- α , serum IL-1 β ve IL-6 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 89 İBS'li hastanın 40'ı İBS-D, 49'u İBS-K idi. İBS-D ile İBS-K grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu. Hastaların İBS semptomlarının süresi mikroskopik kolit saptanmayanlarda 50.67 ± 50.72 ay iken mikroskopik kolit saptanan hastalarında 28.89 ± 14.80 ay idi.

İBS-D'li hastaların 9'unda (%22.5), İBS-K'lu hastaların 10'unda (%20.4) MK saptandı. Mikroskopik kolit tanısı alan hastaların hiçbirinde rektosigmoid bölgeden alınan biyopsilerde tutulum saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile MK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. TNF- α düzeyleri İBS-K grubunda daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.013$).

Tartışma: İBS hastalarında MK sıklığı normal popülasyondaki sıklığına göre yüksektir. Çalışmamızda diare ve kabızlık baskın İBS semptomları olan hastalarda mikroskopik kolit saptanma sıklığı açısından fark saptanamamıştır. Semptom süresi uzun olan hastalarda

mikroskopik kolit sıklığı daha fazla olup MK tanısını dışlamak için rektosigmoid bölgeden biyopsi alınması yeterli değildir.

Anahtar kelimeler: İrritabl Barsak Sendromu, Mikroskopik kolit, Sitokinler

SUMMARY

Introduction: Microscopic colitis characterised by abdominal pain and diarrhea, is a clinical entity diagnosed only by biopsy due to mucosa is always totally normal in endoscopic investigation. If biopsy wasn't taken when patients refer to hospital with symptoms of abdominal pain and diarrhea, the irritable bowel syndrome can be diagnosed in those patients. These effects negatively to patient approach.

Aim: Our aim is to investigate the frequency of microscopic colitis in constipation and diarrhea dominant IBS patients diagnosed according to Roma III criteria and the relation between cytokine levels in microscopic colitis and IBS subtypes.

Patients and Methods: In this study, patients diagnosed as IBS were included. These patients were divided into two category as IBS diarrhea dominant (IBS-D) and IBS constipation dominant (IBS-C) according to Roma III criteria and the Bristol stool scala. All patients were went to colonoscopy and biopsies were taken from five different regions (caecum, ascending colon, transverse colon, descending colon and rectosigmoid region) and histopathological investigation were made. In addition to this, patient's peripheric blood samples were taken for serum TNF- α , IL-1 β and IL-6.

Findings: From 89 patients taken to the study, 40 were IBS-D and 49 were IBS-C. When IBS-D and IBS-C grups were compared, there were no statistically significant difference with age and sex. Although patient's IBS symptom time was 28.89 ± 14.80 months in microscopic colitis diagnosed group, in the microscopic colitis undiagnosed group the time was 50.67 ± 50.72 months.

Nine (22,5%) patients in IBS-D group and 10 (20,4%) patients in IBS-C group, microscopic colitis were diagnosed. In all patients diagnosed as microscopic colitis, rectosigmoidal region was uninvolved.

Results: In our study, between IL-1 β , IL-6 ve TNF- α levels and microscopic colitis, no statistically significant difference were found. TNF- α leves were statistically significantly high in IBS-C group ($p=0,013$).

Discussion: In IBS patients MC frequency are high according to normal population. In our study, diarrhea and constipation symptom dominant IBS patients, there were no significant difference for microscopic colitis diagnosis. Since in long-time symptomatic patients,

microscopic colitis frequency are high, rectosigmoidal regional biopsy is not enough to exclude diagnosis.

Key words: Irritable Bowel Syndrome, Microscopic colitis, Cytokines

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS) herhangi bir organik nedenin yokluğunda kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlıklarındaki değişikliklerle karakterize gastrointestinal bir sendromdur. En sık tanı konulan gastrointestinal durumdur ve gastroenterologlara başvuran hastaların yaklaşık % 30'unu oluşturur (1). Dünya genelinde yetişkin popülasyonda İBS prevalansı % 10-20 olarak bildirilmektedir (2-4). İBS her iki cinsi ve tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte tanı konulanların çoğunluğunu kadın ve genç yaştakiler oluşturur. Pik prevalans üçüncü ve dördüncü dekatlarda görülmektedir, Kuzey Amerika'daki bir çalışmada kadın:erkek oranı 2:1 olarak saptanmıştır (3-5).

Mikroskopik kolit (MK) kronik sulu diyare, normal radyolojik ve kolonoskopik görünüm ve kolonda mikroskopik anormalliklerle karakterize antiteleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. MK özellikle yaşlılarda kronik sulu diyarenin en sık sebebidir. MK'in lenfositik kolit (LK) ve kollajenöz kolit (KK) olmak üzere iki formu mevcuttur (6). MK tanısı kolon biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesi sonucunda konmaktadır. KK ve LK en sık elli ve yetmişli yaşlar arasında görülmektedir. Her iki hastalıkta değişik oranlarda kadın cinsiyet baskındır. MK ayrıca artrit, çölyak hastalığı ve otoimmün hastalık gibi durumlarla sıklıkla ilişkilidirler. İspanya'da yapılan bir araştırmada genel popülasyondaki yıllık insidansları LK için 3,1/100.000 ve KK için 1,1/100.000 olarak hesaplanmıştır. Semptomların başlangıç yaşı KK için 53, LK için 64 olarak bulunmuştur (7). Amerika'da 1985-2001 yılları arasında MK için yıllık insidans 8,6/100.000 olarak saptanmış olup gözlem döneminin sonuna doğru insidansda belirgin artış olduğu gözlenmiştir (8).

İBS'nu saptayacak biyolojik, anatomik ve fizyolojik bir belirteç bulunmamaktadır (1). Uygulansa bile kolonoskopi ve biyopside dikkate değer bulgular saptanmayabilir. Tanı semptomla dayalı olup uzmanlar tarafından belirlenmiş kriterlere (Maning, Roma kriterleri) dayanmaktadır. Kuzey Amerika'da İBS prevalansı %10-15 arasında olup (9) bu MK'in 100 katına denk gelmektedir.

Mikroskopik kolit histolojik kriterlere göre, İBS semptomatik kriterlere göre tanı konulmaktadır. Mikroskopik kolit ve İBS benzer semptomlar ve endoskopik bulgulara sahiptir. Her iki hastalık da yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. İBS ve MK arasındaki tanı örtüşmesi her bir hastalığın farklı potansiyel tedavileri nedeniyle önem taşımaktadır (10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda semptom örtüşmesi nedeniyle İBS hastalarında, özellikle diyare baskın tipinde mikroskopik kolitin artmış sıklığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11-13). Diğier taraftan mikroskopik kolitli hastalarda %50 civarlarında İBS semptomlarını karşıladıkları bildirilmektedir (10, 14-15). Bu iki klinik durumun ayrımının yapılması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.

Bu çalışmada prospektif olarak Roma III kriterlerine göre diyare ve konstipasyon baskın İBS hastalarında MK sıklığı ve sitokin düzeylerini araştırmayı planladık. Sitokin düzeyini çalışmamıza eklememizdeki amaç İBS alt tipleri arasında farklılığın olup olmadığının belirlenmesinin yanında sıklığı normal popölasyona göre daha yüksek olduğu gözlenen MK hastalarını invaziv girişimlerden kolonoskopik biyopsi yapılacak İBS hastalarını öngörüde yardımcı olup olamayacağını araştırmak idi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İrritabl Barsak Sendromu

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

İrritabl barsak sendromu (İBS) herhangi bir organik nedenin yokluğunda kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlıklarındaki değişikliklerle karakterize gastrointestinal bir sendromdur. En sık tanı konulan gastrointestinal durumdur ve gastroenterologlara başvuran hastaların yaklaşık % 30'unu oluşturur (1).

Dünya genelinde yetişkin popülasyonda İBS prevalansı % 10-20 olarak bildirilmektedir (2-4). Avrupa'daki prevalansı % 11,5 saptanmış olup ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda İBS sıklığı Elazığ'da % 6,3 (kadınlarda % 7.4, erkeklerde % 5), Sivas il merkezinde yapılan çalışmada ise % 19.1 olarak saptanmıştır (17-18). İBS her iki cinsi ve tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte tanı konulanların çoğunluğunu kadın ve genç yaşta kişiler oluşturur. Pik prevalans üçüncü ve dördüncü dekatlarda görülmektedir, Kuzey Amerika'daki bir çalışmada kadın:erkek oranı 2:1 olarak saptanmıştır (3-5).

Diğer birçok hastalığın aksine, sosyoekonomik açıdan daha iyi olan toplumlarda İBS gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Hastalık yaşamı tehdit etmemekle birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir (19). İBS'li hastalar bazı çalışmalarda direkt (sağlık merkezlerine başvuru, tanısal değerlendirmeler, tedavi) ve indirekt maliyetleri (işgücü kaybı, üretkenliğin azalması) yıllık yaklaşık 30 milyar dolarla sağlık sistemi için önemli bir yük oluşturmaktadır (20).

2.1.2. Klinik belirtiler

İBS'li hastalarda hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal yakınmalar bulunabilmektedir. Bununla birlikte kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlığındaki değişikliğinin oluşturduğu semptom kompleksi hâlâ İBS'nin nonspesifik primer karakteristiği olarak durmaktadır (21).

Karın Ağrısı: İBS'de karın ağrısı değişik şiddet ve aralıklı artışlarla bir kramp hissi olarak tanımlanmıştır. Ağrının yeri ve karakteri oldukça değişkendir (21-22). Emasyonel stres ve yemek yeme gibi bazı faktörler ağrıyı artırırken defekasyon sıklıkla bir miktar rahatlama sağlamaktadır.

İBS'deki karın ağrısındaki değişkenliğe karşın bazı klinik durumlar sendromla bağdaşmaz ve organik bir hastalığı araştırmayı gerektirmektedir. Bu durumlar:

- İştahsızlık, beslenme bozukluğu ve kilo kaybı ile birlikte ağrının olmasıdır (majör psikolojik hastalık olmadıkça İBS'de nadirdir).
- Ağrının progresif, uykudan uyandıran veya uykuya engelleyen özellikte olmasıdır.

Barsak alışkanlığında değişiklik: İBS'li hastalar ishal, kabızlık, birbirini izleyen ishal ve kabızlık veya normal barsak alışkanlığıyla ardışık ishal yada kabızlık şeklinde değişen barsak alışkanlıklarından şikayetçi olabilirler.

İshal genellikle fazla miktarda olmayan, sık sık yapılan gevşek gayta şeklinde karakterizedir. Gayta sıklıkla sabahları veya yemek sonrası meydana gelir. Dışkılamadan önce karın alt kadranslarında kramplar oluşur. Acil defekasyon hissi ve dışkılama sonrası tam olmayan boşalma hissi olabilir.

İBS'li hastaların yaklaşık yarısı gayta ile birlikte mukus boşalmasından yakınır (23). Büyük miktarda ishal, kanlı ishal, noktürnal ishal ve yağlı ishal İBS ile ilişkili olmayıp organik bir sebebe bağlıdır.

Kabızlık arada ishal veya normal barsak alışkanlığı ile günlerden aylara kadar sürebilir. Gayta sıklıkla sert ve koyun pisliği olarak tanımlanabilir. Hastalarda rektum boş olduğu halde tam boşalmama hissi tarifleyebilirler.

Gastroözofajiyal reflü, disfaji, erken doyma, aralıklı dispepsi, bulantı, kalp dışı göğüs ağrısını içeren üst gastrointestinal sistem semptomları İBS'li hastalarda sıktır (21). İBS'li hastalar sıklıkla karın şişkinliği ve mide gazı-geğirme formunda aşırı gaz üretiminden yakınır.

İBS'li hastalar seksüel disfonksiyon, dismenore, disparöni, idrar sıklığında artış ve firomiyalji semptomlarını içeren ekstraintestinal yakınmalar sıktır (24-25).

Fizik muayane İBS'de genellikle normaldir. Kolon üzerinde derin palpasyonla hassasiyet önemli bir bulgudur.

2.1.3. Patofizyoloji

İBS'nin patogeneğinde anormal motilite, visseral hipersensitivite, düşük derecede inflamasyon, fekal floradaki değişiklikler, bakteriyel aşırı çoğalma, gıda alerjisi, genetik predispozisyon ve stresi içeren farklı mekanizmalardan birkaçı rol almaktadır.

2.1.3.1. Gastrointestinal motilite

İBS'nin semptomları defekasyon anormalliklerini içerdüğinden dikkatleri kolonik motilite üzerine yoğunlaştırmıştır. İBS'li bazı hastalarda luminal kontraksiyonların sıklığında artış ve irregülerite (26-28), konstipasyon baskın tip İBS'de (İBS-K) uzamış transit zamanı (29) ve ishal baskın tip İBS'de (İBS-İ) kolesistokinin ve gıda alımına abartılı motor yanıt (30) gibi gastrointestinal sistemin anormal motor anormallikleri saptanmıştır.

2.1.3.2. Visseral hipersensitivite

Visseral algılamada artış veya visseral aşırı duyarlılık İBS'li hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. Gastrointestinal sistemdeki algılama barsak duvarındaki değişik reseptörlerin stimülasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu reseptörlerin ilettiği sinyaller afferent nöral yollardan geçerek spinal kordun arka boynuzuna ve nihayetinde beyine ulaşır. Visseral aşırı duyarlılığı olan hastaların sindirim esnasında barsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara anormal şekilde duyarlı oldukları düşünülmektedir. İBS'lilerde yapılan balon distansiyon çalışmalarında ağrıya neden olan basınç ve volüm, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır (31-33). Sensitivitedeki bu artış visseral efferentlere spesifiktir, İBS'li hastalarda yapılmış olan somatik ağrı çalışmalarında somatik ağrı eşiklerinin normal veya hatta artmış olduğu saptanmıştır (34-35) İBS'li hastalardaki rektal distansiyon ayrıca kontrol grubundan daha fazla serebral kortikal aktiviteyi artırmıştır (36). Normal uyarılara barsakların artmış duyarlılıklarının lokal gastrointestinal sinir sistemi, beyinden santral modülasyon ile veya ikisinin bazı kombinasyonlarıyla olup olmadığı tam olarak açık değildir (37-39).

2.1.3.3. İntestinal inflamasyon

İmmüno kimyasal araştırmalar İBS'li bazı hastalarda özellikle immün hücreler ve markırlardaki değişikliklerle karakterize olan mukozal immün sistem aktivasyonu ortaya çıkarmıştır (12, 40-44)

İBS'li hastaların kolon ve ince barsaklarında lenfosit sayısında artışlar bildirilmiştir (12, 41). İBS'li 10 hastanın tam kat jejunal biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada dokuz hastada myenterik plexusda lenfosit infiltrasyonu ve sekiz hastada nöron dejenerasyonu saptanmıştır (41). Bu hücreler enterik nöron sistemini aktive etme yeteneğine sahip, barsak içinde anormal motor ve visseral yanıtı sebep olan mediyatörleri (nitrik oksit, histamin, proteazlar) salıverirler. İBS-D'li hastaların gayta örneklerinde yüksek seviyelerde serin-proteaz aktivitesi saptanmıştır (45). Bu hastalardan elde edilen fekal ekstrakt fare kolonuna intraluminal olarak infüze edildiğinde farenin kolon hücrelerinin permabilitesi ve visseral ağrı artmıştır, bu etkiler serin proteaz inhibitörleri verildiğinde görülmemiştir (45).

Göral ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kolonoskopik biyopsilerde İBS-D grubundaki mast hücre sayısında İBS-K ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik gösterilmiştir (46).

Mast hücreleri immün sistemin etkili hücrelerindendir. İBS'li hastaların terminal ileum, jejunum ve kolonlarında mast hücrelerinin sayısında artış gösterilmiştir (42-43). İBS'deki karın ağrısı ve kolon sinir hücrelerinin yakınındaki aktive mast hücrelerinin varlığı arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (43).

Sitokinler immün yanıtı karşılık oluşan proteinlerdir. İBS'li hastalarda plazma proinflatuvar interleokinlerinin yüksek seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40, 44). Ayrıca İBS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında daha yüksek miktarlarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ürettikleri gösterilmiştir (40).

Akut bakteriyel gastroenterit atağından sonra hastaların bir kısmında barsak semptomlarının devam ettiği ve İBS geliştiği bildirilmektedir. Bu durum postinfeksiyöz İBS (Pİ-İBS) olarak adlandırılmaktadır. Çalışmalar akut gastroenterit atağı geçiren hastalarda İBS riskinin arttığını göstermektedir (47-48). Akut gastroenterit sonrası İBS insidansının % 10 olduğu ve İBS riskinin sekiz kat arttığı bildirilmektedir. Postinfeksiyöz İBS için risk faktörleri; ileri yaş, uzayan ateş, anksiyete ve depresyon olarak belirlenmiştir (48). Bu hastalarda submukozal serotonin içerikli enterokromafin hücreler ve T lenfositlerin arttığı gösterilmesi mukozal inflamasyonun patogeneizde rol aldığını desteklemektedir (49). Artmış serotonin düzeyleri artmış gastrointestinal motilite ve visseral hipersensitiviteye yol açmaktadır.

2.1.3.4. Bakteriyel aşırı çoğalma

Bakteriyel aşırı çoğalma (BAÇ) ve İBS arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Test dozunda karbonhidrat alımını takiben yapılan nefes testi çalışmalarında İBS'li hastalarda hidrojen düzeylerinin anormal olduğu gösterilmiştir (50-51). Ayrıca BAÇ'nın tedaviyle düzeltilmesi sonrasında semptomların düzeldiği gösterilmiştir (51-52). İntestinal bakterilerin ürünü olan metan gazının üretimi İBS-K hastalarda artmış olarak saptanmıştır (53).

2.1.3.5. Gıda allerjisi

İBS'li hastalarda yemek sonrası şikayet bildirimi nedeniyle besinlere intoleransın İBS semptomları ile ilişkisi bir çok çalışmada incelenmiştir. Yemek yedikten sonra şikayetlerin artması, kolondaki motor aktivitenin fizyolojik olarak artışı ile veya İBS'li hastaların aşırı duyarlılıkları ile açıklanabilir (54). Dışlama diyetleri ile yapılan farklı çalışmalarda, genellikle süt, yumurta ve buğdayı kapsayan farklı besinlerin diyetten çıkarılması ile şikayetlerde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (55). Her ne kadar İBS'nin lifli besinlerin yetersizliğine bağlı olduğu ileri sürülse de lifin rolü tartışmalıdır (56). Lifli besinlerin tüketimini arttırmak kabızlığı düzeltse de tahıllara ait lifin artışı şikayetlerin kötüleşmesi ile sonuçlanmıştır (57). Yeni çalışmalar, farklı besinlere karşı IgG veya IgE tipi antikorları araştırmaktadır ve diyetten ilgili besinlerin çıkarılmasının semptomlar üzerine olan etkilerini incelemektedir. Hastalarda en çok maya, süt, yumurta, buğday, akaju cevizi, bezelye, badem ve arpaya karşı antikor bulunmuştur (58).

