

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ALTERNE FORM İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARIN İSHAL
VE KABIZLIK DÖNEMLERİNDE YEMEK SONRASI TROMBOSİTTEN FAKİR
PLAZMADA 5-HİDROKSİTRİPTAMİN DÜZEYLERİ DEĞİŞİYOR MU?**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA KARAGÖZ ŞEN

DANIŞMAN

PROF. DR. SABAHATTİN KAYMAKOĞLU

İSTANBUL-2008

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca yetişmemde bana destek olan, eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimde en iyi beceriyi ve başarıyı kazanmamda çok büyük emekleri olan, ileri yaşamımda da kendime örnek almaktan onur duyacağım değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Dilmener'e, tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her türlü yardım ve desteği veren, şimdi ve her zaman bu desteği vereceğini hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu'na, Prof. Dr. Zeynel Mungan'a ve Uzm. Dr. Binnur Pınarbaşı'na, desteğinden dolayı Doç. Dr. Halim İşsever'e, asistanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve mesleki kariyerimin şekillenmesine yardımcı olan tüm hocalarımıza, değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Yıllarca beraber çalıştığımız ve birliktelikliğimizden büyük keyif aldığım sevgili doktor arkadaşlarıma, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen başta Süheyla, Nurdane, Raife, Şengül olmak üzere tüm hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmama verdiği maddi destek nedeni ile Novartis Firması yetkililerine ve mümessillerine teşekkür ederim.

Benim bu günlere gelmemi, bu başarıyı tatmamı sağlayan, bana her türlü güçlüğü altından nasıl kalkabileceğimi öğreten, gerek maddi gerek manevi destekleri ile her zaman yanımda oldukları için ve onlarla daima gurur duyup onlara layık olmaya çalışacağım sevgili anneme, babama, ablama ve kardeşime sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Av. Mehmet Şen'e yürek dolusu sevgilerimle...

Dr. Fatma KARAGÖZ ŞEN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.2.Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	4
2.3.İBS Patofizyolojisi.....	11
2.4.Tedavi ve Seyir.....	23
MATERYEL VE METOD.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	54

Tablo Başlıkları

- Tablo 2-1: İrritabl barsak sendromu için Roma III kriterleri
- Tablo 2-2: Roma III kriterlerinde irritabl barsak sendromu alt tipleri
- Tablo 2-3: İleri inceleme gerektiren alarm semptomları
- Tablo 2-4: İrritabl barsak sendromu ayırıcı tanısı
- Tablo 2-5: İrritabl barsak sendromu patofizyolojisi
- Tablo 2-6: Başlıca farmakolojik tedaviler
- Tablo 2-7: Yeni farmakolojik sınıflar
- Tablo 2-8: Yiyecekler ve gaz üretimi
- Tablo 3-1: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri
- Tablo 3-2: Hasta ve kontrol gruplarında örnekleme saatleri
- Tablo 4-1: Hastaların kabızlık durumlarında, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve postprandial serum 5-HT düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 4-2: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial serum 5-HT düzeylerindeki değişikliklerin karşılaştırılması
- Tablo 4-3: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde pik serum 5-HT düzeylerinin ve pike ulaşma zamanlarının karşılaştırılması
- Tablo 4-4: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası toplam semptom skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 4-5: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial toplam semptom skoru değişikliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 4-6: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası ağrı skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 4-7: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası şişkinlik skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 4-8: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası tuvalet ihtiyacı skorlarının karşılaştırılması

Şekil Başlıkları

Şekil 2-1: Bristol dışkı şekli değerlendirme skalası

Şekil 2-2: İrritabl barsak sendromunun semptoma dayalı tanı algoritması

Şekil 2-3: Enterik sinir sisteminin bağlantıları

Şekil 2-4: Enterik nöronlarda mikroelettrot kaydı ile 3 çeşit serotonerjik etkinin saptanması

Şekil 2-5: İntestinal myenterik pleksusta AH/Dogiel Morfolojik Tip II nöronların bir veya daha fazla nöritlerinin mukozaya uzanması.

Şekil 4-1: Hastaların kabızlık durumlarında, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve postprandial serum 5-HT düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4-2: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial serum 5-HT düzeylerindeki değişikliklerin karşılaştırılması

Şekil 4-3: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde pik serum 5-HT düzeylerinin ve pike ulaşma zamanlarının karşılaştırılması

Şekil 4-4: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası toplam semptom skorlarının karşılaştırılması

Şekil 4-5: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial toplam semptom skoru değişikliklerinin karşılaştırılması

Şekil 4-6: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası ağrı skorlarının karşılaştırılması

Şekil 4-7: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası şişkinlik skorlarının karşılaştırılması

Şekil 4-8: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası tuvalet ihtiyacı skorlarının karşılaştırılması

KISALTMALAR

İ-İBS: İshal-baskın irritabl barsak sendromu

EK: Enterokromaffin

ESS: Enterik sinir sistemi

FGH: Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığı

Gİ: Gastrointestinal

HPLC: High performance liquid chromatography

İBH: İnflamatuar barsak hastalıkları

İBS: İrritabl barsak sendromu

İPAN: İntrensik primer afferent nöron

K-İBS: Kabızlık-baskın irritabl barsak sendromu

MSS: Merkezi sinir sistemi

NTS: Nukleus traktus solitarius

OSS: Otonom sinir sistemi

Pİ-İBS: Post-infeksiyöz irritabl barsak sendromu

PP: Postprandial

SERT: Serotonin-selektif reuptake transporter

SSRİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörü

TCA: Trisiklik antidepresan

TpH: Triprofan hidroksilaz

5-HİAA: 5-hidroksiindol asetik asit

5-HT: 5-hidroksitriptamin

X^2_{KW} : Kruskal-Wallis ki kare

ÖZET

Giriş ve Amaç: Serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT]) – modüle edici ajanların irritabl barsak sendromu (İBS) tedavisindeki başarıları, 5-HT'nin İBS'deki rolünü değerlendiren çalışmaları teşvik edici olmuştur. Karbonhidrattan zengin bir yemek sonrası trombositin fakir plazmada 5-HT konsantrasyonları ve gastrointestinal semptomlar ishal-baskın İBS hastalarında, kabızlık-baskın İBS hastalarında ve sağlıklı bireylerde farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, alterne form İBS'li hastaların kabızlık ve ishal dönemlerinde açlık ve tokluk sırasında trombositin fakir plazmada 5-HT konsantrasyonlarını ölçmek, gastrointestinal semptomatoloji ile ilişkisini değerlendirmek ve hastaların kabızlık ve ishal dönemleri ile kontrollerin sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyel ve Metod: Dönüşümlü olarak ishal ve kabızlık semptomları olan 9 İBS hastası (K/E: 7/2, 18-43 yaş arası; ortalama yaş: 33) ve 9 sağlıklı kontrol (K/E: 7/2, 18-46 yaş arası; ortalama yaş: 33), bu kesitsel çalışmaya alındı. Standart karbonhidrattan zengin (457 kcal) bir yemekten bir saat önce bir kez ve yemek sonrası yarım saat aralar ile 3 saat boyunca trombositin fakir plazmada 5-HT konsantrasyonları ölçüldü. Hastalarda bu ölçümler kabızlık ve ishal dönemlerinde olmak üzere iki kez yapıldı. Serum 5-HT konsantrasyonu, elektrokimyasal dedektörün kullanıldığı "high-performance liquid chromatography" yöntemi ile ölçüldü. Karın ağrısı, şişkinlik ve acil tuvalet ihtiyacı gibi İBS semptomatolojisi işlem boyunca değerlendirildi.

Bulgular: İBS hastaları ishal dönemlerinde özellikle postprandial 30.dk'da ($p<0.05$) olmak üzere kabızlık dönemlerine göre daha yüksek 5-HT konsantrasyonuna sahip bulundu. İshal dönemlerinde açlık konsantrasyonlarına göre yemek sonrası 30. dk'da trombositin fakir plazmada 5-HT'deki artış, kabızlık dönemlerindeki ve kontrollerdeki artışa göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Trombositin fakir plazmada 5-HT düzeyleri ile semptom skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da, hastaların ishal dönemlerinde kontrollere göre daha kötü postprandial semptomatoloji saptandı ($p<0.05$).

Sonuç ve Yorum: Alterne form İBS'li hastalarda yemek sonrası trombositin fakir plazmada 5-HT konsantrasyonları kabızlık ve ishal dönemlerinde değişkenlik göstermektedir. Postprandial semptomatoloji, ishal periyodunda daha belirgin olmaktadır. Bu sonuçlar, kabızlık ve ishal dönemlerindeki plazma serotonin düzeylerindeki farklılıkların alterne form İBS'de semptomların belirlenmesinde ve patogeneizde önemli olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Background and Aims: Therapeutic successes with serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT])-modulating agents encouraged re-examination of the role of 5-HT in irritable bowel syndrome (IBS). Platelet-poor plasma 5-HT concentrations and gastrointestinal symptoms after a carbohydrate-rich meal may differ in diarrhea-dominant IBS patients, constipation-dominant IBS patients and healthy subjects. Our aim was to measure concentrations of platelet-poor plasma 5-HT and to assess any relationship to gastrointestinal symptomatology under fasting and fed conditions in patients with alternating type IBS during both constipation and diarrhea periods separately and to compare the results of both periods each other and with the results of control subjects.

Materials and Methods: Nine IBS patients with alternating diarrhea and constipation symptoms (Female/Male: 7/2, aged 18-43 years; median age 33) and 9 healthy controls (Female/Male: 7/2, aged 18-46 years; median age 33) enrolled in this cross-sectional study. Serial platelet-poor plasma 5-HT concentrations were measured for one hour under fasting condition and for 3 hours after a standard carbohydrate meal (457 kcal). Patients underwent same measurements during both their constipation and diarrhea periods separately. Serum 5-HT concentrations were determined by high-performance liquid chromatography with electrochemical detector. IBS symptomatology, in particular abdominal pain, bloating and urgency to defecate were assessed throughout the study.

Results: IBS patients exhibited higher concentrations of platelet-poor plasma 5-HT under fed conditions during diarrhea period, especially at postprandial 30 min ($p < 0.05$) compared with the concentrations during their constipation period. Increases in postprandial platelet-poor plasma 5-HT concentrations relative to fasting concentrations were also significantly higher during diarrhea period of IBS patients than those during constipation period of same patients and controls ($p < 0.05$). Although there was no significant correlation between platelet-poor plasma 5-HT concentrations and symptoms scores, patients had worse postprandial symptomatology during diarrhea compared with controls ($p < 0.05$).