2.1.3.5. Genetik

İkizlerde yapılan çalışmalar dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde 2 kat daha fazla İBS olduğunu göstermiştir. Familial agregasyon üzerine sınırlı çalışmalar, karın ağrısı veya barsak hastalığı öyküsü olan bir aile bireyi (eşler hariç) olan kişilerde İBS olma olasılığı 2 kat artmış olduğunu bildirmektedir. Çevresel faktörlerin bu bulguyu açıklamaya yardım etmesi muhtemeldir (örn: aile bireylerinin semptom durumunun farkında olmaları, şikayetleri olanları şikayetlerini tartışmaya ve bunun için yardım isteğinde bulunmaya daha fazla neden oluyor olabilir). Önceki bulgular, İBS'nin IL-10, G-protein GNB3, alfa adrenoreseptör ve SERT'ı içeren seçilmiş gen polimorfizmleri ile birlikte olduğunu da ileri sürmektedir (59). Bu potansiyel bağlantılara rağmen, halen İBS'nin genetik temeli için kesin bir kanıt tespit edilememiştir.

2.1.3.6. Santral sinir sistemi (SSS)

Beyin ile barsaklar arasında duyuşal ve motor fonksiyonu düzenleyen bir aks vardır. Beyinden barsağa gelen sinyaller organizmanın durumuna göre (uyku, uyanıklık, stres, relaksasyon) digestif fonksiyonu düzenler. Tersine barsaktan beyine gelen sinyaller ruhsal durum modülasyonunda olduğu gibi refleks regülasyonda da primer olarak rol oynamaktadır (60). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi çalışmaları rektal distansiyon oluştuğunda İBS’de kontrol grubuna kıyasla limbik sistemin bir parçası olan ‘anterior cingulate cortex’ aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu aktivite artışı, anksiyete ve stresli olaylar ile ilişkilidir (61). S S S; motilite, sekreyon, immün fonksiyon ve kan akışııı düzenler. Aynı zamanda SSS barsakta oluşan olayların algılanmasında da rol oynar. Beyin ile barsak arasındaki bu iki yönlü iletişim şuurlu olarak algılanmaz. Stres, anksiyete veya hoş olmayan olaylar, ağrılı olayların algılanmasını artırırken hipnoz, relaksasyon ve oyalayıcı uğraşlar algısal duyarlılığı azaltabilir. Serotonin, İBS patofizyolojisi ve beyin-barsak bozukluğunun anlaşılması için son dönemde odak noktası haline gelmiştir. Serotonin’in [5 hidroksi triptamin (HT)] %95’i gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücrelerde bulunur. İntaluminal stim lasyon serotonin salınımını uyarır ve 5 HT sekretuar nöronlar ile intrinsik ve ekstrinsik afferent nöronlardaki reseptörlere bağlanır. 5 HT3 reseptör alt tipinin aktivasyonu motilite, sekresyon ve duyarlılıkta artışı, 5-HT4 reseptör alt tipinin aktivasyonu ise motilite ve sekresyonda artışı, visseral duyarlılıkta azalma gibi farklı uyarıcı ve baskılayıcı etkilerin ortaya çıkışı ile sonuçlanır (62). İBS-K’de plazmadaki serotonin salınımı azalmakta, İBS-D’de ise artmaktadır (63).

2.1.3.7. Psikososyal faktörler

Hastaların % 85’inde psikolojik faktörler, gastrointestinal yakınmalar başlamadan önce ya da eř zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. İBS’nin başlangıcında veya tekrarlamasında evlilikte mutsuzluk, eşinden boşanma, çocuklara bağlı anksiyete, sevilen bir yakının kaybı, olağan günlük streslerden kaynaklanan endişeler gibi psikososyal faktörler sorumludur. İBS’li hastalarda depresyon, anksiyete ve panik ataklar arasında g   l  bir ilişki tanımlanmaktadır (64). Anksiyete ve depresyonun diğer yandan nedensel bir faktörden ziyade, hastalığın bir sonucu olması da mümkündür. İBS’li hastalar normal kişilerden daha fazla ölçüde hastalığı kafalarına takma eğilimindedirler. Hastaların yarıya yakınında kanser fobisi olabilmekte ve tedavi programının bir parçası olarak ele alınması gerekmektedir. Cinsel ya da fiziksel taciz  y k s  ile İBS’nin ortaya çıkışı arasındaki

ilişki ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup bu konu halen tartışmalıdır. Daha fazla doktor vizitesine çıkma, daha fazla hastalık davranışı ve daha az tahammül yeteneği görülmektedir.

2.1.4. Tanı ve ayırıcı tanı

Günümüze kadar yapılan çok sayıdaki çalışmalarda İBS'nun etiopatogeneze ilişkin pek çok fikir ileri sürülse de bu hastalığın tanısını koyduracak yapısal ya da biyokimyasal belirteçler günümüzde halen mevcut değildir. Bu nedenle de tanı; semptomların iyi değerlendirilmesine ve benzer durumlara yol açan organik diğer hastalıkların olmadığının gösterilmesine dayanmaktadır.

Hastalığın tanısında günümüzde belirli kriterler kullanılmaktadır. Bunlar içinde 1978'de tanımlanan Manning kriterleri, günümüze kadar pek çok epidemiyolojik çalışmada kullanılmıştır (23). Büyük ölçüde Manning kriterlerinden köken alan Roma I kriterleri 1992, Roma II kriterleri 1999'da yayınlanmıştır (1, 23). Son yıllarda Roma II tanı kriterlerinin klinik uygulamada kullanımı yaygınlaşsa da, esas olarak İBS tanı ve tedavi çalışmalarına hasta sağlamak için ortak kriterler kullanmak amacıyla geliştirilmiştir. Ayrıca tanı kriterlerinin kullanılması, diğer hastalıkları elimine etmek için asırı tanısal test yapılma gereksinimini de azaltmaktadır.

Manning kriterlerinin pozitif prediktif değeri % 65-75 iken, alarm faktörleri yoksa Roma I kriterleri İBS için % 83 tanı koydurucu, Roma II kriterleri ise % 49 tanı koydurucudur (1, 23). Bu nedenle yeni bir arayış içine girilmiştir. 2006'da Roma II kriterleri gözden geçirilmiş ve FGH için Roma III kriterleri bildirilmiştir (**Tablo 2.1**) (21).

Manning kriterleri

- Dışkılamadan sonra geçen ağrı
- Ağrının başlaması ile daha sulu dışkılama
- Ağrının başlaması ile daha sık dışkılama
- Karında distansiyon
- Rektumdan mukus çıkarılması
- Tam olmayan boşalma hissi

Roma I kriterleri

En az 3 aydır devam eden kesintisiz ya da tekrarlayan aşağıdaki semptomlar

- Dışkılama ile rahatlayan ve/veya
- Dışkı sıklığında bir değişiklikte birlikte olan ve / veya
- Dışkının kıvamında değişiklikte birlikte olan karın ağrısı ya da rahatsızlık ve

aşağıdaki kriterlerden ikisinin olması

- Anormal dışkı sıklığı (> 3/ gün veya < 3/hafta)
- Anormal dışkı şekli (topak / sert veya yumuşak / sulu dışkı)
- Anormal dışkılama (ıkınma, sıkışma, veya tam olmayan boşalma hissi)
- Mukus çıkarılması
- Şişkinlik veya abdominal distansiyon hissi

Roma II kriterleri

Geçen 12 ay içerisinde birbirini izlemesi gerekli olmayan ve en az 12 hafta süren karında rahatsızlık hissi ya da ağrı ile birlikte aşağıdaki 3 özellikten ikisinin varlığı

- Dışkılama ile rahatlaması ve/veya
- Başlangıcının dışkının sıklığında bir değişiklik ile ilişkili olması ve / veya
- Başlangıcının dışkının şeklinde bir değişiklik ile ilişkili olması

Tablo 2.1. İrritabl barsak sendromu için Roma III kriterleri

Tanıdan en az altı ay önce başlamak koşulu ile; Son üç ayda, ayda en az 3 gün görülen tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlık hissini aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasıyla birlikte olması ve semptomların hasta başvurusundan 6 ay veya daha uzun süre önce başlaması:

- Semptomların dışkılama ile hafiflemesi
- Dışkılama sıklığındaki değişikliklerle birlikte başlaması
- Dışkı şekil ve görünümündeki değişikliklerle birlikte başlaması

2.1.4.1. İrritabl Barsak Sendromu Tanısını Destekleyen Semptomlar

Aşağıdaki semptomlar İBS tanısını desteklemektedir.

- a) Anormal dışkılama sıklığı
 - Haftada 3 veya daha az dışkılama
 - Günde 3'ten fazla dışkılama
- b) Dışkının şekil ve görünümünün anormal olması
 - Sert, yumru, topak gibi
 - Yumuşak, sulu dışkı
- c) Dışkılama sırasında ıkınma olması

- d) Ani dışkılama gereksinimi olması
- e) Tam boşalamama hissi olması
- f) Mukus dışkılama
- g) Şişkinlik

Roma III'te dışkılama sıklığından çok dışkı şekli vurgulanmış ve baskın dışkı şekline göre alt tipler oluşturulmuştur (**Tablo 2.2**). Dışkı şekli ve kıvamının intestinal geçiş süresi ile ilişkili olduğu, geçiş hızlı olduğunda dışkının şekilsiz yumuşak ve cıvık, geçiş yavaş olduğunda dışkının sert, katı, kuru olduğu, geçiş normal olduğunda ise dışkının normal renk, görünüm ve kıvamda olduğu bilinmektedir. Heaton ve Lewis 1997'de "Bristol Dışkı Şekli Değerlendirme Skalası" (BDŞDS) (**Şekil 2.1**) olarak feçesi sekline göre 7 sınıfa ayırmıştır (65). İBS'lerin % 75'inde alt tipler günler, haftalar, aylar içinde birbirine değişebildiği gibi semptomlar kalıcı da olmayabilir.

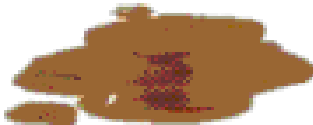
Tablo 2.2. Roma III kriterlerine göre irritabl barsak sendromu alt tipleri
1) Kabızlıkla seyreden İBS (İBS-K): Dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların % 25'inden azında dışkı sulu veya gevşek. 2) İshal ile seyreden İBS (İBS-D): Dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı gevşek, yumuşak, lapa gibi, cıvık veya sulu ve dışkılamaların % 25'inden azında dışkı sert veya topak şeklinde. 3) Miks tip İBS (İBS-M): Dışkılamaların % 25'inde veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların % 25'inde veya daha fazlasında dışkı lapa gibi veya sulu. 4) Sınıflandırılmayan İBS: Diğer İBS alt tiplerini karşılamayan dışkı şekli veya katılığı.

Roma II'de olduğu gibi Roma III kriterlerine göre de karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi İBS'nin klinik özelliklerinden olmazsa olmaz koşuludur. Her ne kadar kriterlerde yer almasa da ağrı sıklıkla yemekle stimüle olmaktadır, bu da muhtemelen yemek sonrası gastrokolonik cevap olarak kolonik kontraksiyonların indüklenmesi ile ilişkilidir (66).

İBS'li hastaların diğer bir özelliği de diğer FGH'ın tanısını koyduracak şikayetler de bildirmeleridir. Semptomların karakteri yada lokalizasyonuna bağlı olarak İBS ile özellikle fonksiyonel dispepsi arasında çok sık semptom örtüşmesi olmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalarda baskın semptomları nedeni ile İBS tanısı konulmuş hastalarda aynı anda fonksiyonel dispepsi bulunması sıklığı %29-90 arasındadır. Benzer şekilde baskın semptomları nedeni ile fonksiyonel dispepsi tanısı konulmuş hastalarda aynı anda İBS bulunma sıklığı %23-47'dir. İsveç'te 130 İBS'li hasta bir yıl sonra değerlendirildiğinde;

hastaların yarısında İBS devam etmesine rağmen, kalan grupta gastro-özofajiyal reflü, fonksiyonel dispepsi, sınıflandırılmayan fonksiyonel semptomlar gelişebildiği yada bir kısmının tamamen semptomsuz kalabildiği gözlenmiştir (67).

İBS ile ekstraintestinal hastalıkların birlikte görülme sıklığı bu hastalıkların gözlenen toplum prevalanslarının çok üzerindedir. Fibromiyaljinin genel toplum prevalansı % 2 iken, İBS'li hastalarda % 32.5 oranındadır. Fibromiyaljisi olanlarda birlikte İBS görülme sıklığı %48 olarak bildirilmiştir (68). Kronik yorgunluk sendromunun toplum prevalansı % 0,4 iken, İBS ile görülme sıklığı ortalama % 51'dir ve İBS'li hastalarda kronik yorgunluk sendromu

Tip 1		Fındık gibi ayrı ayrı sert parçalar (geçişi zor)
Tip 2		Sosis gibi ama yumurtlu
Tip 3		Sosis gibi ama yüzeyinde çatlaklar var
Tip 4		Sosis ya da yılan gibi, düzgün ve yumuşak
Tip 5		Kenarları düzgün olan küçük yumuşak kütleler
Tip 6		Kenarları düzensiz saçaklı parçalar, lapa gibi dışkı
Tip 7		Sulu, katı parçası yok

Şekil 2.1. Bristol dışkı şekli değerlendirme skalası

görölme sıklığı % 15'dir. İBS'li kadınlarda kronik pelvik ağrının, premenstrüel semptomların, dismenorenin ve disparenin normal bireylerden daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca İBS'li hastalar genellikle halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı, pollaküri, uyku bozukluklarından şikayet etmektedirler (69). Semptomlar karakteristik olarak alevlenme ve sönmelerle gider.

Tanıda izlenecek yol:

1. İlk değerlendirme

- a) Öykü (fiziksel, psikolojik, sosyal) ve fizik muayene
- b) Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, dışkı (parazit, gizli kan, lökosit)
- c) Biyokimya
- d) Sigmoidoskopi
- e) Yaşlı hastalarda kolonoskopi

2. Alarm bulgularının araştırılması (**Tablo 2.3**)

3. Ayırıcı tanı yapılması (**Tablo 2.4**)

4. Roma kriterlerinin uygulanması (**Tablo 2.1**)

5. Konservatif tanısal yaklaşım

6. Baskın semptoma dayandırılan ek spesifik araştırmalar.

Semptom kriterlerini kullanarak detaylı bir öykü, sıklıkla İBS ile aynı semptomlara yol açan çoğu organik hastalığın dışlanması sağlar. Öyküde alarm semptomları mutlaka araştırılmalıdır (**Tablo 2.3**). Fizik muayenede; palpabl, hassas sigmoid kolon ve rektal muayenede aşırı rahatsızlık, visseral hipersensitivite ile ilişkili olabilir. Fizik muayene genellikle tanımlayıcı değildir ve primer olarak diğer hastalıkların ekarte edilmesine yardımcı olur.

Pozitif semptom kriterleri olan ve organik hastalık bulguları olmayan hastalar için bir çok pahalı ve sofistike teste gerek yoktur. Daha ileri tanısal işlemler genellikle, sadece spesifik bir hastalığın tanısı için değil, aynı zamanda mümkün olduğunca etkili tedaviyi belirlemek için kullanılır. Şimdiye kadar İBS tanısı için diagnostik standart test ve spesifik tedavi oluşturulamamıştır. İBS'de tanısal işlemlerin rolü yapısal lezyonları olan hastaların belirlenmesi ile sınırlıdır. Minimal tanısal işlemler; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası ve dışkı analizidir. Başlangıç tanısal işlemlerin çoğuna birinci basamakta ulaşılabilir. Fleksibl sigmoidoskopi, kolon grafisi veya kolonoskopi her hastada gerekli değildir. Daha çok kolit, kolon polipi ve kolon kanseri gibi yapısal lezyonların tespitini sağlar.

Tablo 2.3. İleri inceleme gerektiren alarm semptom ve bulgular

Öykü	Fizik muayane	Laboratuvar
• Kilo kaybı • Rektal kanama • İleri yaşta başlangıç • Noktürnal semptomlar • Antibiyotik kullanım öyküsü • Ailede kanser, inflamatuvar hastalık öyküsü	• Ateş • Abdominal kitle • Hepatomegali • Artrit • Dermatit • Malabsorbsiyon bulguları • Tiroid disfonksiyonu	• Anemi • Lökositoz • Sedimantasyon yüksekliği • Gaytada gizli kan varlığı • Biyokimya ve tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk

Başlangıç tanısız yaklaşım yol gösterici değilse, semptomatik tedavi başlanmalı ve üç ile altı ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Ek tanısız girişimler baskın semptom gruplarına göre uygulanmalıdır.

Kabızlık baskın tip İBS olguları asıl olarak sık olmayan dışkılama, sert dışkı veya aşırı ıkınmadan yakınır. Seyrek dışkılama tanımlayan olgulara radyoopak belirteçler ile kolon transit çalışması önerilir. Kolon tembelliği olanlarda genellikle sağ tarafta uzamış kolon transit zamanı saptanır. Kolon transit zamanı normal veya sol taraf gecikmesi olan olgulara sigmoidoskopi önerilir. Eğer negatif ise fonksiyonel çıkış yolu obstrüksiyonundan şüphe edilmelidir. Bu olgularda defekografi, anorektal manometri ve elektromiyografi yapılması uygundur.

İshal baskın tip İBS'li olgular sık dışkılama, gevşek veya sulu dışkı, acil dışkılama hissinden yakınır. Hemogram ve tiroid fonksiyon testleri, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), Gİ kanama ve hipertiroidinin dışlanması sağlar. Dışkı tetkiki ile ishalin tipi belirlenerek daha spesifik testler uygulanır. Bu grupta şişkinlik, gaz ve abdominal distansiyon ön plandadır. Nefes testleri ile laktoz malabsorbsiyonu ve bakteriyel aşırı çoğalma dışlanır. Önce barsak pasaj grafisi ile mekanik obstrüksiyon, kronik intestinal psödoobstrüksiyon veya İBH ekarte edilir. Kronik pankreatit karın grafisi, USG veya bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir.