Conclusions: Platelet-poor plasma 5-HT concentrations after meal ingestion differ in alternating type IBS patients according to the constipation or diarrhea period. Postprandial symptomatology is also more prominent during the diarrhea period. These results suggest that differences between plasma levels of serotonin during diarrhea and plasma levels of serotonin during constipation may underlie the pathogenesis of alternating type IBS and could be involved in some aspects of symptomatology.

GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS), gastroenteroloji konsültasyonlarının en sık nedenlerinden biridir ve halen sebepleri çok iyi anlaşılmış değildir. Etiyopatogenezinde bir çok sebep ileri sürülmüştür. Tanısı semptomların iyi değerlendirilmesine dayanmaktadır ve tanı için geliştirilmiş semptom kriterleri ile İBS tanısı konulmaktadır. Klinisyenler, barsak fonksiyonundaki primer değişikliğe dayanılarak hastaları subjektif olarak ishal-baskın (İ-İBS), konstipasyon baskın (K-İBS) ve alterne form İBS kategorilerine ayırmaktadır (1,2).

Serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT])–modüle edici ajanların terapötik başarıları, İBS’de 5-HT’nin rolüne ilişkin araştırmaları teşvik edici olmuştur. 1959’da Bulbring ve Crema (3)’nın domuzlarda yaptığı bir çalışmadan bu yana, 5-HT’nin barsak motilitesinde anahtar role, intestinal ve pankreatik sekresyonlarda da önemli yere sahip olduğu bilinmektedir.

Barsakta 5-HT’ninin çoğu enterokromaffin (EK) hücrelerde depolanmaktadır. Besinler, basınç veya toksinler gibi luminal stimulusa cevap olarak 5-HT salgılamaları nedeni ile transdüser görevi görmektedirler. Salınan 5-HT, lamina propriadaki mukozal nöronlar üzerine etki ederek sekretomotor cevapları aktive eder ve visseral afferentler yolu ile merkezi sinir sistemine (MSS) barsaktaki son durum iletilir. Plazmada bulunan 5-HT’nin hemen tamamı gastrointestinal (Gİ) kanal kaynaklıdır (4). Plazmaya barsaklardan geçen 5-HT, hızlıca trombositler tarafından alınır veya karaciğer ve böbrekte metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HİAA)’e metabolize olur (5). Trombositler periferik kandaki 5-HT’nin büyük bir kısmını içermektedirler, ancak 5-HT yapamazlar (6). Trombositten fakir plazmada bakılan 5-HT konsantrasyonu, 5-HT’nin geçici konsantrasyon değişikliklerini daha kesin olarak yansıtmaktadır.

İrritabl barsak sendromunun 5-HT sinyal mekanizması ile ilişkisi; EK hücre sayısı, sentezinde hız kısıtlayıcı enzimi olan triptofan hidroksilaz (TpH) düzeyi, EK hücrelerinin 5-HT içeriği, 5-HT salınımı, 5-HT aktivitesini 5-HT’nin hücre içine alımını sağlayarak sonlandıran serotonin reuptake transporter (SERT) düzeyleri, SERT immünoreaktivitesi, trombositten fakir serumda 5-HT düzeyleri, serum 5-HİAA düzeyleri ve trombosit 5-HT düzeyleri gibi bir çok yönü ile araştırılmıştır (7-9). Mekanizmaların çoğu deneysel hayvanlar üzerinde tanımlansa da, sağlıklı bireyler ve İBS’li hastalarda yapılan tedavi çalışmaları da 5-HT’nin Gİ fonksiyonlar üzerindeki önemini doğrulamıştır.

Karbonhidrattan zengin bir öğünün normal sağlıklı kişilerde ve İ-İBS’de trombositten fakir plazmada 5-HT konsantrasyonlarını arttıran iyi bir stimulus olduğu bildirilmiştir (10).

Bearcroft ve ark. (11) tarafından yapılan pilot bir çalışmada postprandiyal trombositin fakir plazmada 5-HT düzeyleri, İ-İBS'li kadın hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Houghton ve ark. (12) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, İ-İBS'li kadın hastalarda postprandiyal semptomların, trombositin fakir plazmada artmış 5-HT konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Dunlop ve ark. (13) tarafından yapılan çok yeni bir çalışmada da K-İBS'li hastalarda postprandiyal 5-HT salınımında bozulma, İ-İBS'li hastalarda ise yüksek pik düzeyleri gösterilmiştir. Burada da belirtildiği gibi çalışmaların büyük bir kısmı K-İBS ve İ-İBS'li hastalarda fizyolojik farklılıklara işaret etmekle birlikte, aynı kişinin bazen kabız bazen de ishal olduğu alterne form İBS'e ve bu formun etiyopatogenezine ilişkin literatür bilgileri son derece kısıtlıdır (14).

Bu çalışmanın amacı, bugüne kadar etyopatogenez ve semptomatoloji arasındaki ilişkinin dönemsel olarak hiç irdelenmediği ve literatür bilgilerinin de son derece kısıtlı olduğu alterne form İBS'li hastalarda ishal ve kabızlık dönemlerinde postprandiyal trombositin fakir plazmada 5-HT düzeylerindeki değişikliği inceleyerek İBS ve 5-HT ile ilişkili verileri genişletmek; her iki dönemdeki semptomatoloji ile 5-HT düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe ve Epidemiyoloji

İrritabl barsak sendromu, başlıca semptomları karın ağrısı ya da huzursuzluk olan ve barsak alışkanlıklarında değişikliklerle seyreden, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Pratisyen hekimlerin ve gastroenterologların en sık karşılaştığı klinik problemlerden birive en sık görülen fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığıdır (FGH) (15-17). Diğer FGH ile semptomlar örtüşebilir (1, 18, 19).

FGH objektif veriden çok semptomların subjektif olarak bildirilmesine dayanılarak tanısı konulan heterojen bir grup bozukluktur. “Fonksiyonel bozukluklar” olarak isimlendirilirler, çünkü altta yatan yapısal veya biyokimyasal bozukluk ile açıklanamamaktadırlar ve semptomların çoğunun MSS kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Kronik ve tekrarlayan karın ağrısı bir çok FGH’nin en önemli özelliğidir (20). Dışkılama sıklığı ve şekli ile karın ağrısı ve huzursuzluğunun değişiklik gösteriyor olması İBS’de şikayetlerin kolonla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde ilk kez R. Powel tarafından 1812 yılında karın ağrısı, sindirim bozukluğu, gaz, şişkinlik gibi semptomlar dile getirilmiştir. J. Howship ise 1830’da kolonik spazm kavramından bahsetmiştir. 1849 yılında W. Cumming "Aynı kişide barsaklar bazen ishal bazen de kabız oluyor. Bu iki farklı duruma yol açan hangi hastalıktır? Ben bunu izah edemiyorum" sözleri ile İBS’a dikkati çekmiştir. Yıllar içerisinde İBS’nin izah edilemeyen sindirim sistemi ile ilgili semptomları “müköz kolit, spastik kolit, sinirli kolon ve iritabl kolon” deyimleri ile adlandırılmıştır.

İBS’nin kesin insidansı bilinmemektedir, fakat yılda yaklaşık % 1 olduğu tahmin edilmektedir. Batı dünyasında İBS’nin herhangi bir belirli zamanda, populasyonun % 20’ini etkilediği bildirilmiştir. Kültür, yaşam şekli ve ekonomik etkiler de, İBS’nin bildirilen prevalans oranlarındaki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Türkiye’de yapılan populasyon çalışmalarında İBS sıklığı Elazığ’da % 6,3 (kadınlarda %7,4, erkeklerde %5), İzmir bölgesinde % 12,4 (kadınlarda %14,6, erkeklerde %9,4), Diyarbakır çevresinde % 10,2 (kadınlarda %12,4, erkeklerde %8) olarak bulunmuştur (21-23). Dünyada ve Türkiye’de kadınlarda görülme sıklığı yüksektir; kadın/erkek oranı 2/1-3/1 şeklindedir. İBS, gençlerin hastalığı gibi görülmekle beraber her yaşta karşılaşılabılır. İlk semptomların sıklıkla ortaya çıktığı yaşlar 16-25 yaş civarındır. Pik prevalans üçüncü ve dördüncü dekadlardır.

Diğer birçok hastalığın aksine, daha çok yüksek sosyoekonomik sınıfın ve uygar yaşam şartlarının, İBS gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Hastalık yaygın bir fonksiyonel GI bozukluktur ve yaşamı tehdit etmemekle birlikte, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir (24). İBS'li hasta, sağlık sistemi ve genel toplum için önemli bir yükür; ekonomik açıdan maliyeti oldukça yüksektir (16). Tahmini sağlık giderleri açısından değerlendirildiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 19.2 milyar dolar yıllık indirekt maliyete (örneğin iş günü kaybı, üretkenliğin azalması), 1.6 milyar dolar direkt medikal harcamalara (örneğin sağlık merkezlerine başvurmak, tanısai çalışmalar, tedavi gibi) sebep olmaktadır (16, 25, 26).

2.2.Tanı ve Ayırıcı Tanı

Günümüze kadar yapılagelen birçok çalışmada İBS'nun etiyopatogenezine 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 (27). Daha sonra Kuis ve ark. (28) bir skrolama sistemi geliştirmiştir. Büyük ölçüde Manning kriterlerinden köken alan Roma I kriterleri 1992, Roma II kriterleri 1999'da yayınlanmıştır (25, 27). 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 aşırı tanısai 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 (25, 27). Bu nedenle yeni bir arayış içine girilmiştir. 2006'da Roma II kriterleri gözden geçirilmiş ve FGH için Roma III kriterleri bildirilmiştir (Tablo 2.1) (29).

Tablo 2-1: İrritabl barsak sendromu için Roma III kriterleri

Son üç ayda, ayda en az 3 gün görülen tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlık hissinin 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

2.2.1.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

d) Ani dışkılama gereksinimi

e) Tam boşalamama hissi

f) Mukus dışkılama

g) Şişkinlik

Bu çalışmaya alınan hastalar Roma II kriterlerine göre alterne form İBS tanısı konulan bireylerden oluşturuldu (25). Roma III'de 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 (30) 1997'de "Bristol Dışkı Şekli Değerlendirme Skalası" olarak feçesi şekline göre 7 sınıfa ayırmıştır (Şekil 2.1). İBS'lerin % 75'inde alt tipler günler, haftalar, aylar içinde birbirine değişebildiği gibi semptomlar kalıcı da olmayabilir.

Tablo 2-2: Roma III Kriterlerinde irritabl barsak sendromu alt tipleri

1) Kabızlıkla seyreden İBS (K-İBS); dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların % 25'inden azında dışkı sulu veya gevşek.
2) İshal ile seyreden İBS (İ-İBS); dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı gevşek, yumuşak, lapa gibi, cıvık veya sulu ve dışkılamaların % 25'inden azında dışkı sert veya topak şeklinde.
3) Karışık tip İBS, değişken İBS; 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 olmaz ise 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 (31). 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-özofageal reflü, fonksiyonel dispepsi, sınıflandırılmayan fonksiyonel semptomlar gelişebildiği yada bir kısmının tamamen semptomsuz kalabildiği gözlenmiştir (32).

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 (33). Kronik yorgunluk sendromunun toplum prevalansı % 0,4 iken, İBS ile görülme sıklığı ortalama % 51'dir ve İBS'li hastalarda kronik yorgunluk sendromu görülme sıklığı % 15'dir. İBS'li kadınlarda kronik pelvik ağrının, premenstrüel semptomların,

dismenorenin ve dispareninin normal bireylerden daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca İBS'li hastalar genellikle halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı, pollaküri, uyku bozukluklarından şikayet etmektedirler (34). Semptomlar karakteristik olarak alevlenme ve sönmelerle gider. Hastanın günlük tutması, semptomların ciddiyeti ile ilgili daha objektif bir ölçüt sağlamada yardımcıdır.

ŞEKİL 1. BRİSTOL DİŞKİ ŞEKLİ DEĞERLENDİRME SKALASI

Tip 1		Fındık gibi ayrı ayrı sert parçalar (geçişi zor)
Tip 2		Sosis gibi ama yuvarulu
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

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 semptomla dayandırılan ek spesifik araştırmalar

Tablo 2-3: İleri inceleme gerektiren alarm semptomları

✓ Öykü: Kilo kaybı, rektal kanama, ileri yaşta başlangıç (>50 yaş), gece uyandıran semptomlar, antibiyotik kullanım öyküsü, aile öyküsü (kanser, inflamatuvar hastalık) ✓ Fizik muayene: Ateş, abdominal kitle, hepatomegali, artrit, dermatit, malabsorpsiyon bulguları, tiroid disfonksiyonu ✓ Başlangıç laboratuvar: Anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, dışkıda gizli kan, biyokimya ve tiroid fonksiyon testlerinde bozukluklar

Semptom kriterlerini kullanarak detaylı bir öykü, sıklıkla İBS ile aynı semptomlara yol açan çoğu organik hastalığın dışlanması sağlar. Semptoma dayalı tanısal algoritma Şekil 2.2’de özetlenmiştir. 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.

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

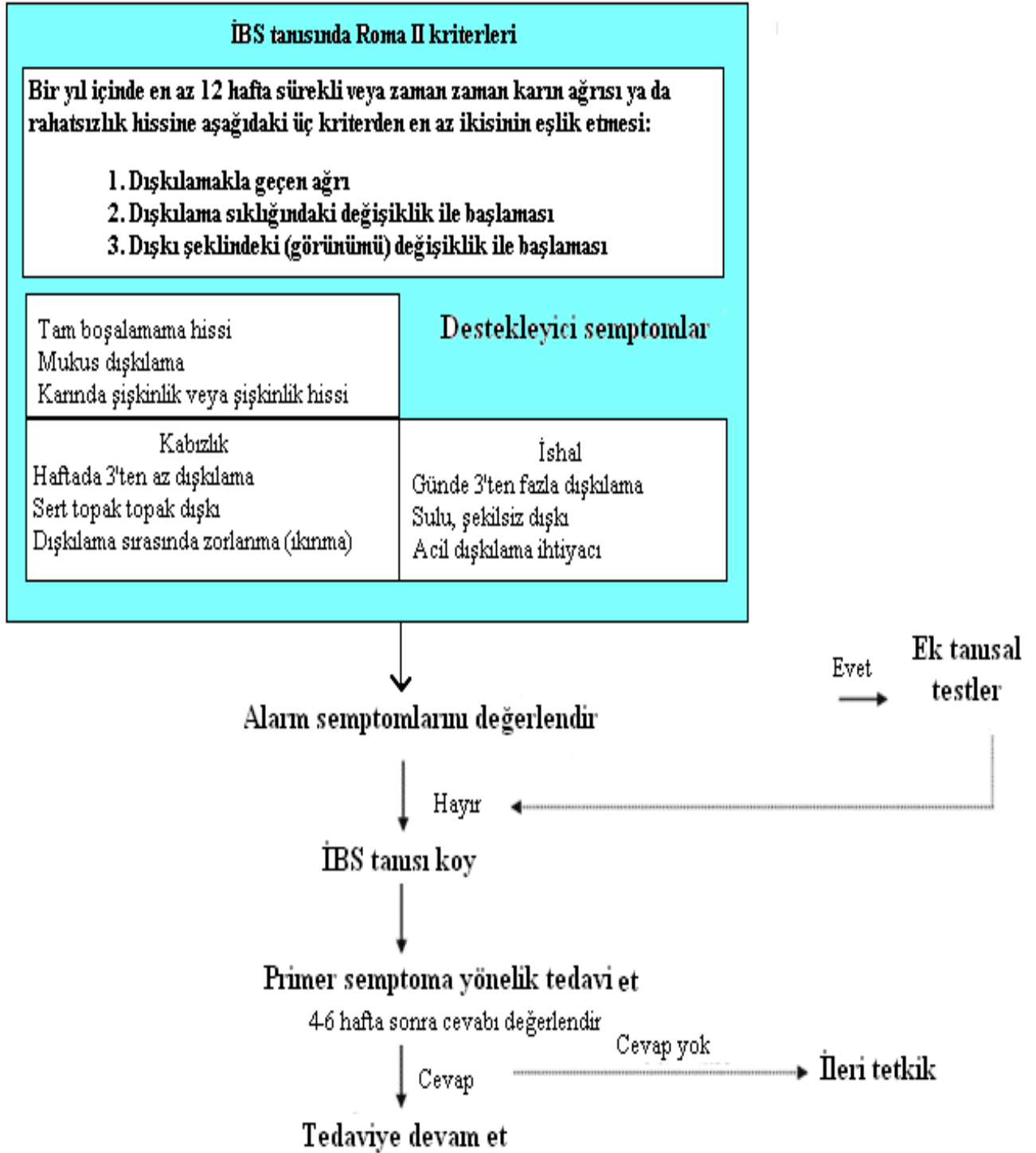
*Ayırıcı tanıda en sık karşılaşılanları laktoz intoleransı ve çölyak hastalığı olup özellikle araştırılmalıdır.

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.

Başlangıç tanısal yaklaşım yol gösterici değilse, semptomatik tedavi başlanmalı ve 3 ila 6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Ek tanısal girişimler baskın semptom gruplarına göre uygulanmalıdır.

Kabızlık baskın tip İBS olguları asıl olarak sık olmayan dışkılama, sert dışkı veya aşırı ıkınmadan yakınırılar. 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 obstruksiyonundan şüphe edilmelidir. Bu olgularda defekografi, anorektal manometri ve elektromiyografi yapılması uygundur.

Şekil 2. İBS'nin SEMPTOMA DAYALI TANI ALGORİTMASI



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 malabsorpsiyonu ve bakteriyel aşırı çoğalma dışlanır. İnce barsak pasaj grafisi ile mekanik obstrüksiyon, kronik intestinal psödoobstrüksiyon veya İBH ekarte edilir. Kronik pankreatit karın grafisi, USG veya bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir. Açıklanamayan abdominal ağrı, antroduodenal manometri yapılması için indikasyon oluşturur.

2.3.İrritabl Barsak Sendromu Patofizyolojisi

İBS'nun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (35). Motor ve duysal disfonksiyon, nöroimmün mekanizmalar, psikolojik faktörler, intraluminal ortam gibi faktörler başlıcalarıdır. Camilleri (16) tarafından İBS patofizyolojisi maddeler halinde özetlenmiştir. Biopsikososyal bir bozukluk olduğu belirtilmiştir (Tablo 2.5).

2.3.1.Motilite Bozukluğu

Besinlerin Gİ kanal boyunca normal hareketi, barsak duvarının peristaltik hareketlerinin koordinasyonu ile sağlanır. Gİ kanal boyunca anormal motilite ve peristaltizmin, İBS gelişiminde merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.

2.3.2.Değişmiş Visseral Duyarlılık

Visseral algılama/nosisepsiyonda artış veya visseral aşırı duyarlılık İBS'lilerin 2/3'ünde bildirilmektedir. Visseral aşırı duyarlılığı olan hastaların, sindirim esnasında barsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara anormal şekilde duyarlı oldukları düşünülmektedir. Bu uyarıları süzmesi gereken beyindeki mekanizmaların İBS hastalarında iyi çalışmadığı görülmektedir. Sonuç olarak normal kolon kasılmalarında, ağrı, şişkinlik hissedebilirler veya anormal olaylara duyarlılık eşiği azalmış olabilir (36).

Tablo 2-5: İrritabl barsak sendromu patofizyolojisi

• Biopsikososyal bir bozukluk ✓ Motilite değişikliği ve visseral algıda artış. ✓ İBS hastalarının % 50'inde, prezentasyon sırasında psikolojik semptomlar mevcut. ✓ İBS gelişiminde fiziksel ve seksüel suistimalin rolü tartışmalı. ✓ İBS'lilerin yaklaşık üçte birinde (% 7-31) gastroenterit öyküsü bildirir. • İBS'e katkıda bulunduğu düşünülen mekanizmalar^a ✓ Anormal motilite ✓ Artmış visseral algı: periferik veya santral ✓ Psikolojik stres ✓ İnce barsak veya kalın barsağı irrite eden intraluminal faktörler: ✓ Laktoz, diğer şekerler ✓ Safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri ✓ Besin allerjenleri ✓ Barsak fonksiyonlarının post-infeksiyöz nöroimmün modülasyonu ✓ Bioaktif medyatörlerin salınımı: örn; serotonin, triptaz
^a Ayrı ayrı hastalarda farklı mekanizmalar arasında etkileşim olabilir.

2.3.3.Psiko-Sosyal Faktörler

Hastaların % 85'inde psikolojik faktörler, Gİ yakınmalar başlamadan önce ya da eş 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 psiko-sosyal faktörler sorumludur. İBS'li hastalarda depresyon, anksiyete ve panik ataklar arasında güçlü bir ilişki tanımlanmaktadır (37, 38). 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 öyküsü ile İBS'nin ortaya çıkışı arasındaki ilişki ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup bu konu halen tartışmalıdır. İBS'li hastalarda çocukluk veya erişkin döneme ait fiziksel veya cinsel taciz oranı % 20-30, genel toplum oranı < %10'dur. Çocukluk döneminde fizyolojik yada cinsel taciz öyküsünün varlığı İBS'de daha sonra

semptom şiddetini etkilemektedir. Daha fazla doktor vizitesine çıkma, daha fazla hastalık davranışı ve daha az tahammül yeteneği görülmektedir.