Tablo 2.4. İrritabl barsak sendromu ayırıcı tanısı

- **Diyet faktörleri:** Laktoz, kafein, alkol, yağ, gaz yapan besinler, ilaçlar
- **Enfeksiyon:** Giardia lamblia, bakteriyel enfeksiyonlar, amip, Yersinia, Strongyloides
- **İnflamatuvar barsak hastalığı:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mikroskopik kolit, mast-hücre hastalığı
- **Malabsorbsiyon:** Post-gastrektomi, intestinal nedenler (örn: Gluten enteropatisi), pankreatik nedenler
- **Psikolojik:** Anksiyete/panik, depresyon, somatizasyon, diğer
- **Kolorektal kanser**
- **Diğerleri:** Endometriozis, endokrin tümörler, AIDS

2.1.5. Tedavi

İBS'nun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamadığından nedene yönelik tedavi mümkün değildir. İBS tedavisinde temel hedef semptomların giderilmesi, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve endişelerin giderilmesi olacaktır. Güvenilir bir İBS tanısı sonrası, klinisyen hastanın güvenini kazanmalı ve hastayı eğitmelidir, İBS'nin uzun dönem sağlık riski olmayan fonksiyonel bir bozukluk olduğu anlatılmalıdır. Uygun testler ilk başvuruda planlanmalı ve yapılmalı, aşırı tetkikten kaçınılmalıdır. Eksik veya tekrarlayan testler yanlış sonuçlara ve güvensizliğe yol açar (70). Tedavide en önemli hususlardan biri de gerçekçi hedeflerin ortaya konmasıdır. Kür sağlayacak bir tedavi olmamakla beraber hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi mümkündür. Bazı kişilerde, eğitim ve diyet önerisi yeterli olabilir. Ancak, birçok hasta semptomlarını azaltmak için ilaç almaktadır. Bazı hastalar, ilaç tedavisine refrakter olacaktır ve bunlar psikolojik tedaviler açısından değerlendirilmelidir (71). Erkek cinsiyet, kısa semptom öyküsü, akut semptom başlangıcı, kabızlık baskın form ve tedaviye başlangıçta iyi yanıt, iyi prognoza işaret eder.

2.1.5.1. Diyet

Hastaların çoğu, semptomlarının belirli gıdalarla arttığını ifade etse de gıdanın tipinin semptomların oluşmasına katkıda bulunması net değildir. Ancak yine de gaz ve şişkinlik şikayeti ön planda olanlarda gaz üreten gıdalardan kaçınılmalıdır. Bu tür gıdaların ağrıya yol açması visseral hiperaljezi mekanizması ile açıklanabilir.

Özellikle kabızlık semptomunun ön planda olduğu hastalarda fiber, genellikle önerilmektedir (diyet ya da ticari preparatlar). Polycarbophil ve methylcellulose gibi sentetik fiberler, psyllium gibi doğal fiberlerden daha solubl olmakla birlikte, doğal fiberlerden daha az gaz yapıcı oldukları ya da daha etkili oldukları ortaya konmamıştır (70). Bazı hastalar sindirilmeyen fiberin kolonik metabolizmasına bağlı olarak şişkinlik ve gazda artıştan yakınabilirler. Fiberin dozu semptomlara göre ayarlanmalıdır. Fiber alımıyla feçes kitlesi artar, feçesin su tutucu özellikleri artar, jel oluşumu kayganlığı artırır ve safra gibi ajanların bağlanması artış olur (72). Diyareli hastalarda faydalı değildir. Cook'un çalışmasında ise fiber verilen İBS'li hastalar ile plasebo verilen İBS'li hastalarda benzer oranlarda semptomatik iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (73).

2.1.5.2. İlaç tedavisi

Farmakolojik ajanlar, İBS tedavisinde yardımcı ajanlar olup İBS'li hastaların ilaç tedavi rejimleri her hastanın baskın semptomlarını tedavi etmek için uyarlanmalıdır. Dolayısıyla konstipasyon baskın bir hasta ile diyare baskın hastaya yaklaşım farklı olacaktır. Semptomların ilaçsız idaresinin mümkün olduğu dönemlerde ilaçların kesilmesi makul bir yaklaşım olacaktır. Antidepresanlar hariç diğer ilaç tedavilerinin kesintisiz kullanımından kaçınılmalıdır (71). Klinik çalışmalarda İBS için plasebo cevap oranının yaklaşık %40 civarında olduğu unutulmamalıdır (74).

Lif ilavesine cevap vermeyen kabızlığı olan kişiler magnezyum sütü veya az emilen şeker gibi (örneğin laktulöz, sorbitol) ozmotik laksatifler ile rahatlayabilirler. Polietilen glikol içeren izotonik solisyonlar kabızlığa iyi gelmekte ve hipertonic ozmotik laksatiflere göre daha az yan etkiye sebep olmaktadır.

Diyare ön planda ise; loperamide veya diphenoxylate+atropine faydalı olabilirler. Bu ilaçlar düşük dozlarda SSS'yi etkilemezler. Kolestiramin ise kolesistektomili veya safra asit malabsorbsiyonlu hastaların bir kısmında yararlı olabilir (70).

İBS'nin temel semptomu olan ağrının giderilmesinde etkili olan antispazmodik antikolinergik ajanlar, İBS'da başlangıç tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların bir kısmı doğrudan düz kaslar üzerine etki ederek gevşeme sağlarken (mebeverine ve pinaverine) bazıları da antikolinergik veya antimuskarinik etkileri yoluyla (dicyclomine, hyoscyamine gibi) etkili olurlar. Gastrointestinal düz kas inhibisyonu ile uyarılmış kolonik motor aktivite azaltılır ve postprandial abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve fekal urgency durumlarında faydalı olabilirler (70). Düz kas relaksanlarını araştıran bir meta-analizde 5 ilaç

plaseboya üstün bulunmuştur. Bunlar; (1) cimetropium bromide, (2) pimaverium bromide, (3) octylonium bromide, (4) trimebutine, (5) mebeverine'dir (75) .

Tekil semptomları geleneksel tedaviler etkili bir şekilde tedavi edebilir, fakat hastaların orta-ağır şiddette semptomları olduğunda veya birçok semptomları olduğunda yararlılıkları sınırlı kalabilir. İBS'nin multisemptom doğası sıklıkla hastaları, geniş semptom spektrumundan kurtulmak için çok sayıda tedavi metotları denemelerine neden olabilir. Ek olarak, bu ajanların pek çoğunun yan etkileri rutin kullanımı kısıtlayabilmektedir (76).

Diyare tedavisinde yeni bir yaklaşım 5-HT3 reseptörlerinin antagonize edilmesi üzerine kurulmuştur. 5-HT3 reseptörleri yaygın olarak enterik motor nöronlarda, visseral afferent sinirlerin periferik terminallerinde ve kusma merkezi gibi santral lokalizasyonlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlerin antagonizmi visseral ağrıyı, kolonik transiti ve ince barsak sekresyonunu azaltmaktadır. Bir selektif 5-HT3 antagonisti olan alosetron hydrochloride İBS-D'li kadınlarda plasebodan üstün bulunmuştur (77). Önemli bir yan etkisi de %0.1-1 oranında görülen akut iskemik kolit olup bu yan etkilerden dolayı toplatılmış, fakat sonradan yapılan değerlendirmeler sonucunda bazı kısıtlamalarla yeniden FDA tarafından onay verilmiştir (70).

İBS-K hastalarında yeni bir ilaç ise parsiyel 5-HT4 agonisti olan tegaserod'dur. Ancak Mart 2007'de kardiyovasküler iskemik olaylara neden olduğundan dolayı ilacın kullanımı askıya alınmıştır (78).

Antidepresanlar; trisiklik antidepresanların (TCA) depresyon tedavisi için kullanıldıkları dozdan daha düşük dozlarda karın ağrısının azaltılması için etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Fonksiyonel gastrointestinal sistem (GİS) bozuklukları üzerine etkileri antidepresan mekanizmalardan bağımsızdır ve antikolinerjik etkilerine veya SSS'deki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalara bağlı olabilir. TCA ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu ilaçların endojen endorfin salınımını artırma, sinirlerde inen inhibitör ağrı yollarında nor-epinefrin geri alımını bloke ederek ağrı inhibisyonunu güçlendirme, ağrı modülatörü olan serotonin blokajı yoluyla etkili oldukları ileri sürülmektedir (70). Yeterli kanıt bulunmamasına karşı SSRI'leri İBS tedavisinde birçok hekim tarafından anksiyete, depresyon ve somatik ağrı tedavisinde kanıtlanmış etkinliklerine dayanılarak kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmektedirler. Birçok kontrolsüz çalışmada, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda bazı semptomatik yararları bildirilmiştir (5). Trisiklik antidepresanlar antikolinerjik etkileri nedeniyle diyareli hastalarda yararlıdır fakat konstüpe hastalarda konstipasyonu artırıcı etkileri görülebilir. Bu yüzden konstüpsiyon tipinde ve depresyon belirginse SSRI'leri tercih sebebi olabilir (70).

Reçetesiz satılan ilaçlar ve alternatif tedaviler İBS tedavisi için bazen kullanılmaktadır. Şişkinliği olan hastalar için simetikon, aktif kömür ve bakteriyel α -galaktosidaz gibi antigaz ürünler önerilmektedir, fakat bu ajanlarla kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Seçilmiş bitkisel ilaçların bazı hastalara fayda sağladığı bildiriliyor. Bazı İBS çalışmalarında probiyotik bileşikler gaz semptomlarını azaltmaktadır. Probiyotiklerden özellikle Bifidobacterium infantis'in yararlı olabileceği bildirilmiştir (79). Oral antibiyotikler İBS'li ve eşlik eden bakteriyel aşırı gelişimi olan bazı hastalara fayda sağlarlar. Antibiyotiklerden neomisin İBS-K, rifaximin ise İBSD'de yararlı olabilir (5). Pimentel ve arkadaşlarının konstipasyonu olmayan İBS hastalarında uyguladıkları 2 haftalık rifaximin tedavisinin sonuçları ümit vericidir. Bu çalışmada tedavi sonrasında karın ağrısı, şişkinlik, diyare gibi İBS semptomlarında anlamlı düzelme izlenmiştir (80).

2.1.5.3. Psikolojik tedavi

Psikososyal disfonksiyonel davranış sergileyen veya agresif medikal tedaviye yanıt vermeyen İBS hastalarının tedavisi psikiyatristler ve psikologları içermelidir. Psikoterapi ile ilgili bazı çalışmalar anksiyete kadar karın ağrısı ishal ve somatik semptomlarda azalmalar bildirmektedir. Davranış terapisi (örn: hipnoz, biofeedback, relaksasyon, kognitif terapi) gibi ek önlemlerde İBS'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (81). Bir çok çalışmada bu tekniklerin kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu araştırmaların çoğundaki problemler, semptom cevabının yetersiz tanımlanması veya uygun kontrol popülasyonunun olmamasıdır.

İBS tedavi stratejisinde bu tedavi yöntemlerinden vazgeçmek mümkün değildir ve genel tedavi planı içinde düşünülmelidir. Davranış tedavisinin başarı olasılığını maksimuma çıkarmak için bu teknikler uzman kişiler (örn: doktor, fizyoterapist, hemşire gibi) tarafından uygulanmalıdır. Eğitimli personelin azlığı çoğu zaman bu tedavi yaklaşımlarının kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2. Mikroskopik Kolit

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Mikroskopik kolit (MK) kronik sulu diyare, normal radyolojik ve kolonoskopik görünüm ve kolonda mikroskopik anormalliklerle karakterize antiteleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. MK özellikle yaşlılarda kronik sulu diyarenin en sık sebebidir. MK'in

lenfositik kolit (LK) ve kollajenöz kolit (KK) olmak üzere iki formu mevcuttur (6). MK tanısı kolon biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi sonucunda konmaktadır.

MK terimi ilk kez 1980’de Read ve arkadaşları tarafından sebebi açıklanamayan kronik sulu ishali olan hasta grubunda tanımlanmıştır (82). LK’li hastalar sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında kolonik epitelde lenfosit sayısında artış ve submukozada kronik inflamatuvar hücre sayısında artış mevcuttur (83). KK terimi ilk kez 1976’da Lindström tarafından karın ağrısı ve kronik sulu diyaresi olan bir hastada kliniko-patolojik bir durum olarak tarif edilmiştir. Lindström bu olgu sunumunda rektal biyopside belirgin subepitelyal kollajen tabakasında kalınlaşmayı göstermiştir (84). KK’li hastalarda gözlenen subepitelyal kollajen band kalınlaşması 7 mikrometre’den (μm) 100 μm ’e kadar değişiklik gösterir (normalde 1-7 μm) (85-87). KK’li hastalarda LK’li hastalarda gözlenen intraepitelyal lenfosit (iEL) sayısındaki artış gibi inflamatuvar hücre popülasyonundaki değişiklikler ayrıca gözlenmektedir (83).

KK ve LK en sık elli ve yetmişli yaşlar arasında görülmektedir . Her iki hastalıkta değişik oranlarda kadın cinsiyet baskındır. MK ayrıca artrit, çölyak hastalığı ve otoimmün hastalık gibi durumlarla sıklıkla ilişkilidirler.

İspanya’da yapılan bir araştırmada genel popülasyondaki yıllık insidansları LK için 3,1/100.000 ve KK için 1,1/100.000 olarak hesaplanmıştır. Semptomların başlangıç yaşı KK için 53, LK için 64 olarak bulunmuştur (7). Kanada’da yapılan bir çalışmada ise yıllık insidans LK için 5,4/100.000 ve KK için 4,6/100.000 olarak hesaplanmıştır (88). Amerika’da 1985-2001 yılları arasında MK için yıllık insidans 8,6/100.000 olarak saptanmış olup gözlem döneminin sonuna doğru insidansda belirgin artış olmuştur (8).

2.2.2. Patogenez

Kollajenöz ve Lenfositik kolitin etiyolojisi bilinmemektedir. Patogenezde otoimmünite, luminal faktörlere karşı inflamatuvar ve immun yanıt, ilaçlar ve miyofibroblast disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır. Kollajenöz kolit ve lenfositik kolit arasında ilişki olup olmadığı da belirsizliğini koruyan diğer bir konudur. Her iki hastalıktaki inflamatuvar hücre yanıtları benzerdir, ayrıca çoğu zaman histolojik örtüşme mevcuttur (87). Aşağıda MK patofizyolojisini açıklayabilecek potansiyel mekanizmalar tartışılacak olup bunların birden daha fazlasının birlikte sorumlu olması daha muhtemeldir.

2.2.2.1. Otoimmünite

MK ve otoimmüniteyi destekleyen birkaç faktör arasında indirekt ilişki vardır. Birçok otoimmün hastalığın en sık özelliği gibi KK kadınlarda daha fazla görülmektedir (7-8, 85, 88-90). Daha önemlisi mikroskopik kolitli hastaların % 40 kadarı çölyak hastalığı, tiroidit, tip 1 diyabetes mellitus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalılarla ilişkili bulunmuştur (91-95).

2.2.2.2. Luminal faktörler

Diyet antijenleri, ilaçlar, safra tuzları ve bakteriyel ürün-toksinler gibi değişik luminal faktörler patogeneizde suçlanmıştır. MK ile ilişkili histolojik özelliklerin fekal akımın ileostomi aracılığıyla değiştirilmesini takiben düzeldiğinin gözlemi luminal faktörlerin önemini göstermiştir (96-97). MK'li hastalarda luminal faktörlerin rolünü destekleyen en önemli kanıt ayrıca çölyak hastalığı olan MK'li hastaların glutensiz diyeti takiben enterit ve kolitlerine yanıt alınmasıdır.

2.2.2.2.1. İlaçlar

MK ve ilaçlar arasındaki ilişkinin literatürün gözden geçirildiği çalışmada kanıtların güvenilirliğini saptamak için skorlama yapılmıştır. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin, proton pompa inhibitörleri (PPI), ranitidin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tiklodipin, akarboz ve statinler yüksek veya orta derecede ilişkili bulunmuştur.

MK ve ilaçlar arasındaki ilişkinin en kuvvetli kanıtları NSAİİ kullanımında gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde 31 KK'li hasta ve kontrol grubu olarak İBS ve kolonun divertiküler hastalığına sahip 31 hastanın uzun süreli (altı aydan fazla) NSAİİ kullanımı karşılaştırılmıştır. KK grubunda 19 hasta, kontrol grubunda 4 hasta uzun süreli NSAİİ kullanmakta olduğu saptanmıştır (98). İshalin başlangıç süresi ile ortalama NSAİİ kullanım süresi 5,5 yıl olarak bulunmuştur. Bu çalışmada NSAİİ'nin kesildiği 3 hastada ishalin azaldığı, ilacı tekrar almaya başlayan bir hastada ise düzelen ishalin tekrar başladığı gözlenmiştir.

Lansoprazol, omeprazol ve esomeprazol gibi PPI'leri LK ile ilişkili bulunmuştur (99-100). PPI'lerinin en sık görülen yan etkilerinden biri sulu ishaldir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımının primer etiyolojik ajan olmaktan ziyade ishale neden olarak veya kötüleştirerek MK'in tanınmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (101).

2.2.2.2.2. Bakteriyel enfeksiyon ve ürünleri

Bazı çalışmalar bakteriyel enfeksiyon ve toksinlerin MK'e neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bakteriyel toksinleri bağlayabilen kolestiramin MK'li hastalarda ishali hafifletmiştir. Bir vaka bildiriminde kolestiramin semptomatik ve histolojik düzelme sağladığı belirtilmiştir. Tedaviden önce fekal ekstrakta gözlenen sitotoksik aktivite kolestiramin tedavisiyle kaybolmuş ve tedavinin kesilmesiyle birlikte semptomlarla birlikte sitotoksik aktivite tekrar ortaya çıkmıştır (102). Fekal diversiyonun etkinliği bakteriler veya diyetle bağlı luminal faktörlerin etkisini desteklemektedir (97)

Antibakteriyel etkinliğe sahip olan oral bizmut bileşikleri hafif-orta MK tedavisinde potansiyel birinci basamak tedavi ajanıdır. Bu da bakteriyel enfeksiyonların etiyolojik bir faktör olduğunu desteklemektedir (103)

Birkaç çalışmada Yersinia ve Clostridium Diiificile gibi spesifik enfeksiyonlar ile ilişkisi bildirilmiş olmasına rağmen (104-105) MK'li hastalarda spesifik patojen veya bakteriyel faktörler devamlı olarak saptanmamıştır.