2.3.4.Postinfeksiyöz ve İnflamatuvar

Akut bakteriyel gastroenterit atağından (Entamoeba, Salmonella, Campylobacter) sonra hastaların bir kısmında barsak semptomlarının devam ettiği ve bunların da bir kısmında İBS geliştiği bildirilmektedir. Post-dizanterik İBS veya post-infeksiyöz İBS (Pİ-İBS) olarak da isimlendirilir (39, 40). İBS'li hastaların rutin tetkiklerinde herhangi bir bozukluğa rastlanmamasına rağmen, son zamanlarda kolon mukozasında, kolon motilitesinde ve visseral algılamada değişikliklere yol açtığı düşünülen inflamatuvar olayların olduğu bildirilmektedir. İBS'li hastaların kolon biyopsilerinde plazma hücreleri, goblet hücreleri ve mast hücrelerinin daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (41). Bu hastaların kolonlarında lamina propriada T lenfositler, EK hücreler ve interleukin 1 beta ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (42-44). Bu yeni çalışmaların sonuçları, Pİ-İBS'li hastalarda inflamatuvar olayların anahtar rolü olduğunu göstermektedir. Bununla beraber, inflamasyon bulguları İBS'nin tüm alt tiplerinde gözlenmemiştir. Dunlop ve ark. (45), Pİ-İBS'li ve infeksiyon hikayesi olmayan ishalli hastaların kolon biyopsilerinde intraepitelyal lenfositleri, enteroendokrin hücreleri ve mast hücrelerini K-İBS'li hastalardan ve normal kişilerden daha yüksek bulmuştur. Çelebi ve ark. (46) yaptığı bir çalışmada Pİ-İBS'li hastaların çoğu (14/16) İ-İBS veya alterne form İBS alt tiplerinin özelliklerini göstermiştir (kabız olmayan Pİ-İBS). Nela ve ark. (47) tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu bulgular, K-İBS'nin patogeneğinde enterik infeksiyonun rolünün olmadığını veya K-İBS için farklı bir mekanizmayı düşündürmektedir. Kadın cinsiyet, anksiyete bozukluğu ve genç yaş Pİ-İBS riskini arttırmaktadır (46).

2.3.5.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 statusunun farkında olmaları, şikayetleri olanları şikayetlerini tartışmaya ve bunun için yardım isteğinde bulunmaya daha fazla neden oluyor olabilir). Preliminer bulgular, İBS'nin IL-10, G-protein G_{Nb3}, alfa adrenoreseptör ve SERT'ı içeren seçilmiş gen polimorfizmleri ile birlikte olduğunu da ileri sürmektedir (48, 49).

Bu potansiyel bağlantılara rağmen, halen İBS'nin genetik temeli için kesin bir kanıt tespit edilememiştir.

2.3.6.Besin allerjisi

Çoğu İBS'li hastaların yemek sonrası şikayet bildirmesi nedeni ile besin intoleransının İBS semptomatolojisinde yer aldığı hipotezi bir çok çalışmada incelenmiştir (50). Yemek yedikten sonra şikayetlerin artması, kolondaki motor aktivitenin fizyolojik olarak artışı ile veya İBS'li hastaların aşırı duyarlılıkları ile açıklanabilir (51). Dışlama diyetleri ile yapılan farklı çalışmalarda, genellikle süt, yumurta ve buğdayı kapsayan farklı besinlerin diyetten çıkarılması ile şikayetlerde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (52). Her ne kadar İBS'nin lifli besinlerin yetersizliğine bağlı olduğu ileri sürülse de lifin rolü tartışmalıdır (53). Lifli besinlerin tüketimini arttırmak kabızlığı düzeltse de tahıllara ait lifin artışı şikayetlerin kötüleşmesi ile sonuçlanmıştır (54). 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 (55).

2.3.7.Beyin-barsak aksı

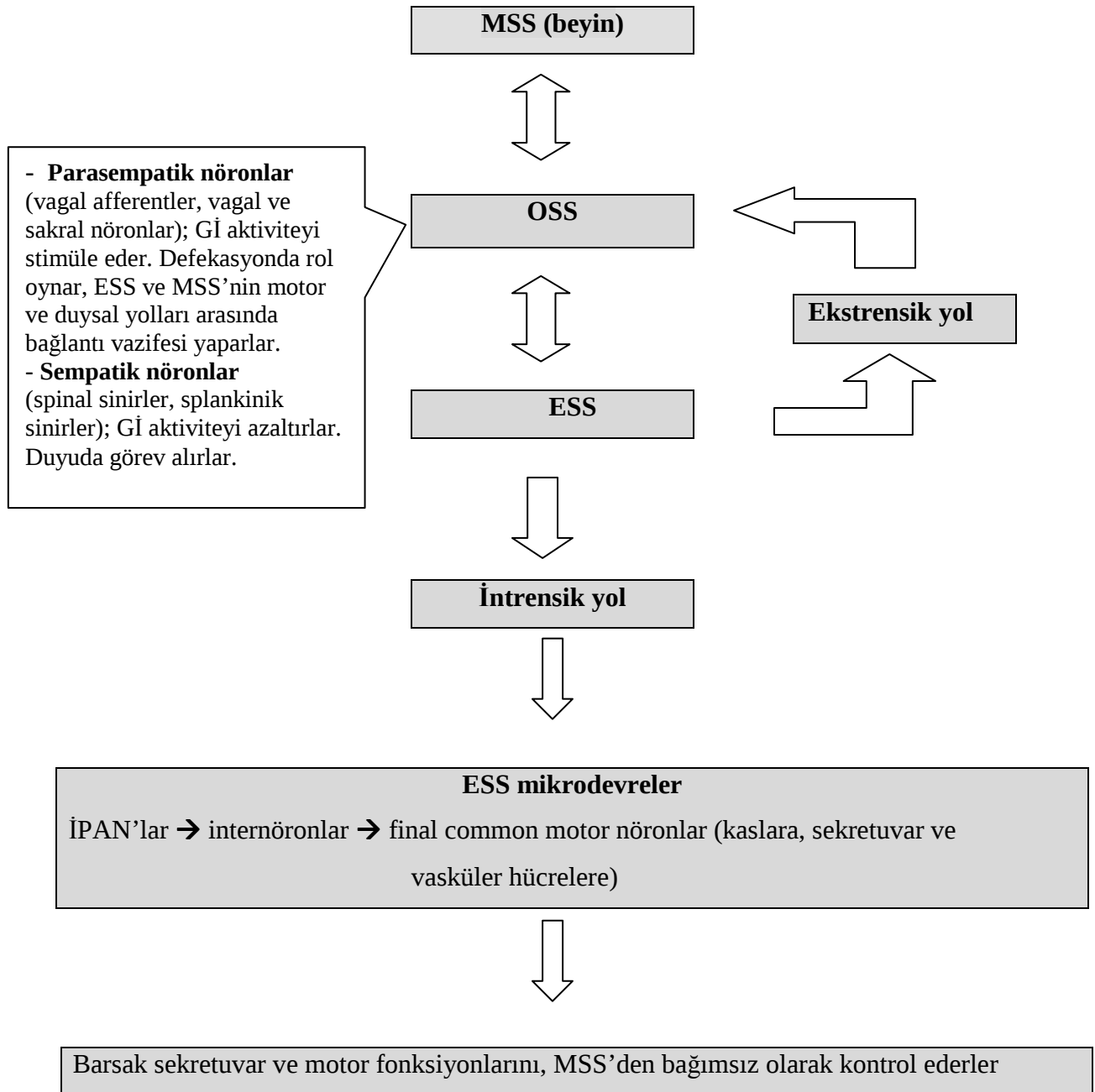
Barsakların motor, duysal ve sekretuar aktiviteleri MSS (beyin sapı ve serebral korteks), otonom sinir sistemi (OSS = sempatik ve parasempatik nöronal yollar) ve enterik sinir sistemi (ESS) arasında koordine iki yönlü iletişim yolu -ki bu beyin-barsak aksı olarak bilinen yapıyı oluşturur- ile sağlanmaktadır (Şekil 2.3) (56). Gastrointestinal semptomlar sadece barsağa ait bozukluktan değil aynı zamanda barsağın bu kontrol mekanizmaları arasında herhangi bir seviyedeki etkileşimlerin bozulmasından kaynaklanabilir.

2.3.7.1.Barsaktaki “Minibeyin”

ESS, barsak duvarında bulunan ve motor aktiviteyi, sekresyonları ve Gİ kanal içindeki mikrosirkülasyonu kontrol eden, böylece barsakların davranışsal paternlerini (örn: peristaltik ve sekretuar refleksler) organize eden nöronlar topluluğudur (57, 58). ESS, tüm spinal kord kadar çok siniri içermektedir. Çalışması MSS ve OSS tarafından modifiye edilse de, temelde bağımsız olarak çalışmaktadır ve bu nedenle sıklıkla “minibeyin veya ikinci beyin” olarak adlandırılır (59). Beyin ve barsak arasındaki etkileşimler şu şekilde örneklenebilir; barsak bağımsız yazılım sistemi olan enterik bir mikrokompüter, beyin ise enterik kompüterden

bilgileri alan ve emirleri gönderen ana bilgisayardır. ESS, barsaktaki olayları mikroortamda düzenlemeye programlanmıştır. Böylece örneğin peristaltik refleksler gibi basit, lokal refleksleri başlatabilir (60).

Şekil 2-3: Enterik sinir sisteminin bağlantıları



ESS = enterik sinir sistemi, MSS = merkezi sinir sistemi, Gİ = gastrointestinal, OSS = otonom sinir sistemi, İPAN'lar = intrinsik primer afferent nöronlar

2.3.7.2. Enterik Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonu

Gastrointestinal kanalın fonksiyonu intrensik ve ekstrensik sinir sistemi tarafından düzenlenir (56). İntrensik olarak barsak, submukoza ve myenterik pleksusta yer alan intrensik primer afferent nöronlar (İPAN'lar) tarafından innerve edilir. İPAN'lar aslında AH/Dogiel morfolojik tip II nöronlardır. İnternal monitör ve barsak aktivitesinin düzenleyicileri olarak görev yaparlar. Luminal distansiyon ve şimik uyarılar gibi fizyolojik uyarılara cevap olarak lokal refleksler oluşur. Lokal refleksler de motor ve sekretuar aktiviteye neden olurlar. Bazı nöronlar direkt olarak barsak düz kaslarına afferent aksonlarını ulaştırır. Bazı nöronlar ise motor ve sekretuar reflekslere (örn: intestinal hareket, mukozal epitelden su ve elektrolit transferi, barsak duvarının kan akımı) aracılık eden entegre lokal devreler oluşturan internöronlar ve motor nöronlar ile sinaps yaparlar ve kolaylaştırılmış aksonal reflekslerden sorumludurlar (61). Çıkan internöronlar aracılığıyla kolinerjik eksitatuvar motor nöronlar ve inen internöronlar aracılığı ile nitrejik inhibitör motor nöronlar aktive olur. Lokal refleks aktivite, düz kasın kontraksiyonu ve arkasından koordine relaksasyonuna neden olarak basınç gradienti ve peristaltizmi oluşturur.

İPAN'lar duysal bilgiyi işleme tâbi tutmalarına rağmen (örn: nosiseptif bilgiyi taşırlar), aslında barsak içinde duyuyu iletmezler. Ağrı duyuları ve ağrı dışı duyular, vagal afferent nöronlar (parasempatik yol) ve spinal afferent nöronlar (sempatik yol) tarafından düzenlenir (62).

Ekstrensik olarak barsak, barsak ve beyin arasında nöronal bağlantılar olarak görev yapan OSS'nin sempatik ve parasempatik nöronları tarafından innerve edilir. OSS'nin bu iki dalı anatomik olarak birbirleri ile kaynaşmıştır ve birlikte barsağın homeostatik regülasyonunu sağlarlar (60).

Sempatik yol, barsakta ağrı duyusunda yer alan nosiseptör olarak çalışan splankinik (spinal) primer afferent nöronlardan oluşur (57). Bu spinal afferentler ağrı persepsiyonunda ana yolları oluştururlar (56). Parasempatik yollar vagal afferentlerden oluşur ve vagal afferent liflerin % 80'i üst Gİ sistemden orijin alır. Bunlar yaygın olarak barsaktaki fizyolojik motor aktiviteler hakkındaki bilgiyi beyine taşırlar ve ağrının idrakından çok ağrının davranışsal ve emosyonel yönlerinde primer olarak görev alırlar (37). Vagal afferent lifler önce ganglion nodosaya sonrada nukleus traktus solitarius'a (NTS) ulaşır. Yeni görüntüleme teknikleri Gİ ajanlar ile beyin hangi bölgesinin uyarıldığını ortaya koyabilmektedir. Sindirim kanalı kaynaklı uyarıların, duyuların bulbar nucleus ve NTS'a, oradan da talamus ve kortekse ulaştığı gösterilmiştir. Sempatik sinir lifleri splankinik sinirler, mezenterik ganglionlar, prevertebral ganglionlar yolu ile medulla spinalise oradan da NTS'a uyarıları taşımaktadırlar.

Parasempatik efferent fibriller sinyalleri beyinden ESS'deki internöronlara, duysal nöronlara ve motor nöronlara taşırlar (60). Genelde parasempatik yol (vagal efferent nöronlar aracılığı ile hareket ederek) enterik nöronlar üzerine eksitatuvar etki oluşturur (Gİ aktiviteyi uyarırlar), ve sempatik yol (spinal efferentler aracılığı ile hareket ederek) Gİ aktiviteyi azaltır (56).

2.3.7.3.Serotoninin İrritabl Barsak Sendromundaki Rolü

Serotonin ilk defa Vittorio Erspamer (63) tarafından 1930'da bulunmuş ve barsaktan elde edildiği için "enteramine" olarak isimlendirilmiştir. Page ve Rapport (64) tarafından 1948'de hipertansiyona neden olan dolaşımdaki vazokonstriktör faktörler olarak kanda tespit edilmiştir. "Enteramine" ile çalıştıklarının farkına varmadan bu molekülü "serotonin" olarak isimlendirmişler. Daha sonra yapısının 5-HT olduğu fark edilmiştir. Bulbring ve Crema ise 5-HT'nin önemli bir enterik nörotransmitter olduğunu 1950 sonlarında bildirmiştir (3, 65). Günümüzde artık 5-HT'nin barsakta kritik bir sinyal molekülü olduğu kesindir.

MSS, OSS, ESS arasındaki iletişimdeki bozukluklar, İBS'nin 3 anahtar patofizyolojik özelliğine katkıda bulunabilmektedir: i) Gİ motilite değişikliği, ii) visseral hipersensitivite, iii) intestinal sekresyon değişikliği. Çok çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörler, İPAN'lar ve efektör sistemler (örn: kaslar, sekretuar ve vasküler hücreler) arasındaki iletişimde ve iki yönlü beyin-barsak iletişiminin sağlanmasında rol oynarlar. Serotonin Gİ motilitede, intestinal sekresyonda ve ağrı persepsiyonunda ana bağlantıyı oluşturmaktadır ve ESS ve MSS arasındaki iki yönlü etkileşimlerin bir çok aşamasında yer almaktadır. Bu nedenle, serotoninin İBS patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (62). Mevcut çalışmalar, diğer FGH'nin da (örn; kronik kabızlık, ishal, fonksiyonel dispepsi vb.) 5-HT sinyal mekanizmasındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

5-HT barsak, beyin, mast hücreleri ve trombosit gibi çeşitli lokalizasyonlarda bulunan önemli bir nörotransmitter (örn; nöronlardan salınır) ve parakrin sinyal moleküldür (EK hücreler ve enterik mast hücrelerden salınarak enterik nöronlar ve duysal afferentler üzerindeki reseptörlerine ulaşmak için ekstrasellüler mesafede diffüze olur) (66). ESS'de sinyal fonksiyonları bu kaynaklardan herhangi birinden salınım sonrası başlar. Sistemik dolaşımdaki 5-HT'nin büyük kısmı (%80'i) Gİ kanal kaynaklı olup, bunun %95'i enteroendokrin hücrelerde ve %5'i enterik nöronlarda bulunmaktadır (67). EK hücrelerde 5-HT biyosentezinin hız-kısıtlayıcı enzimi TpH-1 iken enterik ve santral serotonerjik nöronlarda TpH-2'dir. Triptofandan 5-HT oluşmasını sağlarlar. EK hücrelerin bazalinde sekretuar granüller içinde depolanır. Luminal içeriğin mukozayı süpürmesi veya mukozaya basınç yapması, EK hücrelerden 5-HT salınımı için fizyolojik mekanik bir stimulustur. Kript

epitelinden lamina propriaya salınımı sonrası duysal nöronların aksonları üzerinde çok çeşitli 5-HT reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur. İ-İBS'li kadınlarda normal bireylere göre postprandial 5-HT salınımının belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (11). İBS ve inflamatuvar durumlardaki güçlü propulsif kontraksiyonların, kolonik EK hücrelerin degranülasyonunu başlatması da muhtemel bir mekanizmadır. Ayrıca laksatifler (senna), kemoteröpatik ajanlar, radyasyon hasarı da 5-HT salınımına neden olabilir. Porta hepatisteki kanda 5-HT düzeyleri 1 μ M konsantrasyonlarına ulaşabilir.

Enterik mast hücrelerden medyatörlerin parakrin salınımı da bozulmuş intestinal motilite ve sekresyonda rol oynamaktadır (68). EK hücrelerden salınım sonrasına benzer şekilde enterik mast hücrelerin degranülasyonu da enterik nöral devrelerin 5-HT ve histamin dahil bir çok medyatör ile etkileşmesine neden olur. Besin allerjenleri, parazitler ve enterotoksinlere karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonları, fiziksel ve psikolojik stres sonrası mast hücre degranülasyonu olduğu ileri sürülmektedir (68, 69).

Sonuçta, 5-HT nöronal, kimyasal veya mekanik stimulasyon sonrası salınarak, bir çok reseptör alt tipleri üzerinden etkisini direkt olarak (kas ve enterositler üzerinde) veya indirekt olarak intrensik enterik nöronlar üzerinden göstermektedirler (12). Şu ana kadar en az 14 tane serotonerjik reseptör tanımlanmıştır; vagal ve visseral afferent hücre gövdeleri üzerinde de bulunur (70). Gastrointestinal kanalda 5-HT fonksiyonlarında görev yapan başlıca reseptörler; 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT_{1P} reseptörleridir (71).

2.3.7.3.1. Enterik Sinir Sisteminde Serotonerjik Olaylar

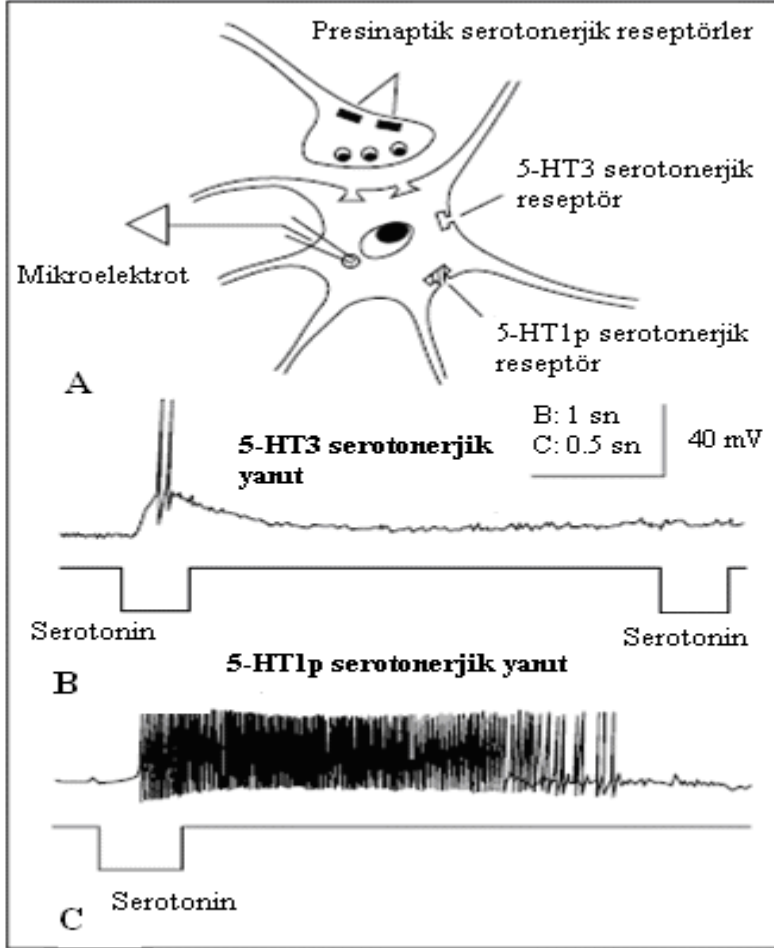
Serotoninin ESS'de 4 önemli etkisi vardır. İki tanesi nöronal hücre gövdesi, biri presinaptik bölge, dördüncüsü AH/Dogiel morfolojik tip II nöronlar üzerindedir.