2.2.2.2.3. Safra asitleri ve safra asid malabsorbsiyonu

Safra asid malabsorbsiyonu insanlarda kolonik sekretuvar ishale neden olurlar. Hayvan modellerinde kolon mukozasının deoksikolik ve kenodeoksikolik gibi safra asitlerine maruziyeti sıvı kaybını ve mikroskopik histopatolojik değişikliklere sebep olmaktadır (106-107). Safra asidi malabsorbsiyonu sırasında barsakta ortaya çıkan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kollajen depolanmasını içeren morfolojik değişiklikler MK'deki ile örtüşmektedir (106-108). Ayrıca kolestiramin gibi bakteriyel toksinleri bağlayıcı özelliklere ek olarak safra asidi bağlayıcı özelliği olan reçineler safra asidinin kolon epiteline olan etkilerini koruyucu etkileri de mikroskopik koliti hafifletmesine katkıda bulunmaktadır (109-110). Bir çalışmada 27 KK'li hastanın 12'sinde (% 44) standartize testler ile safra asidi malabsorbsiyonu tanısı konmuştur. Safra asidi bağlayıcı tedavi ile tüm hastaların % 78'inde semptomlarda düzelme gözlenmiştir. Fakat düzelme anormal safra asidi absorpsiyonu olanlarda %92 iken normal safra asidi absorpsiyonlu hastalarda %67 olarak saptanmıştır. Normal safra asidi absorpsiyonu olanlarda da tedaviye yanıt alınması nedeniyle kolestiramin gibi safra asidi bağlayan reçinelerin tedavi edici etkileri tek başına safra asidi bağlamaları değil gibi görünmektedir.

2.2.2.3. Myofibroblast fonksiyonu, Kollajen depozisyonu ve Kollajen degradasyonu

Kollajenöz kolitli hastalardaki kollajen depozisyonu nedeniyle kollajen üretimi, yapısı, parçalanması ve myofibroblast fonksiyonları üzerine yoğunlaşmış çalışmalar mevcuttur.

İmmunohistokimyasal teknikler kullanılarak yapılan bir çalışmada bantların yapısı ve orjinini saptanmaya çalışılmıştır (111). Bu bantlarda en çok kollajen tip VI ve glikoprotein tenaskin ile boyanma saptanmıştır. Normal materyallerle kıyaslandığında bandlar içinde ve çevresindeki hücrelerde kollajen tip VI mRNA ekspresyonundaki artış normal örneklerle kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır. Bundan dolayı KK'de ekstraselüler matriksdeki değişikliklerin lokal olduğu ve kollajen artışının sentez artışından ziyade matriks degradasyonundan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (111). Bu hipotez KK'li hastalarla kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada desteklenmiştir (112). KK'li hastalarda matriks metalloproteinaz (MMP) 1 ve 13 RNA ekspresyonunda kısıtlanma ve TIMP-1 (metalloproteinaz doku inhibitörü) ekspresyonunda artma olduğu saptanmıştır. Bu değişikliğin net etkisi yetersiz fibrinolizistir (112).

Transforming growth faktör (TGF) beta 1 dokularda kollajen birikimi ve fibrozise aracılık eden büyüme faktörüdür. KK'li hastalarda kontrollere göre TGF beta 1'in ekspresyonunda artış olduğunu gösterilmiştir (113).

Kolon kript epitelinin altındaki (perikriptal) fibroblast ve myofibroblastlar normal olarak bazal membrandaki kollajeni üretir ve kolonik epitelin normal yapı ve fonksiyonunu devam ettirmesini sağlarlar. KK'li hastalarda perikriptik fibroblast kılıfın büyüklük olarak arttığı ve artmış selülariteye sahip olduğu gözlemlenmiştir (114-115). Mikroskopik kolitdeki perikriptal myofibroblast kılıfdaki yapısal ve fonksiyonel anormallikler kolondaki mukozal inflamatuvar mediyatörlere sekonder olması muhtemeldir. Kollajenöz kolitli hastalardaki ishalin ciddiyeti kollajen band kalınlığından ziyade inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile doğru orantılıdır (87, 115-116)

2.2.3. Klinik

Kollajenöz ve lenfositik kolitli hastalarda ortalama günde sekiz defa, 300-1700 gram/24 saat volümlü kronik sulu ishal vardır (117) ve bazen gayta inkontinansı ve abdominal kramplar olabilir. İshal hafif kendini sınırlayıcı olabileceği gibi dehidratasyon ve metabolik

anormalliklerin izlendiği şiddetli formlar gözlenebilir (118). Bazı hastalarda karın ağrısı veya kilo kaybı olabilir. Kilo kaybı tipik olarak hafiftir fakat bazı vakalarda ciddi olabilir (94, 110). Unutulmamalıdır ki MK semptomları nonspesifiktir. Gerçektende biyopsi ile tanı almış MK hastalarının bir çoğu İBS'nin semptoma dayalı kriterlerini karşılamaktadır (10, 14). Bu nedenle bu kriterler MK'den İBS'ni birinde ayıracak kadar spesifik değildir. Klinik gidiş çoğunlukla intermittant ama bazen devamlı veya nadiren tek atakla ortaya çıkabilir (70).

Artralji ve değişik otoimmün durumlar (örneğin tiroid disfonksiyon, romatoid artrit, psöriazis) sıklıkla MK'le birlikte bulunmaktadır (15, 94, 110, 119).

MK ve Çölyak hastalığı arasındaki ilişki ilginç ve klinik olarak önemlidir. Çölyak hastalarında %32'e varan oranlarda kolon mukozasında MK ile uyumlu histolojik değişiklikler saptanmıştır (120-121). Çölyak hastalıklarının büyük bir kohort değerlendirmesinde çölyaklı grubunun % 4,3'ü MK tanısı almıştı, bu oran çölyak hastalığı olmayan hastaların grubundan 72 kat daha büyük bir orandır (122). Bununla birlikte MK'li hastalarda çölyakla ilişkili serolojik markırlar sık saptanmamaktadır. Çalışmalarda anti-endomisyal antikorlar % 0-4 oranında saptanmış, anti-tissue transglutamaz antikorları hiçbir hastada saptanmamıştır (123-124).

Hastalığın doğal seyri değişkenlik göstermekle birlikte LK daha iyi seyirlidir. Semptomatik remisyon oranları LK'li hastalarda %60-93 arasında (125-126), KK'li hastalarda %2-9 arasında (110, 126-127) bildirilmiştir. KK'li hastalarda 3,5 yıllık takip periyodunda hastaların %16'sında spontan remisyon, %48 tedaviye bağlı remisyon sağlanmıştır (128). Lenfositik kolitli 27 hastanın ortalama 38 ay takip edildiği çalışmada hastaların %93'ünde ishalde düzelme, %82'sinde histolojik normalleşme izlenmiş olup kollajenöz kolite progresyon olmamıştır (125).

2.2.4. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar testleri spesifik değildir. Bazı hastalarda hafif anemi ve eritrosit sedimentasyon hızında artış görülebilir. otoimmün markırlar pozitif saptanabilir (94, 123). Hastaların yaklaşık yarısında; romatoid faktör, antinükleer antikor, antimitokondriyal antikor ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor gibi antikorlar saptanabilir (92, 110, 129-130).

Gayta incelemesinde inflamatuvar markırlar; eozinofil protein X, myeloperoksidaz ve triptaz seviyelerinde İBS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklılık yok iken KK'li hastaların artmış olduğu saptanmıştır (131). Bazı yazarlar KK için değerlendirilecek ve

biyopsi alınacak hastaları belirlemek için fekal markırların klinik değerlendirmenin bir parçası olması gerektiği belirtse de bu yaklaşım henüz doğrulanmamıştır.

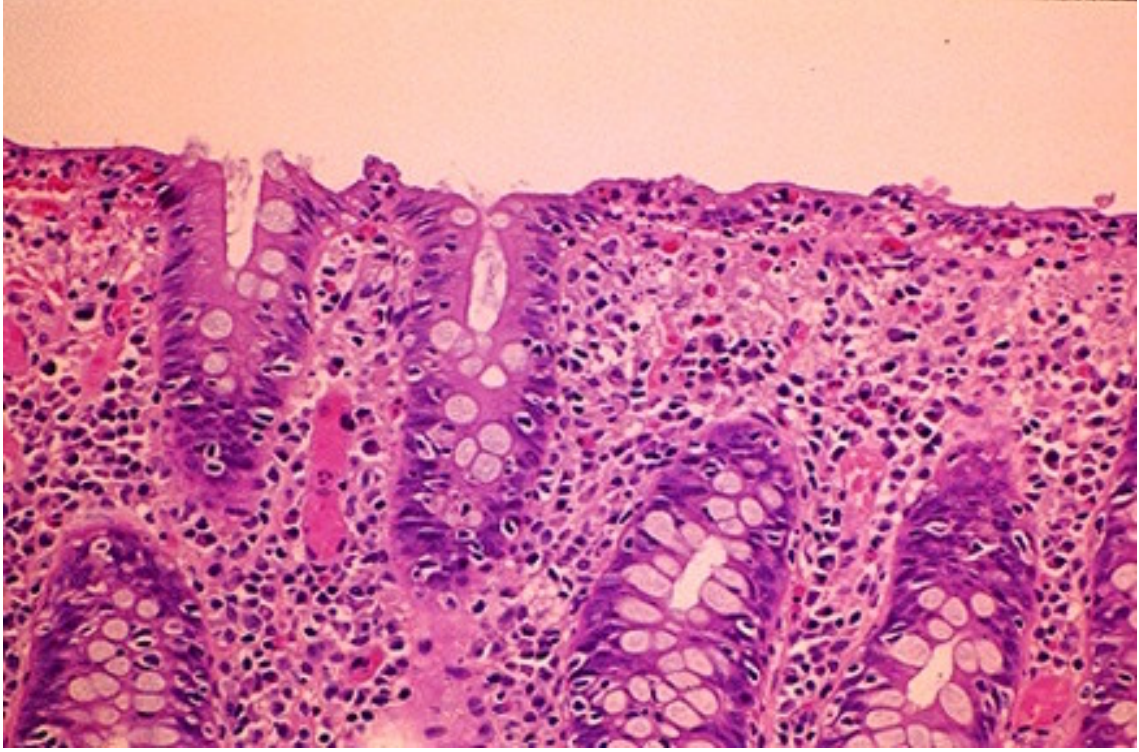
2.2.5. Tanı

Mikroskopik kolit terimi tanının histolojik olarak yapıldığını ifade etmektedir. Bu yüzden, kolonoskopi hafif ödem, eritem ve kolayca zedelenebilme görülebildiği halde makroskopik olarak genellikle kolon mukozası normal olarak tanımlanır. Fleksibl sigmoidoskopi ile alınan materyaller tanı koymak için yeterli olduğu halde histolojik bulguların ciddiyeti proksimal kolondan distale inildikçe azalmaktadır (132). Bu nedenle optimal olan sağ kolondan biyopsi alınmasıdır. KK yamalı olabilir, rektosigmoid bölge ağırlıklı materyal alınması durumunda normal mukoza görülebilir. Birkaç çalışmada sadece rektosigmoid örnekleme yapılması durumunda vakaların %40 kadarında KK tanısının konamayacağı bildirilmiştir (133-134). Ellialtı hastanın histolojik örneğinin retrospektif analizinde en yüksek tanı değeri transvers kolon (%83) ile sağ kolondan (%70) alınan biyopsilerden sağlanmışken, en düşük tanı değeri ise sol kolondan (%66) alınan biyopsiler ile konmuştu (135). Bu yüzden KK tanısını koymak ve diğer inflamatuvar hastalıkların tanısını dışlamak için total kolonoskopi gerekmektedir.

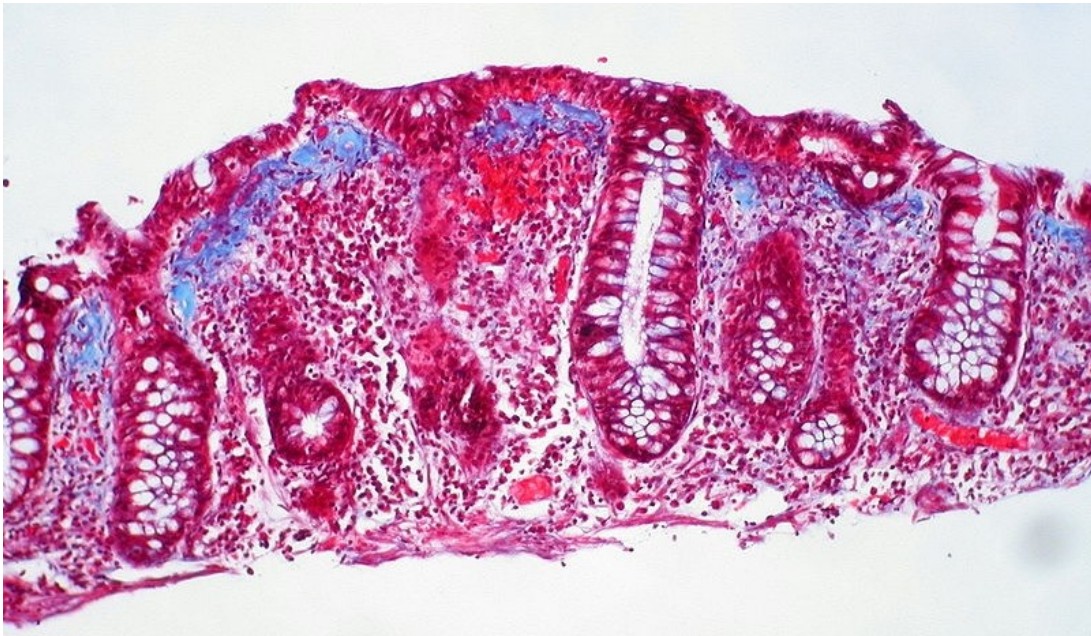
İnflamatuvar hücre yanıtı lamina propriada birkaç nötrofil ve eozinofille beraber esas olarak mononükleer infiltrattan oluşmakta olup lenfositik ve kollajenöz kolitte sıklıkla benzerdir. iEL sayısı her 100 epitel hücresi için 20'nin üzerindedir (136-138). Kript yapısı genel olarak bozulmamıştır ama fokal kriptit olabilir (Resim 2.1).

KK klasik olarak kolon mukozasında subepitelyal kollajen birikimin 7-100 µm (normal 1-7 µm) çapında olmasıdır (Resim 2.2). Sistemik bilgisayar destekli bir çalışmada kollajen tabaka kalınlığı kolon boyunca altı alandan alınan altı biyopside 20 kez ölçülmüş ve ortalama kollajen tabaka kalınlığı KK'li hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (normal kontrollerde 2.8 µm karşın 4.4-18.5 µm) (87).

KK ve LK tanısı kolonik mukozal biyopsilerde karakteristik histopatolojik değişikliklerin bulunmasıyla konulur. LK tanısı için biyopside yüzey epitel hasarı, normal veya normale yakın kript yapısı ve lamina propriada kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte 100 epitel hücresinin 20'sinden fazlasının içinde lenfositler bulunmasıyla tanı konulur (137). Normal iEL sayısı (100 epitel hücresi için 3-5) düşük aktivite ve hafif semptomları işaret etmektedir (96) KK tanısı için ise biyopside yukarıdaki bulgulara (ancak iEL'ler



Resim 2.1. Lenfositik kolit. Kolon biyopsi. Mukozal intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ve epitelyum degenerasyonu (H&E boyama, x400)



Resim 2.2. Kollajenöz kolit. Kolon biyopsi. Subepitelyal kollajen dağılımı (Masson Trikrom boyama, x400)

herhangi bir oranda olabilir) ek olarak subepitelyal 10 mikron'dan kalın kollajen bandının bulunması gerekir (137).

2.2.6. Tedavi

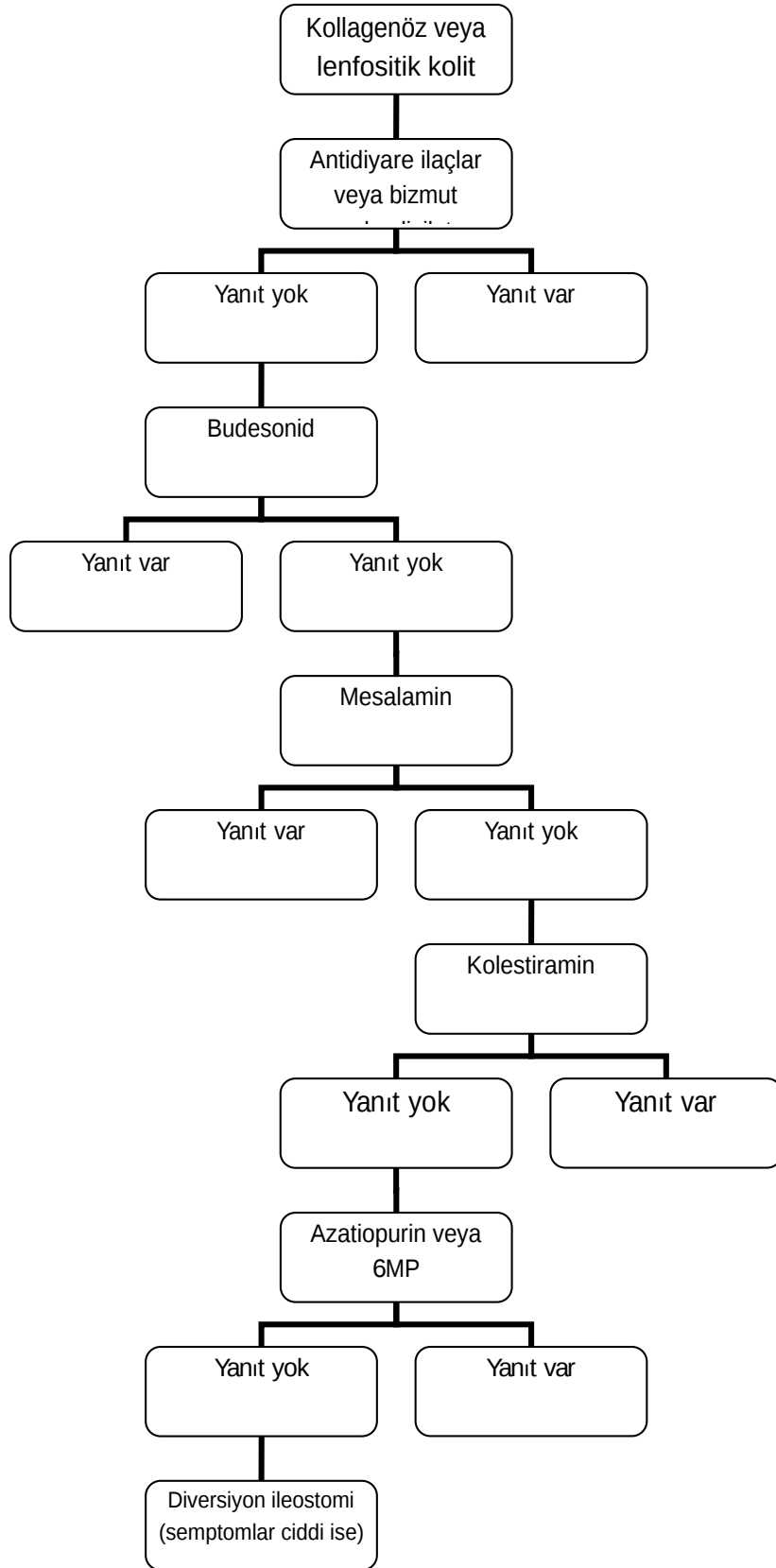
MK tedavisi büyük oranda ampiriktir. Hastalar MK'in artmış ölüm riski veya ciddi kötüleşmeyle ilişkili olmadığı konusunda rahatlatılmalıdır. İshal tedaviyle veya tedavisiz haftalar içinde düzelebilmektedir. Fakat hastaların yaklaşık %30-60'ında tekrarlayıcıdır (133, 137, 139). Hem KK hem de LK tedavisinde hastalıkla ilişkisi olan NSAİİ, PPI gibi ilaçlar kullanılıyor ise kesilmesi gerekmektedir. Çölyak hastalığı tanılı hastalara glutensiz diyet verilmelidir. İshalin kontrolü yararlıdır, loperamid veya difenoksilat/atropin gibi nonspesifik antidiyare ilaçları faydalı olabilir (94, 110, 119) ve sıklıkla hafif semptomlu hastalarda ilk tercih edilecek ilaçlardır. Eğer bu önlem ve ilaçlar başarısız veya orta derceli hastalık varsa bizmut subsalisilat yararlı olabilir (94, 103). Bu tedaviye yanıt veren bazı hastalar devamlı tedavi almaksızın uzun süreli remisyonda kalabilirler (103, 140).