2.3.7.3.1.1. Nöronal Hücre Gövdeleri

ESS mikrodavrelerini oluşturan nöronların gövdelerinde 2 serotonerjik etki gerçekleşir. Her iki etki de eksitatuvar olmasına rağmen mekanizmalar birbirinden oldukça farklıdır. Birisi kısa süreli hızlı aktive olan yanıt, diğeri uzun süreli yavaş aktive olan yanıt (Şekil 2.4). Mikroelektrotlar ile kayıt yapıldığında hızlı aktivasyonun, hızlı inaktive olan bir depolarizan yanıt olduğu ve saniyeler boyu inaktive kaldığı görülmüştür (Şekil 2.4B). Yavaş aktive olan yanıtta, membran elektrik potansiyelinin depolarizasyonu daha uzun sürede gerçekleşir ve yanıt daha uzun süre devam eder (Şekil 2.4C). Aksiyon potansiyelinin tetiklenmesi her ikisinde de olur; birinde birkaç saniye diğesinde dakikalar boyu impuls

oluşumu devam eder. Yavaş aktivasyon, deneysel olarak uyandırılmış yavaş eksitatuvar postsinaptik potansiyelleri taklit eder (72). Hızlı aktivasyona benzer sinaptik olaylar nadirdir.

Şekil 2-4: Enterik nöronlarda mikroelettrot kaydı ile 3 çeşit serotonerjik etkinin saptanması



Hızlı ve yavaş aktive olan cevapta iyonik ve sinyal mekanizmaları birbirinden çok farklıdır. Hızlı cevaplar, ligand-kapılı iyonik kanalların açılması ile gerçekleşir. Serotonin reseptörleri ve iyon kanalları, nöron membranında aynı protein molekülünün parçalarıdır. Serotonin (örn: ligand) protein molekülünün reseptör kısmına bağlanması ile proteinde konformasyonel değişiklikler olur. Böylece iyon kanalının kapısı açılarak iyonların geçişi başlar, membran elektrik potansiyeli depolarize olur ve aksiyon potansiyel eşiğine ulaşır (Şekil 2.4B). Serotonin ile yavaş aktive olan yanıt, metabotropik reseptörler aracılığı ile meydana gelir. Nöron metabolizmasındaki değişiklikleri içermektedir. Serotonin reseptörüne bağlandığında bir enzimin aktivasyonuna neden olur. Bu enzim, reseptör – G-protein –

enzimden oluşan bir protein kompleksinin parçasıdır. Aktive olan enzimin katalitik etkisi ile nöron sitoplazmasında “ikincil mesajlar” (örn: siklik adenosin monofosfat) oluşur, metabolik olaylar kaskadı başlar ve yavaş eksitatuvar yanıt ortaya çıkar (72).

Serotonin ile hızlı aktive olan yanıt 5-HT₃ reseptör subtipi ile gerçekleşir. 5-HT₃ reseptörleri, spesifik ajanlar ile aktive ve bloke olma özelliğine sahiptirler. Fenilbiguanid ve 2-metil-5-HT selektif aganositlerdir. Granisetron, ondansetron ve alosteron selektif antagonistlerdir. Alosetron güçlü ve selektif antagonist olması nedeni ile İBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Serotonin ile yavaş aktive olanlar, 5-HT_{1P} reseptörü aracılığı ile gerçekleşir.

2.3.7.3.1.2.Presinaptik İnhibisyon

Serotonin mikrovevlerdeki nikotinik sinapslardan asetilkolin salınımını inhibe etmesi ESS'deki üçüncü etkisidir. Serotonin reseptörleri, kolinerjik aksonlarda nörotransmitter salınım bölgelerinde ve asetilkolin dışında eksitatuvar nörotransmitter salınım bölgelerinde yer alırlar (Şekil 2.4A). Bunlar presinaptik inhibitör reseptörlerdir, serotonin bağlandıktan sonra nörotransmitter salınımı baskılanır. Presinaptik inhibisyon, pozitif feed-forward sinaps yapan nöral devrelerde kaçış eksitasyonunu engelleyen önemli bir mekanizmadır. İmmün veya inflamatuvar hücrelerde veya EK hücrelerden parakrin yolla salınan medyatörlere maruz kaldığında uyarılan nöron devrelerinde (örn: serotonin ve histamin) etkilidirler (73). Presinaptik inhibitör serotonerjik reseptörler henüz tam olarak tespit edilmedi. 5-HT₃ veya 5-HT_{1P} subtiplerine ait değildirler.

2.3.7.3.1.3.AH/Dogiel Morfolojik Tip II Nöronlar

Enterik sinir sisteminde serotonerjik etkinin görüldüğü dördüncü yer, AH/Dogiel morfolojik tip II nöronların terminal uzantıları üzerindedir (Şekil 2.5). AH/Dogiel morfolojik tip II nöronlar, oldukça özelleşmiş sinaptik ve elektrofizyolojik davranışa sahip multipolar nöronlardır. ESS'nin entegre mikrovevlerinin anahtar elemanlarıdır (73). İntestinal myenterik pleksustaki multipolar bu hücrelerin gövdelerinden çıkan nöritlerinden biri, pleksustan dışarı uzanarak sirküler kas kılıfını, lamina propriayı geçerek mukoza epitelinde sonlanır (Şekil 2.5). Serotonerjik eksitatuvar reseptörler mukozadaki bu terminallerde yer alır.

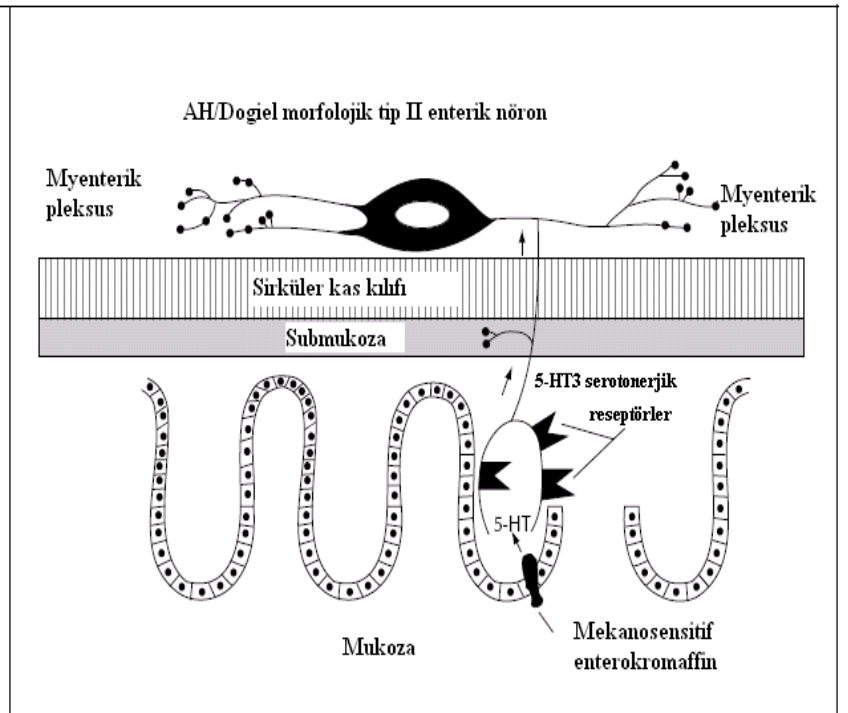
EK hücreler, mukoza epitelinde dağılmış olarak bulunur ve mukozadaki nöral terminallerin etrafındaki 5-HT kaynaklarını oluştururlar. Mekanik ve kimyasal uyarılar (örn: mukozaya sürtünme veya asit uygulaması) EK hücrelerden 5-HT salınımına neden olur, parakrin yolla 5-HT serotonerjik reseptörlere ulaşır (74). AH/Dogiel tip II nöronların

mukozadaki terminal uzantılarındaki serotonerjik reseptörler, 5-HT₃ reseptör subtipine aittir. 5-HT₃ reseptörleri bir çok enterik nöron gövdesinde, intrensik nöron uzantılarında bulunduğu gibi, ekstrensik nöron uzantılarında da yer alır.

AH/tip II nöron uzantıları, mukozadaki EK hücrelerden uyarı sonrası serotonin salınımına cevap verdikleri için “İPAN” olarak adlandırılma eğilimi vardır (75). İPAN olarak adlandırılma sorgulanabilir; çünkü bu enterik nöronların davranışı primer duysal nöronların (örn: dorsal root ve ganglion nodosa hücreleri) klasik nörofizyolojik tanımına uymaz. AH/tip II nöronları, sinir sisteminde benzersiz nöron topluluklarıdır. Barsağın nöral kontrolünde fonksiyonel önemlerini ifade etmede 1974’teki ilk adlandırıldığı şekli olan “AH/Dogiel tip II” en uygun adlandırma gibi görünmektedir (76).

Şekil 2-5: İntestinal myenterik pleksusta AH/Dogiel Morfolojik Tip II nöronların bir veya daha fazla nöritlerinin mukozaya uzanması

Serotonerjik 5-HT₃ reseptörleri mukozada nörit terminallerinde ekprese olurlar. Mukozadaki uzantılar, mukozal enterokromaffin hücrelerden salınan serotonin tarafından 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu uyarılırlar. İntraluminal içeriğin hareketi sonucu mukozal yüzeyin mekanik distorsiyonu, enterokromaffin hücrelerden serotonin salınımı için bir stimulus görevi görür.



İntrensek afferent fibrillerin 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, barsakta peristaltizm, sekresyon ve vazodilatasyon başlarken; ekstrensik afferent sinir fibrillerinin aktivasyonu ile homeostatik, emetik, noziseptif refleksler başlayabilir. Peristaltizm ve sekresyon gibi lokal intestinal reflekslerde görevleri minimaldir. 5-HT₃ reseptörlerinin en önemli etkisi, barsakta ağrı duyusunda görev alan ekstrensik duysal nöronların aktivasyonu yolu ile barsaktan beyine ağrı sinyallerinin taşınmasıdır. Serotonin yine vagal afferentler

üzerindeki 5-HT₃ reseptörlerini stimüle ederek bulantı ve gaz, şişkinlik gibi ağrılı olmayan barsak duyularına neden olurlar. 5-HT₃ antagonizması bu nedenle ağrı, aciliyet hissi ve İ-İBS'nin visseral hipersensitivitesine eşlik eden diğer semptomları azaltır (77). Spesifik 5-HT₃ ligandının beyinde area postrema ve çeşitli limbik bölgelerde bağlandığı gösterilmiştir. İnsanlarda, spesifik bağlanmanın en yüksek düzeyde, visseral stimulasyona emosyonel cevapta yer alan amygdala'da olduğu bildirilmiştir.