Bizmuta yanıtı olmayan veya ciddi semptomlara sahip hastalara kontrolsüz büyük çalışmalarındaki en iyi tedaviler arasında bildirmiş olan kortikosteroidler verilebilir. Glukokortikoid reseptörlere karşı büyük bir afiniteye sahip olup ilk geçiş metabolizması nedeniyle sistemik yan etkileri az olan budesonid yapılan birkaç kontrollü çalışma ile hem KK hem de LK için değerlendirilmiştir (141-144). Bu çalışmaların tümünde budesonid plaseboya üstün bulunmuştur.

Azathiopurin, 6-merkaptopurin veya metotreksat gibi immün modülatör ilaçlar kortikosteroid bağımlı hastalarda yararlıdır (94, 145-146). Bununla birlikte bazı klinisyenler bu hastalarda immünsupresif tedaviye alternatif olarak uzun süreli düşük doz budesonid kullanmıştır (147). Uzun süreli budesonid kullanımında da hastalar kortikosteroide bağlı yan etkiler açısından takip edilmelidir (147). Uzun süreli budesonid tedavisini tolere edemeyenlere alternatif idame tedavileri immünmodülatörler, safra asidi bağlayıcı ajanlar veya salisilatlar verilebilir.

Tüm tedavilere yanıtı olmayan hastalarda nadiren gerekli olan cerrahi tedavi önerilmektedir. Bu hastalara kolektomili veya kolektomisiz ileostomi veya ileal poş-anal anastomoz teknikleri uygulanabilmektedir.

Mikroskopik kolit tedavisine algoritmik yaklaşım Şekil 2.2' de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Mikroskopik kolit tedavisine algoritmik yaklaşım.

2.3. Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında kısa mesafeli haberleşmeye izin veren ve bazı yetenekli hücreler tarafından salınan solübl proteinlerdir. Bu mediyatörler; immün sistemin upregülasyonu veya downregülasyonu, inflamasyon ve tekrarlayıcı aktiviteler arasındaki ilişkiye yardımcı olmak için salınırlar. Hücre yüzeyinden alınan kompleks sitokin sinyalleri sinerjik veya antagonistik etki ile hematopoezin stimülasyonu, direkt olarak lökosit migrasyonu (kemokinezis), değişik inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, lenfositlerin ortaya çıkışı ve olgunlaşması ve immün yanıtla ilgili basamaklarını içeren olayları düzenlerler. Spesifik sitokin cevapları için hücre yüzeyine anten şeklinde dizilmiş binlerce reseptör vardır (148).

Birçok hücre sitokin üretebilme yeteneğine sahiptir. Fakat bunların büyük çoğunluğunu fiili sitokin fabrikaları olan T hücreleri ve makrofajlar oluşturmaktadır, bu nedenle bazı sitokinler interlökinler olarak bilinirler. Lenfoid hücreler, stromal hücreler (öneğin; fibroblast, osteosit ve endotel hücreleri), ve epitelial hücreler de sitokin üretme ve salgılama yeteneğine sahiptirler. Bu proteinler pirojenik İnterlökin-1'de (IL-1) olduğu gibi sistemik dolaşıma geçerek endokrin etki gösterebildiği gibi sadece üreten veya onun komşuluğundaki hücreler üzerine lokal olarak otokrin etki gösterebilme yeteneğine sahiptirler (148).

T hücreleri tarafından salınan İnterlökin-2 (IL-2), İL-2 reseptörleri (CD 25) üzerinden otokrin proliferatif etki gösterirler. Bu güçlü proteinlerin derin biyolojik etkilerinden dolayı, sitokinlerin seri üretim ve terapötik uygulama uğraşların yoğun olarak devam etmektedir (148).

2.3.1. İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-1 sitokin ailesi üç proteinden oluşmaktadır; IL-1 α , IL-1-1 β (iki agonist komponent) ve IL-1 reseptör antagonist (IL-1RA) (antagonist komponent). IL-1RI ve IL-1RII olmak üzere iki IL agonist reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan IL-1RI yaygın olarak eksprese edilir. Bu reseptöre IL-1 α ve IL-1-1 β bağlandığında interselüler sinyal üretimi oluşur. Daha sınırlı eksprese edilen IL-1RII nötrofil, monosit ve B hücrelerinde bulunmaktadır (148).

İmmün ve inflamatuvar yanıtın primer düzenleyicisi olan IL-1 çok sayıda biyolojik etki sergilemektedir (149). IL-1 Majör histokompatibilite antijen/T-hücre reseptör kompleksi aracılıklı T hücre aktivasyonunu etkili kılma, T hücre türevi olan IL-2 gibi sitokinlerin aktivitelerini artırma, hematopoetik koloni stimule edici faktörle sinerji oluşturma, bazı viruslarla infekte hücreler ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki gibi birçok fonksiyona aracılık etmektedir.

İnterlökin-1 arasıdonik asid metabolizmasını stimule etmektedir. Bu da proinflatuvar aktivitesi daha fazla miktarda olan diğer sitokinlerin üretim ve salınımına yol açar. İnflamasyon alanındaki IL-1, vasküler endotel üzerindeki adhezyon molekül reseptörlerini artmasına ve kemokin üretiminin uyarılmasına neden olarak lökositlerin bu alanda birikmesine yol açar. IL-1 karaciğerde albumin gibi proteinlerin kaybı pahasına kompleman, C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının üretimini uyarmaktadır. IL-1 endotel hücrelerindeki nitrik oksidin indüksiyonu aracılığıyla septik şoktaki vasküler dilatasyon ve septik şoka katkıda bulunmaktadır (148).

IL-1 Santral sinir sistemi üzerinde ateş, iştahsızlık, yavaş dalga uykusu ve laterjinin yanı sıra hipotalamustan kortikotropin salınımına neden olmaktadır (148). IL-1 ve IL-1RA seviyelerinin serum ve diğer vücut sıvılarındaki ölçümü değişik hastalıkların hastalık aktivitesinin tanı ve izleminde kullanılmaktadır (148).

2.3.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 ilk olarak hepler T hücre kültürlerinin supernatantlarında B hücrelerinin proliferasyonu ve immünglobulin üretimini indükleyen bir ajan olarak saptanmıştır. Ancak birçok hedef hücreye geniş etkisinden dolayı önemli bir immün, hematopoetik ve proinflatuvar sitokindir (150). IL-6, 21 kDa ağırlığında 184 aminoasid olarak sekrete edilir. IL-6'yı kodlayan gen 7. Kromozom üzerinde bulunmaktadır. IL-6 reseptörünün α bağlanma ünitesi ve β sinyal ünitesi bulunmaktadır (150). IL-6R β subünitesi IL-11 ve GM-CSF tarafından paylaşılmaktadır. Dolayısıyla bu sitokinlerin aktivitesinin azalmasına sebep olabilmektedir (148).

IL-6; T ve B hücreleri, monosit, makrofaj, fibroblastlar, keratonisitler, sinovya hücreleri, kondrositler ve endotel hücreleri gibi değişik hücreler tarafından üretilmektedir. IL-6 T hücreleri, hepatositler, hematopoetik progenitörler ve nöronal hücreler üzerine etkilidirler. İnsan myeloma hücreleri ve plazmasitoma hücre serileri için en güçlü büyüme faktörüdür. Hepatositlere etkisi akut faz reaktanlarının üretimiyle sonuçlanır. Hematopoetik seri üzerindeki etkileri; T-hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasına, multipotent hematopoetik progenitör koloni formasyonunu artırma ve megakaryosit olgunlaşmasını indükleme şeklindedir (148). Serum IL-6 düzeylerinin kemoterapi alan kanserli hastalarda sepsisten ziyade kematerapiden kaynaklanan ateş epizodlarının saptanmasına yardımcı olabileceğini gösteren klinik kanıt mevcuttur (151).

2.3.3. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

TNF (daha önceleri TNF- α) 17 kDa ağırlığında proinflamatuvar bir sitokindir (152). Bu isim onun tümör hücrelerinde nekroz yapıcı etkisi ve tümör transplante edilen farelerde hemorajik nekrozu indüklemesi nedeniyle verilmiştir. TNF etkisinin büyük çoğunluğu yüksek afiniteli TNFR-1 ve TNFR-2 üzerinden olmaktadır. Bu reseptörler hücre proliferasyonu ve programlı hücre ölümü (apoptozis) için sinyallere aracılık etmektedirler. Başlıca makrofaj ve monositlerde üretilmekle birlikte ayrıca lenfosit, mast hücreleri, nötrofiller, keratonositler, astrositler, mikrogliyal hücreler, düz kas hücreleri ve tümör hücreleri tarafından da üretilirler. TNF parakrin davranışla lokal etki yapar fakat sistemik olarakta etkilidir. TNF'nin direkt sitotoksik etki, hücre büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesi ve kronik inflamasyon ve infeksiyonlarındaki rolü gibi çok sayıda biyolojik etkisi bulunmaktadır (153).

Nötrofillerin TNF aracılığıyla stimülasyonu; fagositoz, degranülasyon ve solunum patlatıcı aktivitede artışa yol açar. Ek proinflamatuvar etki olarak nötrofillerdeki platelet aktive edici faktör oluşumunu artırma, araşidonik asid sekresyonunun stimülasyonu, antikor-bağımlı hücre aracılıklı sitotoksitede artış, E-selektin upregülasyonu aracılığıyla TNF'ün aktive ettiği endotele nötrofil adherensinde artışın olması sayılabilir. Anti-TNF monoklonal antikor (İnfliximab) veya antikor-reseptör füzyon protein (etanercept) romatoid artrit ve crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (148)

2.3.4. İrritabl barsak sendromlu hastalarda immün sistem

Bazı İBS hastalarında aktive T-lenfositler, mast hücreleri ve proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu ile seyreden düşük düzeyli mukozal inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca İBS'nin alt tiplerinden Pİ-İBS'de semptomların ortaya çıkışı akut gastroenteritle ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Postinflamatuvar abdominal semptomların ortaya çıkışı için majör risk faktörleri olarak inflamasyonun yoğunluğunun ve süresinin de bulunması nedeniyle immün aktivasyonun semptomların patern ve ciddiyetini belirlemede belirleyici olduğu iddia edilmektedir (40, 155).

Günümüzde, İBS'li hastalarda değişen immün fonksiyonlar için genetik risk faktörlerinin mevcut olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. TNF- α 'daki tek nükleotid polimorfizmi bu sitokinin aşırı üretimini kodlamaktadır ve bu durum İBS'li hastalarda daha fazla görülmektedir (156). Ayrıca başka bir çalışmada proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasında dengesizliğe yol açan IL-10'un yetersiz üretimine neden olan genetik bir predispozisyon olduğu belirtilmiştir (157). Sitokin üretimi üzerine sitokin gen

polimorfiziminin derin etkisi nedeniyle, immünolojik değişikliğin periferde sınırlı kalmayıp sistemik değişikliklere yol açması muhtemeldir (40).

İrritabl barsak sendromlu hastalarda psikiyatrik ko-morbid durumlar özellikle anksiyete belirgin olarak görülmektedir. Ayrıca psikiyatrik ko-morbiditenin varlığının Pİ-İBS'nin ortaya çıkmasında artmış bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (158). Ayrıca hayvan modellerinde TNF-  gibi inflamatuvar mediyatörlerin psikiyatrik semptomlara benzer değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğimize başvuran ve İBS tanısı konulan 89 hasta alındı. Bu hastalar Roma III kriterleri ve BDŞDS'ı kullanılarak İBS-D (n=40) ve İBS-K (n=49) gruplarına ayrıldı. Hastalar bilgilendirildikten sonra kolonoskopi ve biyopsi işlemi için sözlü ve yazılı onayları alındı. Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından 28 Ağustos 2010 tarih ve 114 nolu kararı ile onay verilmiştir.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki özelliklere sahip hastalar alındı;

- 1) Onsekiz yaşından büyük olmak
- 2) Roma III kriterlerini karşılayacak şekilde İBS tanısı almak
- 3) Bilgilendirilmiş onay formunu imzalayarak kabul edenler

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışmaya alınmadı;

- 1) Kolon veya kolon dışı malignitesi olanlar
- 2) İleri derecede solunum ve kalp yetmezliği olanlar
- 3) Kortikosteroid tedavisi alanlar
- 4) Antikoagülan tedavi almak
- 5) Aktif alt ve üst gastrointestinal sistem kanama olması
- 6) Kolon cerrahisi geçirmiş olanlar
- 7) Mikroskopik kolit tanısı olanlar
- 8) Kolonoskopik inceleme onay formunu imzalamayanlar.

Hastalar; diyabetes mellitus, hipertansiyon, alışkanlıklar (sigara, alkol), operasyonlar (appendektomi, kolesistektomi), ilaç kullanımı (NSAİİ, PPI, antihipertansifler) açısından sorgulanarak kayıt altına alındı.

Hastaların rutin tetkikleri, gayta parazit, gayta gizli kan, gayta mikroskopi ve kültürü, TSH, tiroid otoantikörleri, anti-endomisyum antikörleri görülerek kayıt altına alındı.

3.3. Kolonoskopi ve biyopsi işlemi

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastalara üç günlük sulu diyet sonrasında işlem öncesi gece açlığı, oral XM Diyet 250 ml ve işlemden 1 saat önce BT enema lavman yapılarak uygun kolon temizliği sağandı. Kolonoskopi işlemi Olympus CF-Q260AL fleksibil videokolonoskop cihazı ile anal kanaldan çekuma kadar olan tüm mukoza değerlendirildi. Kolonoskopik inceleme esnasında çekum, çıkan, transvers, inen, rektosigmoid kolon mukozasından ayrı tüplere konmak üzere beş adet biyopsi alındı incelendi. Formaldehid solüsyonu içinde 24 saat fiske edilen örnekler, patolojik rutin doku takibi yapıldıktan sonra parafin bloklar hazırlanarak standart mikrotom ile 4 µm'lik kesitler hazırlandı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom ile boyanarak ışık mikroskopunda (Nikon ECLIPSE 80i) 200 büyütme ile incelendi. İncelemelerin tümü Dicle Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patolog (U.F.) tarafından yapıldı. Biyopsi materyallerinde Lenfositik kolit tanısı; lamina propria kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte sayılan 100 epitel hücresinin arasında 20'den fazla lenfositin bulunması ile konuldu. Kollagenöz kolit tanısı için değerlendirmede Masson-Trikrom ile boyandıktan sonra subepitelyal 10 mikrondan daha kalın kollajen bandının bulunması kriteri göz önüne alındı.

3.4. Sitokin düzeylerinin ölçümü

Hastalardan alınan kanlar düz biyokimya tüplerine alındıktan sonra 5.000 devirde 10 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüje edilerek santrifüj sonrasında serumlar 2 cc'lik ependorf tüplerine konularak sitokin düzeylerinin çalışılacağı güne kadar (-80) °C'de derin dondurucuda saklandı. Serum TNF-α düzeyi enzyme linked immünoassay (ELİSA) yöntemi ile tayin edildi. Serum IL-1β ve IL-6 düzeyleri solid faz iki yönlü kemiluminesans immünometrik yöntem ile İmmulite 1000 cihazında ölçüldü. Sitokinler için sonuç değerleri pg/ml olarak verildi.

3.5. İstatistik analizler

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Çarpaz tabloların analizinde Yates düzeltmeli ve Pearson Khi-Kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. İki grup ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı.

Hipotezler çift yönlü olup, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan 89 İBS'li hastanın 40'ı İBS-D, 49'u İBS-K idi. İBS-D'li hastaların 18'i (%45) kadın, 22'si (%55) erkek, yaş ortalaması 35.60 ± 12.97 yıl idi. İBS-K'lu hastaların 27'i (%55.1) kadın, 22'si (%44.9) erkek, yaş ortalaması 40.76 ± 12.03 yıl idi. İBS-D ile İBS-K grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.1).

Hastalar diyabet mellitus, hipertansiyon, operasyon (kolesistektomi appendektomi), ilaç kullanımı (NSAİİ, PPI, antihipertansif), alışkanlıklar (alkol, sigara), otoimmün tiroid hastalığı yönünden değerlendirildiğinde İBS tipi ve MK varlığıyla ilişki saptanmadı.

Hastaların İBS semptomlarının süresi MK saptanmayanlarda 50.67 ± 50.72 ay iken MK hastalarında 28.89 ± 14.80 ay olup süre daha kısa idi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p = 0.002$).

Tablo 4.1. İBS-D ve İBS-K hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı			
	İBS + MK grubu	MK saptanmayan İBS grubu	p
Yaş (ort±SD)	35.60±12.97	40.76±12.03	0.058
Cinsiyet (E/K)	22/18	22/27	0.462

4.2. Histopatolojik bulguların analizi

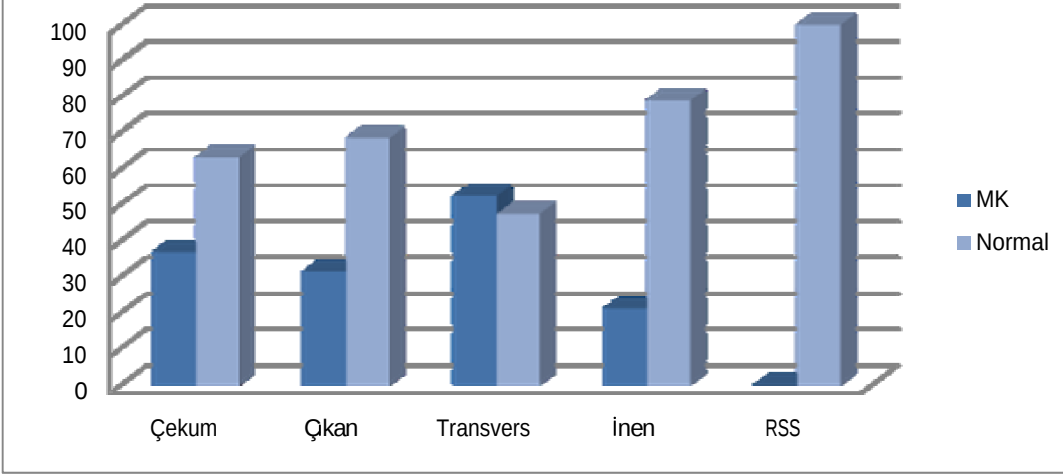
İBS'li hastaların 19'unda (%21.3) LK saptanmış olup hiçbir hastamızda KK'e rastlanmadı. Alt grupların değerlendirmesinde; İBS-D'li hastaların 9'unda (%22.5), İBS-K'lu hastaların 10'unda (%20.4) MK saptandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. MK olan ve olmayan İBS'li hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı			
	MK	MK saptanmayan İBS grubu	p
Yaş (ort±SD)	36.53±14.19	38.96±12.27	0.461
Cinsiyet (E/K)	10/9	34/36	0.956

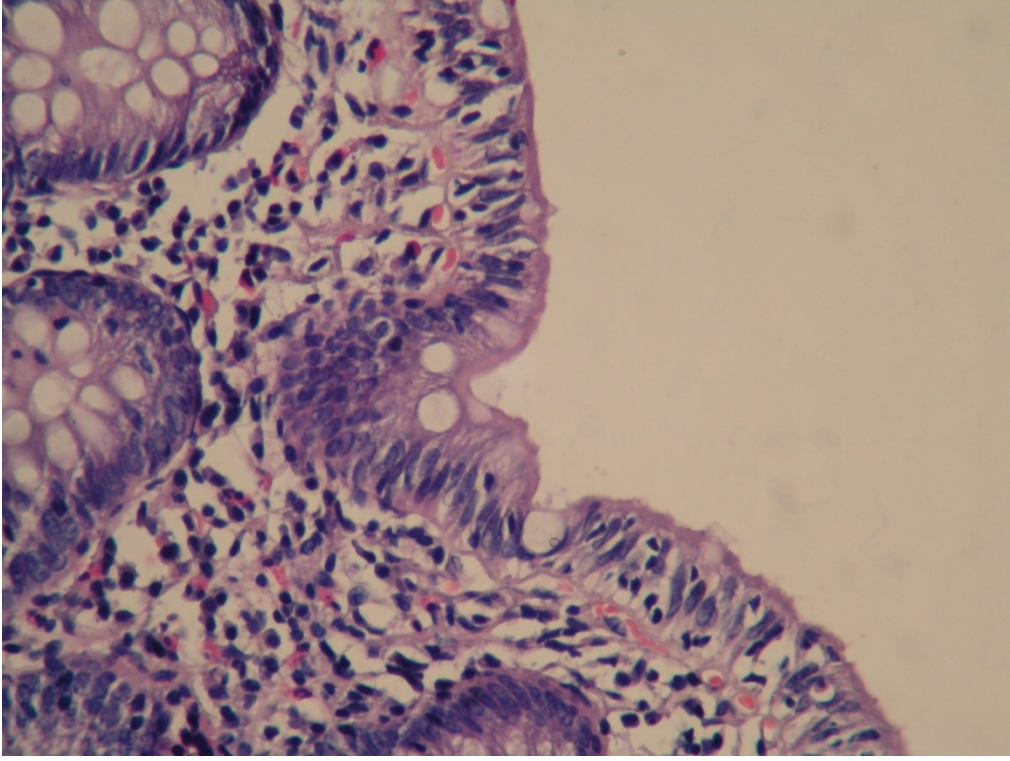
MK tanısı alan hastaların biyopsi lokalizasyonuna göre tanı alma oranları çekum için %36.8, çıkan kolon için %31.6, transvers kolon için %52.6, inen kolon için %21.1 iken rektosigmoid biyopsi sonuçlarının tümü normal olarak rapor edilmiştir (Şekil 4.1). Çekum,

ıkan kolon, transvers kolon, inen kolondan alınan biyopsilerde tanı konma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

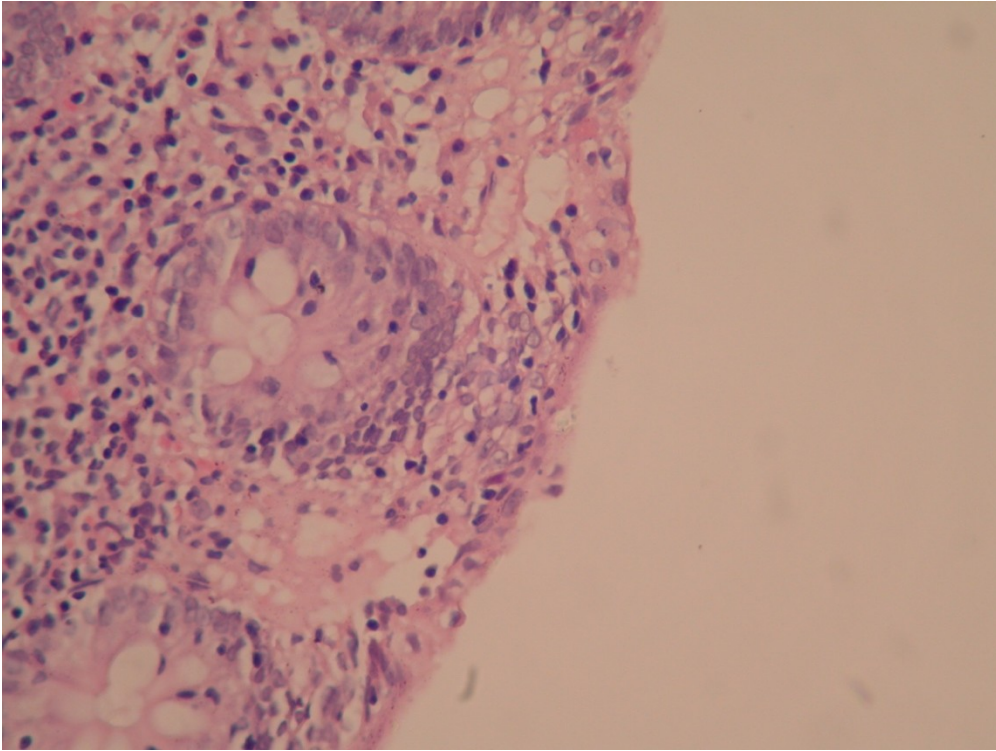
Şekil 4.1. MK'li hastaların biyopsi lokalizasyonlarına göre tanı oranları



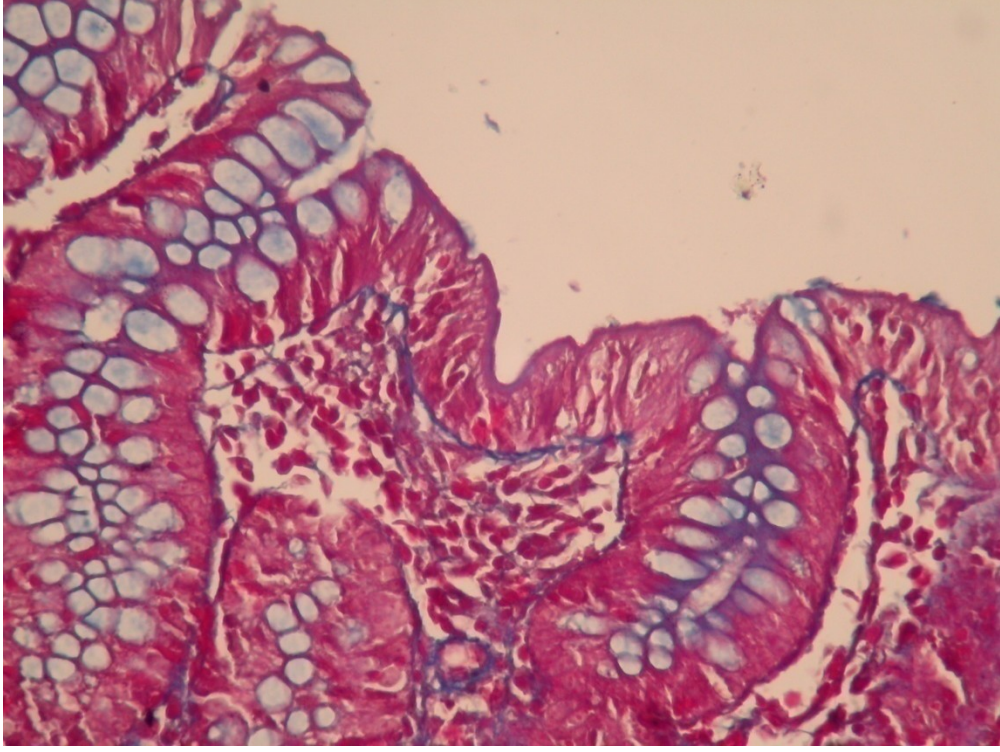
Hastalarımıza ait histopatolojik incelemelerde görülen intraepitelyal lenfosit artışı (Resim 4.1), kolon epitelyum dejenerasyonu (Resim 4.2), normal kollajen dağılımı (Resim 4.3), CD4 ve CD8 ile boyanma özelliklerini (Resim 4. a ve b) yansıtan mikroskobik görünümeler aşağıda gösterilmiştir.



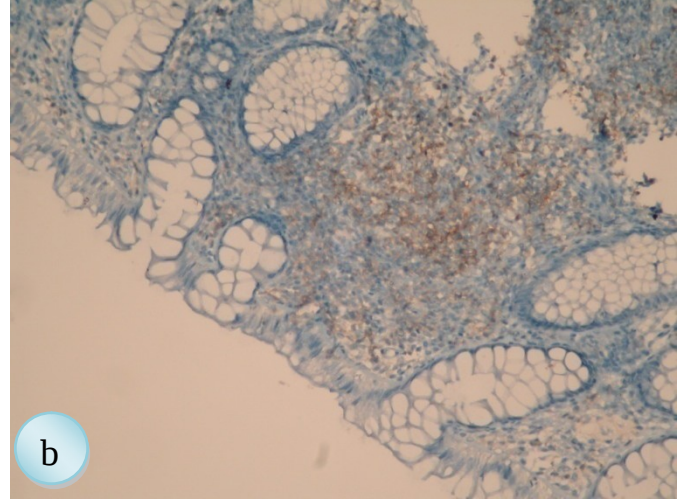
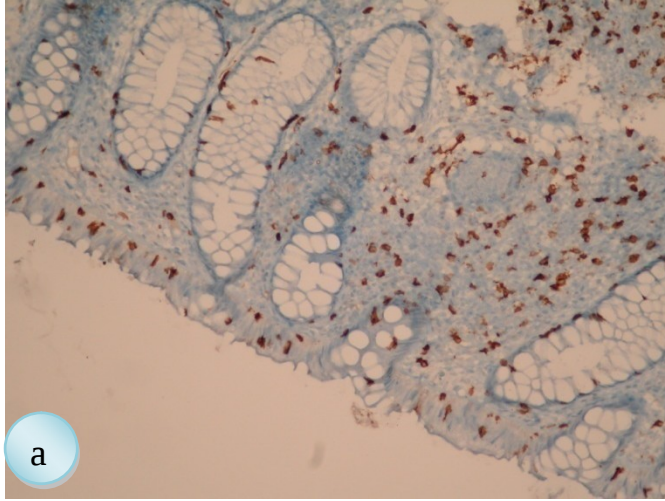
Resim 4.1. Lenfositik kolit. Kolon biyopsi. Mukozal intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu (H&E boyama, x400)



Resim 4.2. Lenfositik kolit. Kolon biyopsi. Mukozal intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ve epitelyum dejenerasyonu (H&E boyama, x400)



Resim 4.3. Lenfositik kolit. Kolon biyopsi. Subepitelyal normal kollajen dağılımlı (Masson Trikrom boyama, x400)



Resim 4 a-b. Lenfositik kolit. Kolon biyopsi. İntıraepitelyal ve lamina propriadaki lenfositlerde CD8 ile yoğun (a), CD4 ile seyrek (b) pozitif boyanma (İmmünoperoksidaz, x200).

4.3. Sitokin düzeyleri

Çalışmamızda sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile MK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.3). MK'li hastaların demografik verileri ve sitokin düzeyleri Tablo 4.5'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. MK ve normal biyopsi sonuçlu İBS hastaların sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

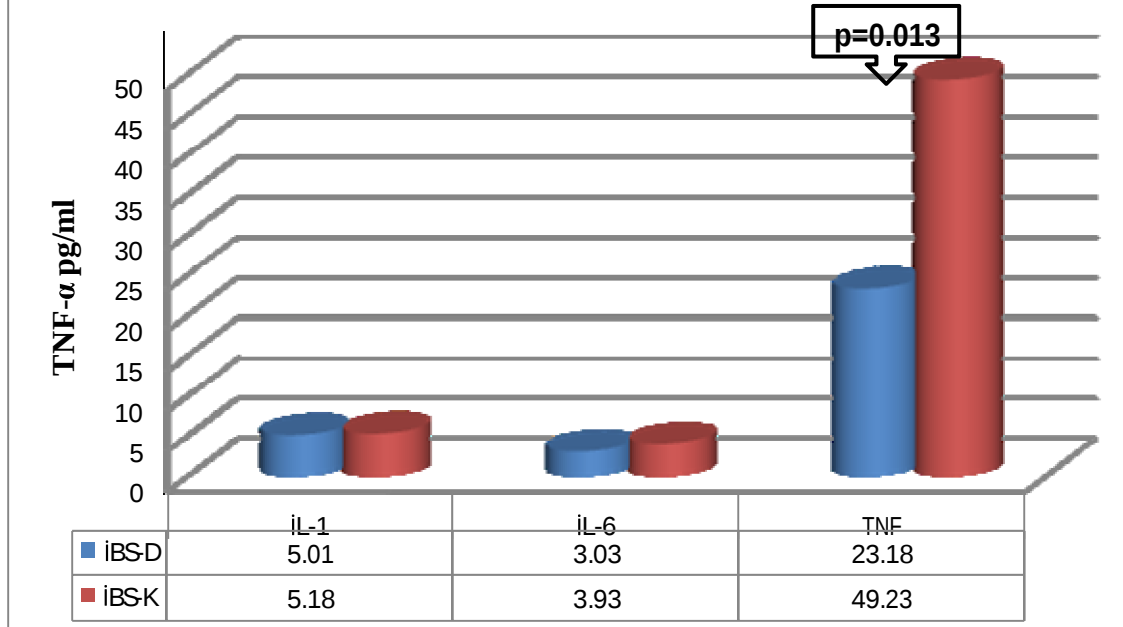
	İBS + MK grubu	MK saptanmayan İBS grubu	t	p
IL-1 (ort±SD)	5.00±0.00 pg/ml	5.13±0.70 pg/ml	0.831	0.408
IL-6 (ort±SD)	2.11±0.30 pg/ml	3.91±8.10 pg/ml	0.966	0.337
TNF- α (ort±SD)	23.09±7.89 pg/ml	41.45±55.58 pg/ml	1.431	0.156

Çalışmamızda sitokinler IL-1 ve IL-6 düzeyleri ile İBS tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken (Tablo 4.4) TNF- α düzeyleri İBS-K grubunda daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.013) (Şekil 4.2).

Tablo 4.4. İBS tipi ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

	İBS-D	İBS-K	t	p
IL-1 (ort±SD)	5,01±0.09 pg/ml	5.18±0.83 pg/ml	-1.236	0.220
IL-6 (ort±SD)	3,03±3.00 pg/ml	3.93±9.36 pg/ml	-0.580	0.563
TNF- α (ort±SD)	23.18±7.29 pg/ml	49.25±64.91 pg/ml	-2.523	0.013

Şekil 4.2. İBS tipi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki



Tablo 4.5. Mikroskopik kolit hastalarının demografik ve laboratuvar verileri

Hasta	Yaş	Cins	İBS tipi	İL-1 (pg/ml)	İL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
AB	23	E	İBS-D	5.00	2.00	20.929
ET	24	K	İBS-K	5.00	2.00	18.063
SA	22	K	İBS-K	5.00	2.00	19.701
NB	27	K	İBS-D	5.00	2.00	27.015
SC	40	K	İBS-D	5.00	2.48	16.253
HB	50	E	İBS-K	5.00	2.00	20.296
MNY	42	E	İBS-K	5.00	2.00	19.591
Rİ	22	E	İBS-D	5.00	2.00	15.063
HK	32	E	İBS-K	5.00	2.00	24.828
HS	42	E	İBS-D	5.00	2.47	17.973
MB	18	E	İBS-D	5.00	2.00	20.629
DG	23	K	İBS-K	5.00	2.00	34.429
MST	58	E	İBS-K	5.00	3.20	22.941
ZS	45	K	İBS-D	5.00	2.00	18.477
GD	63	K	İBS-K	5.00	2.00	19.839
AT	39	K	İBS-K	5.00	2.00	42.959
MBK	25	E	İBS-D	5.00	2.00	21.265
HK	38	E	İBS-K	5.00	2.00	17.787
EB	61	K	İBS-K	5.00	2.00	40.715

5. TARTIŞMA

İrritabl barsak sendromu barsak alışkanlıklarında değişikliğin eşlik ettiği karın rahatsızlığı olarak tanımlanmaktadır. İBS'nu saptayacak biyolojik, anatomik ve fizyolojik bir belirteç bulunmamaktadır (1). Uygulansa bile kolonoskopi ve biyopside dikkate değer bulgular saptanmayabilir. Tanı semptomu dayalı olup uzmanlar tarafından belirlenmiş kriterlere (Maning, Roma kriterleri) dayanmaktadır. Kuzey Amerika'da İBS prevalansı %10-15 arasında olup (9) bu MK'in 100 katına denk gelmektedir.