Submukozal İPAN'lar kolinerjik nöronlardır, kalsitonin-gen related peptid de salgılamaktadırlar. Hızlı ve yavaş eksitatuvar nörotransmisyonlardan kısmen asetilkolin ve kalsitonin-gen related peptid sorumludur. Her ne kadar refleksin başlamasında primer transmisyon kolinerjik olsa da, ko-transmitter'i kalsitonin gen-related peptid olan reseptörler bloke edildiğinde yanıt uzak mesafelere etkili olarak ulaştırılamaz. Sinaptik sinyal mekanizmasının gücünün artırılması bu durumda önem kazanmaktadır. Bu da 5-HT₄ reseptörlerinin uyarılması ile başarılabilir. 5-HT₄ reseptörleri presinaptik reseptörlerdir ve kolinerjik sinir uçlarında yer alırlar. 5-HT₄ reseptörü peristaltik ve sekretuar refleksin başlamasına direkt olarak katılmaz (77). Daha çok 5-HT_{1P} reseptörleri ile birlikte, asetilkolin ve kalsitonin gen-related peptid gibi Gİ motilitede görev alan nörotransmitterlerin salınımını sağlayarak, bu olayları artırırlar. 5-HT₄ reseptörlerinin stimülasyonu visseral afferent sinir liflerinin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (78). 5-HT₄ reseptör agonizması bu nedenle K-İBS'li hastalar için faydalıdır, çünkü intestinal motilitenin ve intestinal sekresyonun artmasına ve visseral hipersensitivitenin azalmasına neden olurlar.

Etkili 5-HT sinyal mekanizmasının 5-HT sentezi, depolanması, salınması, reseptör aktivasyonu, geri alınımı ve yıkımı gibi bir çok komponenti vardır. Araştırmalar, İBS'li hastalarda bu anahtar elemanların çoğunda değişiklikler olduğuna işaret etmektedir. Reseptörler üzerinde 5-HT aktivitesi SERT tarafından regüle edilir (79). SERT, bir plazma membran transporter'ıdır ve hem beyinde hem de barsak epitelinde bulunur. Beyinde selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin hedef proteinidir. Serotonini inaktive eden primer mekanizmadır (örn: ekstrasellüler aralıktan hücre içine taşınması). Serotonin geri alınımı ve inaktivasyonu, mukozal reflekslerin başlamasında serotonin salınımı ve reseptör stimülasyonu kadar önemlidir; ki bu "açma-kapama düğmesi" gibi çalışır. EK hücreler ve 5-HT reseptörleri "açma", SERT proteini "kapama" düğmesini temsil eder. SERT proteinin varlığı 5-HT düzeylerini (böylece 5-HT aktivitesini) kontrol eden fizyolojik bir mekanizmayı temsil eder

Geri alım mekanizmasının yokluğu teorik olarak 5-HT aktivitesinde aşırı stimülasyona bağlı olarak gelişen ishal ile sonuçlanır ve sonunda desensitizasyon gelişerek kabızlık ortaya çıkar. Coates ve ark. (7) SERT ekspresyonunun (mRNA ve immünohistokimya) İBS'li

hastaların kolonik mukozasında azaldığını, diğer taraftan enteroendokrin hücrelerin sayısının ve stimulusa yanıt olarak veya bazal durumlarda 5-HT salınımının normal olduğunu bildirmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada da SERT geninin delesyonu alterne form İBS'e neden olmuştur (80).

Plazmada bulunan 5-HT'nin hemen tamamı Gİ kanal kaynaklıdır (4). Plazmaya barsaklardan geçen 5-HT, hızlıca trombositler tarafından alınır veya karaciğer ve böbrekte metaboliti olan 5-HİAA'e metabolize olur (5). Trombosit membranında da SERT ekspresyonu bulunmaktadır. Trombositler periferik kandaki 5-HT'nin büyük bir kısmını içermektedirler, ancak 5-HT yapamazlar (6). Trombositten fakir plazmada bakılan 5-HT konsantrasyonu, 5-HT'nin geçici konsantrasyon değişikliklerini daha kesin olarak yansıtmaktadır.

2.4.Tedavi ve Seyir

İBS tedavisinin amacı semptomları gidermek ve genel iyilik halini sağlamaktır. Güvenilir bir İBS tanısı sonrası, klinisyen hastanın güvenini kazanmalı ve hastayı eğitmelidir, İBS'nin uzun dönem sağlık riski olmayan fonksiyonel bir bozukluk olduğunu anlatmalıdır. Bazı kişilerde, eğitim ve diyet önerisi yeterli olabilir. Ancak, bir çok hasta semptomlarını azaltmak için ilaç almaktadır. Bazı hastalar, ilaç tedavisine refrakter olacaktır ve bunlar psikolojik tedaviler açısından değerlendirilmelidir. İBS genellikle yıllarca alevlenme ve sönmeler göstererek sebat eder. Buna rağmen, İBS'li hastalarda hayat kalitesi, uygun doktoru kapsaması ile düzelebilir; hasta semptomların üstesinden gelir, kendini zinde hisseder. Erkek cinsiyet, kısa semptom öyküsü, akut semptom başlangıcı, kabızlık baskın form ve tedaviye başlangıçta iyi yanıt, iyi prognoza işaret eder.

2.4.1.İlaç Tedavisi

İBS'li hastaların ilaç tedavi rejimleri her hastanın baskın semptomlarını tedavi etmek için uyarlanmalıdır. Lif ilavesine cevap vermeyen kabızlığı olan kişiler magnezyum sütü veya az emilen şeker gibi (örneğin laktüöz, sorbitol) ozmotik laksatifler ile rahatlayabiliyor. Polietilen glikol içeren izotonik solisyonlar kabızlığa iyi geliyor ve hipertonic ozmotik laksatiflere göre daha az yan etkiye sebep oluyor. Prokinetik bir ilaç olan tegaserod, kabızlık baskın İBS'li hastalarda barsak fonksiyonunu düzeltir, karın ağrısını geriletir ve şişkinliği azaltır. Opiat ajanlar (örneğin loperamid, atropinli difenoksilat) ishal baskın İBS'nin tedavisinde en yararlı başlangıç ajanlardır. İshalli bazı hastalar için kullanılan diğer medikasyonlar safra asiti bağlayan kolestiramin ve gıda hipersensitivitesi olan nadir olgular için disodyum kromoglikattır. Bir 5-HT₃ reseptör antagonisti olan alosetron refrakter ishal

baskın İBS için etkili bir tedavidir (81). Bu ajanın ciddi kabızlık ve iskemik kolit riskini arttırması nedeni ile çok kısıtlı olarak reçete edilir. İBS’de ağrıyı azaltmada, antispazmodik antikolinergik ajanlar başlangıç tedavi seçeneğidir. Bu ilaçlar, gastrokolonik cevabı küntleştirirler ve postprandial ishali önlemede de yararlı olabilirler. Aksine, bu sınıf ilaçlar kabızlığı alevlendirir. Gonadotropik salgılatıcı hormon analogu olan leuprolid ciddi ağrısı olan hastalar için düşünülmüştür. Ancak, bu ajan amenore ve osteoporozu indüklemektedir ve dikkatle kullanılmalıdır.

Tekil semptomları geleneksel tedaviler etkili bir şekilde tedavi edebilir (Tablo 2.6), 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. Bu yan etkilerin bazıları İBS semptomlarını (örn: lifli ajanlar gaza neden olabilir, trisiklik antidepressanlar konstipasyona neden olabilir) taklit edebilir (82).

Reçetesiz satılan ilaçlar ve alternatif tedaviler İBS tedavisi için bazen kullanılmaktadır. Şişkinliği olan hastalar için simetikon, aktive kömür ve bakterial 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. Oral antibiyotikler İBS’li ve eşlik eden bakteriyel aşırı gelişimi olan bazı hastalara fayda sağlarlar.

2.4.2.Yeni Medikal Tedaviler

İBS’de altta yatan muhtemel mekanizmalar ile ilgili bilgilerin artması, yeni ilaç sınıflarının gelişmesine yol açtı. Yeni Gİ serotonergik ajanlar, alfa₂-adrenergik agonistler, kappa-opioid reseptör agonistleri, klorür kanal açanları, 2,3 benzodiazepinler, ve guanylate cyclase-C agonistlerini içeren bir çok ajan üretilme aşamalarında (83). Bu yeni ajanlardan bazılarının İBS tedavisindeki potansiyel etkileri ve etki mekanizmaları Tablo 2.7’de özetlenmiştir.

Tablo 2-6: Başlıca farmakolojik tedaviler

İLAÇ KATEGORİSİ	İLAÇ ÖRNEKLERİ	ETKİ MEKANİZMASI	TEDAVİDE YERİ	YAN ETKİLER
GELENEKSEL TEDAVİLER				
Bulking ajanlar	Buğday kepeği, tahıl lifi, kalsiyum polikarbofil, fizilium	İntestinal geçişi hızlandırır, dışkı kütleline sıvı ilave eder ve dışkıda jel-benzeri matriks oluşturur	Kabızlık, ishal	İntestinal gazı, şişkinliği ve abdominal huzursuzluğu artırabilir
Osmotik laksatifler	Magnezyum hidroksit, sodyum fosfat, laktuloz, sorbitol solusyonu	Zayıf absorbe olan iyonlar veya şekerler, barsağa sıvı ve elektrolit geçişine neden olurlar	Kabızlık	İshal, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları
Stimulant laksatifler	Senna, bisakodil, hint yağı, ödağacı	Kolonik nöronları stimüle ederek ve kolonik mukozayı irrite ederek su ve elektrolit absorpsiyonunu azaltır	Kabızlık	Dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, önemli kramplar ve ishal. Kaçınılmalıdır
Antidiareal ajanlar	Loperamid	İntestinal geçişi geciktirir ve istirahat internal anal sfinkter tonusunu artırabilir	İshal	Kabızlığa neden olabilir: K-İBS'li hastalarda kullanılmamalıdır; değişken İBS semptomları olan hastalarda dikkatle kullanılmadığı
Antispasmodik ajanlar	Hiyosiyamin, disiklomin	Antikolinerjik etkiler ve intestinal düz kasın spontan aktivitesinde azalma, sıvı ve elektrolit sekresyonunda azalma	İshal, abdominal ağrı	Yüksek dozlarda antikolinerjik yan etkiler (idrar retansiyonu ve kabızlık dahil). K-İBS'li hastalarda dikkatle kullanılmalıdır