Mikroskopik kolit, kronik ishalin sık görülen sebeplerinden biridir ve genellikle karın ağrısı eşlik etmektedir (94, 110, 137). Kolonoskopide mukoza normal veya normale yakın izlenmektedir. Uygun klinik semptomların varlığında MK tanısı histolojik olarak iEL sayısındaki artış ve lamina propriyada mikst tipte inflamatuvar değişikliklerin varlığıyla konmaktadır (160). Mikroskopik kolit primer olarak lenfositik kolit ve kollajenöz kolit olmak üzere iki alt tipte incelenir. İki tipte benzer klinik ve histolojik tabloya sahip olmakla beraber KK'de ayrıca subepitelyal band varlığı ayırt edici özelliktir.

Mikroskopik kolit histolojik kriterlere göre, İBS semptomatik kriterlere göre tanı konulmaktadır. Mikroskopik kolit ve İBS benzer semptomlar ve endoskopik bulgulara sahiptir. Her iki hastalık da yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. İBS ve MK arasındaki tanı örtüşmesi her bir hastalığın farklı potansiyel tedavileri nedeniyle önem taşımaktadır (10).

Chey ve arkadaşlarının yakın zamanlarda yaptıkları prospektif, çok merkezli çalışmada (161) konstipe olmayan İBS hastalarında yapısal lezyon (polip, divertikül, malignite) ve inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mikroskopik kolit) prevalansını saptamayı amaçlamışlardır. Çalışmaya 466 İBS'li ve 452 kontrol (kanseri taraması için kolonoskopi uygulanacak kişiler) alınmıştır. Bu çalışmada MK % 1.5 (n=7), ülseratif kolit %0.2 (n=1), Crohn hastalığı %0.2 (n=1) olarak bulunmuştur. Mikroskopik kolit hastalarının 4'ü LK, 3'ü KK idi. Kontrol grubunda normal görünümlü mukozadan biyopsi alınmadığından karşılaştırılamamıştır. Bu çalışmadaki önemli bulgulardan biride İBS hastalarının % 4.9'unda mukozal eritem veya ülserasyon saptanmasına karşın MK hastalarının tümünde mukozal görünüm normaldi.

Carmona-Sanchez ve arkadaşları Roma III kriterlerine göre İBS tanılı 300 hastada MK sıklığını araştırmış olup, bu hastaların 155'i İBS-D, 145'i İBS-K alt tipine sahipti. İBS-D

grubunda MK sıklığı %18 (n=28), İBS-K grubunda ise %0.7 (n=1) olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.0001) (11). MK'li hastaların 15'inde LK, 14'ünde ise KK saptanmış olup bunların yirmisinde endoskopik olarak normal görünüm izlenmiştir.

Tunçer ve arkadaşlarının çalışmasında, 30 İBS'li hasta ve 20 kontrol hastasında MK sıklığı araştırılmıştır. İBS grubunda %23.3, kontrol grubunda ise %5 oranında MK tanısı konulmuştur (p< 0.05) (13). Bu hastaların tümünde LK mevcut olup KK'e rastlanılmamıştır.

Chadwick ve arkadaşlarının Roma II kriterlerini taşıyan 77 İBS hastası (%55'i İBS-D, %14'ü İBS-K ve %31'i İBS-M) ve asemptomatik 28 kişilik kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, LK'nin histolojik kriterlerini taşıyan hasta oranı İBS grubunda %10.3 idi. Kontrol grubunda hiç kimsede LK'e rastlanılmamıştır (12).

Madisch ve arkadaşlarının 82 MK'li hastanın değerlendirmesinde; ortalama yaş 57, MK tanısı almadan önceki semptom süresi 28 ay (ortalama) saptanmıştır. Roma II kriterlerine göre %28.2'si İBS-D tanısı almıştır. Süre göz önünde bulundurulmadığı takdirde bu oran %65'e çıkmıştır (14). Bu bilgiler MK'li hastaların önemli bir kısmının İBS-D semptomlarına sahip olduğunu açıkça göstermiştir.

Barta ve arkadaşlarının çalışmasında ise 53 MK'li hastanın klinik prezantasyonları incelenmiştir. Hastaların %43.39'unda (n=23) konstipasyon, %56.61'inde ishal semptomlarının olduğunu saptamışlardı. Yazarlar MK'in sadece ishale değil ayrıca konstipasyon semptomlarına da sahip olduğunu belirtmiştir (162). Uzun süreli, ağrılı, kronik konstipasyon nedeniyle opere edilen hastanın kolektomi materyalinde KK tanısı almıştır (163).

Türkiye'de yapılan çalışmada, Erdem ve arkadaşları sebebi bilinmeyen kronik diyare nedeniyle incelenen 114 hastada MK sıklığını %11.5 (n=15) olarak saptamıştır. Bunlardan 12'si LK, 3'ünün KK olduğunu bildirmişlerdir (164).

Nooroudien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; malignite dışı tüm kolonoskopik biyopsiler (normal veya kronik kolit, melanozis coli ve MK tanılı olanlar) retrospektif olarak tekrar gözden geçirilmiştir. Rutin patolojik incelemeye ek olarak CD3'e karşı antikor kullanılarak lenfosit sayımı yapılmıştır. Yirmi hastada 20'nin üzerinde iEL saptanmıştır. Daha önce normal olarak rapor edilen 6 hastaya (%2) LK tanısı konulmuştur. Bu hastalardan dördünün İBS-D olarak izlendiği saptanmıştır (165).

Limsui ve arkadaşları (10) 131 MK tanılı hastanın retrospektif değerlendirmesini yaptıkları çalışmadaki hastaların %64'ü LK, %36'sı KK idi. Bu hastalardan 73'ü (%56) Roma II kriterlerine göre İBS tanısı almıştır. Roma II'deki semptom süresi (>12 hafta) göz önünde bulundurulmasa bu hasta sayısı 92'ye (%70) çıkmıştır. Bu hastalardan 43'ü (%33) başlangıçta İBS tanısıyla takip edilirken biyopsi sonrasında tanıları MK olmuştur. Bu çalışmadaki diğer bir sonuç da İBS kriterlerini karşılayan MK hastalarının kriterleri karşılamayanlara göre daha genç (Roma II kriterlerine göre $p = 0.04$) ve cinsiyet olarak kadın olma eğilimlerinin (Maning kriterlerine göre $p < 0.001$, Roma II kriterlerine göre $p = 0.04$) saptanmış olmasıdır. Bu çalışmada ayrıca ishal nedeniyle yapılmış biyopsi sonucuna göre MK olan hastalar biyopsi sonucu MK olmayanlarla kıyaslandığında İBS kriterlerini karşılama oranları MK olanlarda daha yüksek saptanmış olup, fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Maning ve Roma II kriterleri için sırasıyla $p = 0.003$ ve $p = 0.001$) (10).

Mikroskopik kolitli 547 hastanın (LK:376, MK:171) analiz edildiği büyük retrospektif çalışmada (15); MK hastaları kontrol grubuna göre çölyak hastalığı ($p < 0.001$), İBS ($p < 0.001$) ve tiroid hastalıkları ($p < 0.001$) ile ilişkisi daha yüksek bulunmuştur. KK grubunda otuz hasta (%17.5) KK tanısı konulmadan önce İBS tanısı almıştı ($p < 0.001$). LK grubunda kırküç hasta (%11.4) LK tanısı konulmadan önce İBS tanısı almıştı ($p < 0.001$).

Çalışmamızda İBS'li hastalarımızın %21.3'üne MK tanısı konuldu. Bunların hepsi LK idi. İBS altt tiplerine baktığımızda İBS-D'li hastalarda %22.5 iken İBS-K grubunda oran %20.4 olup istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. MK sıklığı literatürdeki oranlara (%18-23) bakıldığında (11, 13) İBS-D grubunda sonuçlarımız benzer bulduk. Fakat Chey ve arkadaşlarının (161) konstipasyon dışı İBS hastalarında buldukları %1.7 oranına göre oldukça yüksektir. Bu da çalışmanın dizaynından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü onlar sadece rektum ve sigmoidden biyopsi almışlardır. Bizim çalışmamızda ise kolonun beş ayrı bölgesinden (çekum, çıkan, transvers, inen ve rektosigmoid) biyopsi almış olmamız bu farkın muhtemel nedenlerinden biri olabilir. Sadece rektosigmoid bölgeden aldığımız biyopsileri onların kriterlerine göre değerlendirdiğimizde (LK tanısı için > 15 iEL'i kullanmışlardı) sıklık tüm İBS hastaları için %3.4 (3 hasta), İBS-D grubu için ise %2.5 (1 hasta) bulmuş olacaktık ki sonuçlar kısmen yakındır. Mikroskopik kolitin kabızlıkla seyredebileceğini belirten yayınlar (162-163) mevcut olmakla beraber İBS-K grubundaki MK sıklığı literatürdeki (11) bulguya göre oldukça yüksek olarak saptadık (%0.7 & %20.4). Yine Chadwick ve arkadaşlarının çalışmasındaki orana göre bizim oranlarımız yüksektir.

Çalışmamızda MK olan İBS hastalarındaki semptomların ortaya çıkış süresi MK olmayan İBS hastalarına oranla anlamlı derecede kısa saptadık. Literatürde İBS semptomları olan hastaların daha genç olma eğilimlerinin olduğundan bahsedilmekle (10) birlikte böyle bir bulguya rastlanılmadı.

Yukarıdaki çalışmaları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken başka bir noktada tanı için gerekli olan intraepitelyal lenfosit sayısında bir standart olmamasıdır. Çalışmalarda mikroskopik kolit tanısı için 100 kolon epitel hücresi arasındaki intraepitelyal lenfosit sayısını 10'dan fazla olması (15) , 15'den fazla olması (161) ve 20'den fazla olması (10, 164-165) gibi farklı kriterler alınmıştır. Biz çalışmamızda MK tanısı için kriter olarak yayınların büyük çoğunluğunda (136-138) belirtildiği gibi iEL sayısını 20'den fazla olmasını kabul ettik. iEL sayısını > 15 olarak almış olsaydık LK sıklığını %34.8 (31 hasta) olarak saptayacaktık.

MK'de mukoza endoskopik olarak normal veya normale yakın görünümüdür. Bazı çalışmalar normal görünümlü mukozadan biyopsi almanın gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir (166-169). İngiltere'de yapılan çalışmada (166) diyareli 50 hastanın alınan rektal biyopsilerin %8'inde tanısal sonuç elde edilmiştir (%2'si MK idi). Bu araştırmacılar bu sonuçlarla normal görünümlü mukozadan biyopsinin verimliliğinin düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Marshall ve arkadaşlarının çalışmasında açıklanamayan kronik diyareli 855 hastanın kolonoskopi ve fleksible sigmoidoskopi değerlendirmesinde endoskopik olarak normal görünümlü mukozadan alınan 111 biyopsinin (%32'sinde sadece rektumdan biyopsi alınmış) hiçbirinde MK tanısı konulmamıştır (167). Bu nedenle biyopsinin ciddi semptomu olanlarda alınmasını gerektiği sonucuna varmışlardır. Diğer bir çalışmada ise İBS'li 89 hastadan alınan rektal biyopsilerin hiçbirinde MK'e rastlanmamıştır (168).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda MK'in değişken dağılım göstermesi nedeniyle tanıda rektal biyopsinin duyarlı olmadığı gösterilmiştir (128, 133-134). Yukarıdaki çalışmaların ikisinde (166, 168) tüm biyopsiler rektumdan alınmış olup diğerinde (167) ise hastaların %32'sinde sadece rektumdan biyopsi alınmıştır.

Chey ve arkadaşlarının (161) yaptığı İBS hastalarındaki yapısal ve mikroskopik değişikliklerin sıklığının araştırıldığı çalışmada tam kolonoskopi yapılmasına rağmen sadece

rektum ve sigmoid alanlardan biyopsi alınmıştır. Bulunan prevalansın diğer çalışmalara oranla düşüklüğü buna bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda LK tanılı 19 hastamızın tümünün rektosigmoid bölge biyopsileri normal bulunmuş olup en anlamlı sonuçlar transvers kolondan alınan biyopsilerden (MK'lilerin %52'sinde) elde edilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Bu nedenle MK tanısını dışlamak için sadece rektal biyopsi yapılmasının yeterli olmadığını söyleyebiliriz.

İBS patogenezinde inflamasyonunun muhtemel rolünün önemi gittikçe artmaktadır. Çalışmalar İBS'li hastaların alınan biyopsilerinde jejunumda myenterik pleksusta hafif dereceli lenfositik infiltrasyon, ileum ve çekumda ise artmış mast hücrelerini göstermiştir (41, 170-171).

Enfeksiyonları takiben ortaya çıkan İBS subgruplarından postinfeksiyöz İBS'de (Pİ-İBS) enterokromafin hücre sayısında ve lamina propriyadaki lenfosit sayısında artış olduğu saptanmıştır (49, 172-173). Bu çalışmalardan Dunlop ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Pİ-İBS grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında intraepitelyal lenfosit sayısında artış saptanmamıştır. Mevcut iEL sayısı (100 epitel hücresinde ortalama 8.2 lenfosit) MK kriterlerini karşılamamıştır (172).

Spiller ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada Campylobacter enteritini takiben ortaya çıkan Pİ-İBS'de her 100 epitel hücresinde ortalama 2.5 iEL saptanırken kontrol grubunda her 100 epitel hücresinde ortalama 0.5 iEL saptanmıştır. Oniki hafta sonra yapılan kontrollerde iEL sayısındaki artışta azalma gözlenmiştir (100 epitel hücresinde 0.9 iEL) (49).

Dunlop ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (172) İBS hastalarındaki (Pİ-İBS ve Pİ-İBS olmayanlar dahil) iEL sayısındaki değişiklik sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır (ortalama iEL: Pİ-İBS hastalarında 41.4 iEL/500 kolon epitel hücresi, Pİ-İBS dışı İBS grubunda 32.8 iEL/500 kolon epitel hücresi, sağlıklı kontrol grubunda 43.1 iEL/500 kolon epitel hücresi). Buna karşın lamina propriyadaki T lenfosit sayısı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem Pİ-İBS hem de postinfeksiyöz olmayan İBS hastalarında anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır (her büyük büyütme alanında sırasıyla 101.6, 120.5 ve 118.5 T lenfosit).

Yukarıdaki çalışmalarda gösterildiği gibi Pİ-İBS'lilerde saptanan iEL sayısındaki artışın derecesi MK tanı kriterlerini karşılamamaktadır. Bizim hastalarımızda da tanı kriteri

olarak 20 iEL/100 kolon epiteli üzerindeki sayılarla tanı konulması nedeniyle bu tanı karışıklığından uzaklaştığımızı düşünmekteyiz.

Sitokinler başlıca lökositlerde üretilen ama glial hücre gibi diğer hücrelerden de salınan halde proteinlerdir. Kemokinler ise daha düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Sitokinler lokal veya sistemik etki gösterebilmektedir. İnflamasyondaki rollerine bağlı olarak pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , interferon- γ) ve anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) olarak tanımlanmışlardır.

İBS hastalarının bazılarında aktive T-lenfositler, mast hücreleri ve proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu ile seyreden düşük düzeyli mukozal inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca İBS'nin alt tiplerinden Pİ-İBS'de semptomların ortaya çıkışı akut gastroenteritle ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Postinflamatuvar abdominal semptomların ortaya çıkışı için majör risk faktörleri olarak inflamasyonun yoğunluğunun ve süresinin de bulunması nedeniyle immün aktivasyonun semptomların patern ve ciddiyetini belirlemede belirleyici olduğu iddia edilmektedir (40, 155).

Liebregts ve arkadaşları (40) İBS ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmaya 18 Miks tip İBS, 17 İBS-K, 20 İBS-D olmak üzere 55 İBS hastası alınmıştır. Hastaların bazal proinflamatuvar sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) düzeyleri İBS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.017$). Yine bu hasta grubundan elde edilen periferik kan mononükleer hücre kültürlerinin E. Coli lipopolisakkaridi ile uyarılması sonucunda ise kontrol grubuna göre sadece IL-6 seviyeleri yüksek saptanmıştır ($p < 0.017$). İBS alt gruplarının analizinde ise en yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyleri İBS-D tipinde saptanmıştır ($p < 0.05$).

Dinan ve arkadaşları (44) çalışmalarında 30'u alterne tip İBS, 36'sı İBS-D, 10'u İBS-K olmak üzere toplam 76 İBS hastası ve 75 kontrol grubunda hipotalamo-pituiter-adrenal aks ve plazma sitokin (IL-6, IL-6R, IL-8, IL-10, TNF- α) düzeylerini karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda kortizol, IL-6, IL-6R, IL-8 tüm İBS gruplarında kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Alt gruplar karşılaştırıldığında en belirgin yükseklik İBS-K grubunda saptanmıştır. TNF- α ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeylerinde farklılık yoktu. Bu çalışmadaki diğer önemli bir sonuç ise kortikotropin relasing hormona ACTH yanıtındaki yükseklik ile IL-6 arasındaki anlamlı korelasyonunu bulunmasıdır. Yazarlar bu sonuçlarla İBS'nin hipotalamo-pituiter-adrenal aksın artmış aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir (44).

O'Mahony ve arkadaşları (79) lactobasillus ve bifidobacteriumun İBS semptomları ve sitokin düzeyleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada; tedavi öncesi IL-10 düzeyleri İBS grubunda kontrol grubuna göre düşük iken, IL-12 düzeyleri İBS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştu. IL-10/IL-12 oranı iki grup arasında anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p= 0.003$) (79). Tedavi sonrası ise bifidiobacterium grubunda semptomatik düzelmeye beraber sitokin düzeyleri de sağlıklı gönüllü grubunkine benzer düzeylere gelmiştir (79).

Chang ve arkadaşlarının sitokin mRNA ekspresyonunu doku (rektum ve sigmoid kolon) düzeyinde araştırdıkları çalışmada; İBS'li hastalardaki proinflamatuvar sitokinlerden IL-2 ve IL-6 mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (174).

Macsharry ve arkadaşlarının çalışmasında da İBS hastalarının kolon mukozası kültürlerinde proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) mRNA düzeyleri kontrollere benzer olarak saptanmıştır (175).

İBS'li hastalarda proinflamatuvar sitokin artışı, kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir (40, 44, 79). Bununla birlikte doku düzeyindeki sitokin mRNA seviyelerinin düşüklüğü plazma sitokin düzeylerinin her zaman barsak mukozasındaki çeşitli sitokinlerin ekspresyon ve salınımını yansıtmayabileceği fakat bu yüksekliğin karaciğer ve dalaktaki immünositlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (176). İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki intestinal mukoza sitokin ekspresyonundaki artış her zaman plazma sitokin düzeylerindeki değişikliklere eşlik etmemesi örnek olarak verilebilir (177).

MK'li hastalarda sitokin düzeyi ile ilgili bir araştırmada hastaların doku sitokin mRNA'larına bakılmıştır. Bu çalışmaya 18 MK hastası (10'u KK, 8'i LK), kontrol grubu olarak da 10 İBS-D hastası alınmıştır. Mikroskopik kolit hasta grubunda mRNA düzeyleri kontrollere göre IFN- γ ve IL-15 için 100 kat, TNF- α için 60 kat ve indüklenabilir Nitrik oksit sentetaz düzeyleri ise 35 kat daha fazla bulunmuştur (178).

Koskela ve arkadaşlarının çalışmasında (179) MK'li hastalarda proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10 gen polimorfizmi (polimorfizm varlığı artmış sitokin salınımıyla sonuçlanmaktadır) ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Çalışmaya 81 MK'li (29'u KK'li, 52'si LK'li) ve 178 kontrol grubu alınmış, sitokin (IL-6) düzeyine 72 MK'li hastada bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda IL-6 gen polimorfizmi MK hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p= 0.003$). İnterlökin-

6 düzeyleri KK'li hastalarda LK hastalarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p= 0.0011) (179).

Çalışmamızda proinflatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeylerini periferik kandaki ölçümlerini yaptık. İBS'li hastaların IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyleri MK'li hastalarındaki ile kıyaslandığında yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sitokin düzeyleri ile İBS alt tipleri kıyaslandığında IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyleri İBS-K hastalarında İBS-D hastalarına kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak farkı sadece TNF- α düzeylerinde anlamlı bulduk (p= 0.013). Sağlıklı kontrol grubumuz olmadığından sadece İBS alt grupları arasında değerlendirme yapabildik. Liebrechts ve arkadaşlarının (40) çalışmasında da pro-inflatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8 tüm İBS alt gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup en belirgin yükseklik İBS-K alt grubunda bulunmuştu. Bu çalışmada TNF- α düzeylerinde gruplar arasında fark yoktu. Bizim çalışmamızda periferik kanda direkt ölçüm yapılmış olup bu çalışmada ise periferik kan mononükleer hücre kültürlerinden ölçüm yapılmıştır.

MK ve ilaçlar arasındaki ilişkinin çeşitli yayınlarda gösterilmiştir. Nonsteroid anti-inflatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin, proton pompa inhibitörleri (PPI), ranitidin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tiklodipin, akarboz ve statinler yüksek veya orta derecede ilişkili bulunmuştur. MK ve ilaçlar arasındaki ilişkinin en kuvvetli kanıtları NSAİİ kullanımında gösterilmiştir (98). Lansoprazol, omeprazol ve esomeprazol gibi PPI'leri de LK ile ilişkili bulunmuştur (99-100). PPI'leri primer etiyolojik ajan olmaktan ziyade ishale neden olarak veya kötüleştirerek MK'in tanınmasına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (101).

Çalışmamıza katılan hastaların ilaç kullanım anamnezlerini aldık. Hastalarımızın %29.1'inde (26 hasta) PPI, %11.2'sinde (10 hasta) NSAİİ kullanımı mevcut olmakla birlikte bu ilaçlar ile MK arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Sonuç olarak İBS' da MK sıklığını hastalığın normal popülasyondaki prevalansına göre yüksek oranda saptadık. Ayrıca MK düşünülen İBS' li hastalarda sadece rektosigmoid bölge biyopsileriyle hastalığın dışlanamayacağını gösterdik. Mikroskopik kolitde histopatolojik düzeyde belirgin inflamasyon bulguları olmasına rağmen serum sitokin düzeylerinde anlamlı farklılığı çalışmamızda saptamadık.

6. KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Dec;123(6):2108-31.
2. Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Jun;34(2):173-87.
3. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002 Aug;97(8):1910-5.
4. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 2005 Jun;17(3):317-24.
5. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35.
6. Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis cases revisited. *Gastroenterology* 1993 Nov;105(5):1594-6.
7. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999 Feb;94(2):418-23.
8. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007 Apr;56(4):504-8.
9. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov;97(11 Suppl):S7-26.
10. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, Loftus EV, Jr., Kammer PP, Tremaine WJ, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007 Feb;13(2):175-81.
11. Carmona-Sanchez R, Carrera-Alvarez MA, Perez-Aguilar RM. [Prevalence of microscopic colitis in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance.]. *Rev Gastroenterol Mex* 2011 Jan-Mar;76(1):39-45.
12. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Jun;122(7):1778-83.
13. Tuncer C, Cindoruk M, Dursun A, Karakan T. Prevalence of microscopic colitis in patients with symptoms suggesting irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2003 Apr-Jun;66(2):133-6.
14. Madisch A, Bethke B, Stolte M, Miehleke S. Is there an association of microscopic colitis and irritable bowel syndrome--a subgroup analysis of placebo-controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005 Nov 7;11(41):6409.
15. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao YQ, Zuch RH, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009 Jul 7;15(25):3122-7.
16. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Mar 1;17(5):643-50.
17. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Jul;19(7):738-43.

18. Karaman N, Turkyay C, Yonem O. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2003 Jun;14(2):128-31.
19. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999 Jan-Feb;60(1):77-81.
20. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002 May;122(5):1500-11.
21. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1480-91.
22. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB, Dawson AM. Site of pain from the irritable bowel. *Lancet* 1980 Aug 30;2(8192):443-6.
23. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978 Sep 2;2(6138):653-4.
24. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986 Jan;27(1):37-40.
25. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. *Can J Gastroenterol* 2005 Apr;19(4):231-4.
26. Simren M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Bjornsson E. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Dig Dis Sci* 2000 Nov;45(11):2151-61.
27. Kumar D, Wingate DL. The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder. *Lancet* 1985 Nov 2;2(8462):973-7.
28. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996 Jun;31(6):581-9.
29. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol* 2009 Aug;104(8):1998-2004.
30. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001 May;96(5):1499-506.
31. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990 May;98(5 Pt 1):1187-92.
32. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganier M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002 Jun;122(7):1771-7.
33. Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006 Mar;41(3):217-22.
34. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, Mazzacca G, Ciacci C. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006 Mar;101(3):596-603.
35. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007 Jul 21;13(27):3699-704.
36. Lawal A, Kern M, Sidhu H, Hofmann C, Shaker R. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006 Jan;130(1):26-33.

37. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997 Jan;112(1):64-72.
38. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000 May;118(5):842-8.
39. Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeoh KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain* 2006 Dec 15;126(1-3):79-90.
40. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Roth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007 Mar;132(3):913-20.
41. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002 Dec;123(6):1972-9.
42. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007 Feb;56(2):203-9.
43. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004 Mar;126(3):693-702.
44. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006 Feb;130(2):304-11.
45. Gecse K, Roka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008 May;57(5):591-9.
46. Göral V, Küçüköner M, Büyükbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2010 Jul-Aug; 57(101): 751-4.
47. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1894-9; quiz 942.
48. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 15;26(4):535-44.
49. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000 Dec;47(6):804-11.
50. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Dec;22(11-12):1157-60.
51. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003 Feb;98(2):412-9.
52. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000 Dec;95(12):3503-6.

53. Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007 Apr;102(4):837-41.
54. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993 Apr;34(4):537-43.
55. Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982 Nov 20;2(8308):1115-7.
56. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA, Knottnerus JA, Hoes AW, Muris JW. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003 Jun;17(6):363-8; quiz 405-6.
57. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994 Jul 2;344(8914):39-40.
58. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004 Oct;53(10):1459-64.
59. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004 Oct;53(10):1452-8.
60. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000 Dec;47(6):861-9.
61. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1377-90.
62. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001 Dec 15;358(9298):2061-8.
63. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Apr;3(4):349-57.
64. Zaman A. Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone* 2002;4(4):22-33.
65. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997 Sep;32(9):920-4.
66. Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Br Med Bull* 2004;72:15-29.
67. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995 Sep;109(3):671-80.
68. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999 Dec;94(12):3541-6.
69. Truninger K. [Irritable bowel syndrome]. *Ther Umsch* 2007 Apr;64(4):205-10.
70. Tangri V, Chande N. Microscopic colitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2009 Apr;43(4):293-6.
71. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002 Aug 17;360(9332):555-64.
72. Friedman G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991 Jun;20(2):313-24.
73. Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, Shannon S, Reddy SN, Collins SM. Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. A controlled, crossover study. *Gastroenterology* 1990 Jan;98(1):66-72.

74. Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuk TJ, Conboy L, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005 Jun;17(3):332-40.
75. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Mar;15(3):355-61.
76. Foxx-Orenstein A. IBS--review and what's new. *MedGenMed* 2006;8(3):20.
77. Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3 Suppl 2:S25-34.
78. Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999 Sep;58(3):491-6; discussion 7-8.
79. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005 Mar;128(3):541-51.
80. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011 Jan 6;364(1):22-32.
81. Ducrotte P. [Irritable bowel syndrome: current treatment options]. *Presse Med* 2007 Nov;36(11 Pt 2):1619-26.
82. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980 Feb;78(2):264-71.
83. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989 Jan;20(1):18-28.
84. Lindstrom CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976;11(1):87-9.
85. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Jarnerot G. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995 Sep;37(3):394-7.
86. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM, Hamilton SR, Bayless TM. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987 Aug;18(8):839-48.
87. Lee E, Schiller LR, Vendrell D, Santa Ana CA, Fordtran JS. Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992 Dec;103(6):1790-6.
88. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Jan;6(1):35-40.
89. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004 Apr;53(4):536-41.
90. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995 Sep;90(9):1394-400.
91. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, Levine EJ, Bias WB, Ladenson PW, et al. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989 Nov;34(11):1730-8.
92. Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hwang WS, Shaffer EA. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989 Jul;84(7):763-8.
93. van Tilburg AJ, Lam HG, Seldenrijk CA, Stel HV, Blok P, Dekker W, et al. Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990 Jun;12(3):279-85.

94. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov;97(11):2829-33.
95. Bohr J. A review of collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 1998 Jan;33(1):2-9.
96. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995 Jun;36(6):880-6.
97. Jarnerot G, Bohr J, Tysk C, Eriksson S. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut* 1996 Jan;38(1):154-5.
98. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992 May;33(5):683-6.
99. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2007 Apr;42(4):530-3.
100. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009 Jul;43(6):551-3.
101. Fernandez-Banares F, Esteve M, Espinos JC, Rosinach M, Forne M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):324-30.
102. Andersen T, Andersen JR, Tvede M, Franzmann MB. Collagenous colitis: are bacterial cytotoxins responsible? *Am J Gastroenterol* 1993 Mar;88(3):375-7.
103. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998 Jan;114(1):29-36.
104. Vesoulis Z, Lozanski G, Loiudice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudomembranous colitis. *Can J Gastroenterol* 2000 Apr;14(4):353-8.
105. Bohr J, Nordfelth R, Jarnerot G, Tysk C. *Yersinia* species in collagenous colitis: a serologic study. *Scand J Gastroenterol* 2002 Jun;37(6):711-4.
106. Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debonigie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. *J Lab Clin Med* 1979 Nov;94(5):661-74.
107. Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, Murphy GM, Dowling RH. Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology* 1983 May;84(5 Pt 1):969-77.
108. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Bayless TM. Pitfalls in the diagnosis of collagenous colitis: experience with 75 cases from a registry of collagenous colitis at the Johns Hopkins Hospital. *Hum Pathol* 1990 Sep;21(9):905-10.
109. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000 Feb;46(2):170-5.
110. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996 Dec;39(6):846-51.
111. Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997 Jul;113(1):136-43.
112. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Graff A, et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999 Aug;155(2):493-503.
113. Stahle-Backdahl M, Maim J, Veress B, Benoni C, Bruce K, Egesten A. Increased presence of eosinophilic granulocytes expressing transforming growth factor-beta1 in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000 Jul;35(7):742-6.

114. Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut* 1984 Oct;25(10):1085-8.
115. Balazs M, Egerszegi P, Vadasz G, Kovacs A. Collagenous colitis: an electron microscopic study including comparison with the chronic fibrotic stage of ulcerative colitis. *Histopathology* 1988 Sep;13(3):319-28.
116. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, Schroeder KW, Tremaine WJ. Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987 Aug;62(8):665-71.
117. Bo-Linn GW, Vendrell DD, Lee E, Fordtran JS. An evaluation of the significance of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea. *J Clin Invest* 1985 May;75(5):1559-69.
118. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011 Apr;140(4):1155-65.
119. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004 Mar;53(3):346-50.
120. Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990 Nov;21(11):1092-6.
121. Breen EG, Coughlan G, Connolly CE, Stevens FM, McCarthy CF. Coeliac proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1987 May;22(4):471-7.
122. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Nov;7(11):1210-6.
123. Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Jarnerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996 Jul;39(1):73-6.
124. Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000 Aug;95(8):1974-82.
125. Mullhaupt B, Guller U, Anabitarte M, Guller R, Fried M. Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course. *Gut* 1998 Nov;43(5):629-33.
126. Bonner GF, Petras RE, Cheong DM, Grewal ID, Breno S, Ruderman WB. Short- and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000 May;6(2):85-91.
127. Madisch A, Miehle S, Lindner M, Bethke B, Stolte M. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006 Sep;44(9):971-4.
128. Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997 Jan;92(1):57-60.
129. Giardiello FM, Bayless TM, Jessurun J, Hamilton SR, Yardley JH. Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med* 1987 Jan;106(1):46-9.
130. Kingsmore SF, Kingsmore DB, Hall BD, Wilson JA, Gottfried MR, Allen NB. Cooccurrence of collagenous colitis with seronegative spondyloarthropathy: report of a case and literature review. *J Rheumatol* 1993 Dec;20(12):2153-7.
131. Lettesjo H, Hansson T, Peterson C, Ung KA, Ringstrom G, Abrahamsson H, et al. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006 Jan;41(1):54-9.
132. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000 Mar;51(3):318-26.
133. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992 Dec;37(12):1903-9.
134. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992 Jan;33(1):65-70.

135. Surawicz CM. Collating collagenous colitis cases. *Am J Gastroenterol* 2000 Jan;95(1):307-8.
136. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jun 1;23(11):1525-34.
137. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis. evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003 Feb;98(2):340-7.
138. Temmerman F, Baert F. Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis* 2009;27 Suppl 1:137-45.
139. Miehlike S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlisch E, et al. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Dec;22(11-12):1115-9.
140. Amaro R, Poniecka A, Rogers AI. Collagenous colitis treated successfully with bismuth subsalicylate. *Dig Dis Sci* 2000 Jul;45(7):1447-50.
141. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003 Feb;52(2):248-51.
142. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):20-5.
143. Miehlike S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):978-84.
144. Miehlike S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009 Jun;136(7):2092-100.
145. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001 May;120(6):1483-4.
146. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Oct;22(10):1589-93.
147. Pardi DS. After budesonide, what next for collagenous colitis? *Gut* 2009 Jan;58(1):3-4.
148. McPherson RA, H. Massey D. Overview of the immune system and immunologic disorders. Ed: McPherson RA, Pincus MR, Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. pp: Elsevier & Saunders, Philadelphia, USA, 2011.
149. Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Sep;102(3):344-50.
150. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol* 1998;16(3-4):249-84.
151. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC, Fidler V, Visser-van Brummen PJ, Kamps WA. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 1999 Nov;107(2):375-80.
152. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985 Aug 8-14;316(6028):552-4.
153. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. The function of tumour necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1999 Nov;58 Suppl 1:I32-9.

154. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect* 1994 Jul;29(1):1-3.
155. Adam B, Liebrechts T, Gschossmann JM, Krippner C, Scholl F, Ruwe M, et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model. *Pain* 2006 Jul;123(1-2):179-86.
156. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005 Nov;100(11):2510-6.
157. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003 Jan;52(1):91-3.
158. Locke GR, 3rd, Weaver AL, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004 Feb;99(2):350-7.
159. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNFalpha signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry* 2006 May 1;59(9):775-85.
160. Pardi DS. Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis* 2004 Nov;10(6):860-70.
161. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010 Apr;105(4):859-65.
162. Barta Z, Mekkel G, Csipo I, Toth L, Szakall S, Szabo GG, et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J Gastroenterol* 2005 Mar 7;11(9):1351-5.
163. Leigh C, Elahmady A, Mitros FA, Metcalf A, al-Jurf A. Collagenous colitis associated with chronic constipation. *Am J Surg Pathol* 1993 Jan;17(1):81-4.
164. Erdem L, Yildirim S, Akbayir N, Yilmaz B, Yenice N, Gultekin OS, et al. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol* 2008 Jul 21;14(27):4319-23.
165. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J. Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol* 2011 Apr 21;17(15):1996-2002.
166. Robinson RJ, Stone M, Mayberry JF. Normal rectal mucosa. Should we biopsy? *Hepatogastroenterology* 1997 May-Jun;44(15):703-5.
167. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol* 1995 Mar;90(3):372-6.
168. MacIntosh DG, Thompson WG, Patel DG, Barr R, Guindi M. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1992 Oct;87(10):1407-9.
169. Thompson WG. Should a normal-appearing colorectal mucosa be biopsied? *Am J Gastroenterol* 1995 Mar;90(3):336-7.
170. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004 Aug;53(8):1096-101.
171. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000 Oct;12(5):449-57.
172. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003 Jul;98(7):1578-83.
173. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003 Dec;125(6):1651-9.

174. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009 Feb;21(2):149-59.
175. Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(12):1467-76.
176. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 2007 Aug;21(6):736-45.
177. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000 Feb;95(2):359-67.
178. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007 Apr;60(4):382-7.
179. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE, Lehtola JK, Bloigu RS, Karttunen RA. Cytokine gene polymorphism in microscopic colitis Association with the IL-6-174 GG genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Apr 27.