Antidepresanlar	Desipramin, amitriptilin, trimipramin, dokzepin, paroksetin, fluoksetin	Barsak duyarlılığında azalma, karın ağrısında azalma, antianksiyete ve antidepresan etki	Ağrı	Kabızlık, ağız kuruluğu ve baş dönmesi TCA'ların sık görülen yan etkileridir
				İshal, bulantı, sinirlilik ve yorgunluk SSRİ'ların sık yan etkileridir
ÇOKLU-SEMPTOM GİDERİLMESİ				
5-HT₃ reseptör antagonistleri (metilimidazol analogları)	Alosetron	Visseral sensitiviteyi ve kolonik transiti azaltır	Karın ağrısı, ishal, aciliyet hissi	Alosetron: İskemik kolit gibi kabızlığın ciddi sonuçlarına ilişkin kara kutu uyarıları (klinik çalışmalar sırasında ve markete sürüldükten sonraki denetimde bildirilmiştir)
5-HT₄ reseptör agonistleri (aminoguanidine indolleri)	Tegaserod	Visseral sensitiviteyi azaltır, Gİ transiti ve intestinal sekresyonu artırır	Karın ağrısı/huzursuzluk, şişkinlik, kabızlık	İshal, iskemik kolit (markete sürüldükten sonraki denetimde bildirilmiştir)

İBS = irritabl barsak sendromu; K-İBS = kabızlık baskın İBS; TCA = trisiklik antidepresan;
SSRİ = selektif serotonin geri alım inhibitörü

Tablo 2-7: Yeni farmakolojik sınıflar

İLAÇ KATEGORİSİ	İLAÇ ÖRNEKLERİ	ETKİ MEKANİZMASI	TEDAVİDE YERİ	YAN ETKİLER
Yeni Gİ seratonerjik ajanlar	Silansetron (5-HT ₃ reseptör antagonisti)	Kolonik motiliteyi inhibe eder ve visseral hipersensitiviteyi azaltır	İ-İBS	Kabızlık sık bir yan etkidir. Haftalar içinde iskemik kolitli olgular bildirilmiştir (komplikasyonlar ile düzelmiştir)
	Renzaprid (mixt 5-HT ₄ reseptör agonistleri/5-HT ₃ reseptör antagonisti [benzamid derivatı])	Kolonik transiti hızlandırır ve visseral hipersensitiviteyi azaltır	K-İBS	Faz II klinik çalışmalarda, diare ve baş ağrısı sık bildirilen yan etkilerdendir
Alpha₂-Adrenerjik agonisti	Klonidin	Kolonik motor aktivite ve ağrı sensitivitesini azaltır	İ-İBS	Sık bildirilen yan etkiler arasında somnolans ve hipotansiyon vardır
kappa-Opioid reseptör agonistleri	Asimadolin	Gİ motiliteyi etkilemeden kolonik duyarlılığı azaltır	K-İBS'li hastalarda preliminar bir çalışmada değerlendirilmiştir	Kan-beyin bariyerini geçmez (ve bu nedenle kabızlık dahil opioid agonistler için tipik olan santral yan etkileri yapmaları beklenmez)
Klorid Kanal Açıcıları	Lubiproston*	İntestinal sıvı sekresyonunu artırır, böylece dışkıyı yumuşatır, barsak hareketini teşvik eder, ve şişkinliği ve karın ağrısını azaltır.	K-İBS	Kabızlığı olan hastalarda Faz III klinik çalışmalarda, en çok bildirilen yan etkiler baş ağrısı, ishal ve bulantı
2,3 Benzodiazepinler	Dekstofisopam	2,3 benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak otonom fonksiyonu azaltır	K-İBS ve alterne form İBS	K-İBS'li hastalarda Faz III klinik çalışma 2005 ortalarında başladı Faz II klinik bir çalışmada, karın ağrısı dektofisopam tedavi grubunda çok daha sık oluşurken, baş ağrısı plasebo grubunda daha fazla görüldü.

Guanilat siklaz-C agonisti	MD-1100	Sekresyon ve motiliteyi arttırmak, visseral duyarlılığı azaltmak için intestinal epitel üzerine lokal olarak etkilidir	K-İBS	Faz I çalışma MD-100'ün iyi tolere edildiğini buldu. Sistemik absorpsiyon tespit edilmedi, dışkı sertliğinde azalma bildirildi (Bristol Dışkı Şekli Değerlendirme Skalası ile değerlendirildi) K-İBS'li hastalar ile Faz II çalışma yapılmakta
-----------------------------------	---------	--	-------	--

Gİ = gastrointestinal; İBS = irritabl barsak sendromu; K-İBS = kabızlık baskın İBS; İ-İBS = İshal baskın İBS.

* Kronik idiopatik kabızlığı olan hastaların tedavisinde yeni onay almıştır.

2.4.3.Diyet Önerileri

Diyet değişiklikleri seçilmiş İBS hastaları için önerilebilir (84). Yağ içeriğini azaltmak lipidlerin stimüle ettiği motor aktivitenin neden olduğu abdominal huzursuzluğu azaltabilir. Diyetin lif içeriğini artırarak veya bir lif ilavesi (psyllium, polycarbophil veya methylcellulose) tüketerek kabızlık baskın hastalarda barsak fonksiyonu düzeltilebilir. Lif ilavesi ile tatmin edici sonuç alınabilmesi için haftalar gerekebilir ve fazla miktarda hızlı bir şekilde yenilirse gaz şikayetlerine neden olabilir. Düşük-gazlı diyetler, İBS'li hastalarda fazla gaz ve şişkinliği azaltmak için önerilmektedir (Tablo 2.8). İshali ve fazla gazı olan bazı hastalar, süt ürünlerinin veya meyvelerin ve emilimi kötü olan şekerlerden fruktoz ve sorbitolu içeren hafif içkilerin diyetten çıkarılmasına yanıt verebilirler.

2.4.4.Fizyolojik Tedaviler

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 (85). 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.

Tablo 2-8: Yiyecekler ve gaz üretimi

<u>Normoflatulojenik Yiyecekler</u>	
	Et, kümes hayvanları, balık
	Sebzeler (örneğin; marul, salatalık, brokoli, biber, avokado, karnıbahar, domates, asparagus, kabak, bamya, zeytin)
	Meyveler (örneğin; kantalup kavunu, üzüm, çilek)
	Karbonhidratlar (örneğin; pirinç, mısır cipsi, patates cipsi, patlamış mısır, graham krakerler)
	Diğerleri (örneğin; yumurta, sütsüz çikolata, jelatin, meyve suyu)
<u>Orta Derecede Flatulojenik Yiyecekler</u>	
	Sığır pastırması
	Patates
	Patlıcan
	Turunçgiller
	Elma ekmeği
<u>Fazla Flatulojenik Yitecekler</u>	
	Süt ve süt ürünleri
	Sebzeler (örneğin; soğan, fasulye, kereviz, havuç, brüksel lahanası)
	Meyveler (örneğin; kuru üzüm, muz, kayısı, kuru erik suyu)
	Diğerleri (örneğin; çubuk kraker, bagels, buğday arpası)

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmaya Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı polikliniğimize başvuran ve Roma II kriterleri esas alınarak alterne form İBS tanısı konulan 9 hasta (Kadın/Erkek: 7/2) ve bunlarla benzer yaş ve cinsiyette 9 sağlıklı gönüllü (Kadın/Erkek: 7/2) alınmıştır. Hastalar için organik hastalık dışlandıktan sonra Roma II kriterlerine göre alterne form İBS tanısının konulması, hasta ve kontrollerde eşlik eden hastalığın (bunlara ciddi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar da dahil) olmaması, hemogram, biyokimya, serolojik, dışkı, idrar, kolonoskopik incelemelerin normal bulunması, kötü alışkanlıkların (eroin, kokain, vs) olmaması, sistolik kan basıncı 160 mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg'ı geçmemesi, bilgilendirilmiş olur belgesinin imzalanmış olması koşulları arandı (25, 86-89). Gastrointestinal cerrahi öyküsü (appendektomi, kolesistektomi, hiatal herni operasyonları hariç), süt ve süt ürünleri ile ortaya çıkan gastrointestinal semptom, gastrointestinal fonksiyon veya 5-HT sistemini modifiye eden ilaç kullanımı (analjezikler, trankilizanlar, antidepresanlar), hamile, emziren, histerektomize, prepubertal, menapozal kadınlar ve alarm semptomlarının bulunması ile yaşlarının 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olması dışlanma kriterlerini oluşturdu (Tablo 3.1).

Tümünün bazal klinik kontrolleri için rutin biyokimyasal tetkikler, hemogram ve idrar tahlili, olası malabsorbsiyon tablolarını ve infeksiyöz patolojileri dışlamak amacıyla anti endomisyum IgA tayini ve ishal – kabızlık dönemlerinde dışkı tahlili yapılmıştır. İncelemeden önceki son 72 saat içerisinde ceviz, muz, patlıcan, domates, fındık, fıstık, avokado gibi serotonininden zengin gıdalar kesildi. Ayrıca tüm ilaçlar ve sigara 48 saat önce, alkol ve kafein 24 saat önce bırakıldı. Tüm bireylerin haftada 40 gr'dan daha az alkol ve günde en fazla 5 adet sigara içiyor olması, kadın hasta ve sağlıklı kontrollerin menstüriyal siklusun luteal fazında olması şartları arandı. Kabızlık ve ishal dışkılama sıklığı ve/veya kıvamına göre belirlendi. Haftada 3 veya daha az dışkılama ya da sert, yumru, topak gibi dışkılama “kabızlık” olarak kabul edildi. Günde 3'ten fazla dışkılama veya yumuşak-sulu dışkı “ishal” olarak kabul edildi. Hastalar en az 72 saatlik kabız veya ishal iken inceleme için başvurdu. İnceleme gününden bir gün önce gece saat 10'dan itibaren yeme, içme, sigara içimi bırakıldı; inceleme günü saat 8.30'da hasta ve kontroller kliniğe başvurdu. Araştırma için; hastalar ishal ve kabızlık dönemlerinde ayrı ayrı olmak üzere 2 kez 1 gece aç bırakıldı. Koldan bir venöz damar yolu açılarak, saat 9.00'da 10 cc bir tüp kan alındı; saat 10.00'da 457 kcal'lik bir öğün (50 gram Pınar marka beyaz beygir, 3 kaşık Pınar marka vişne reçeli, 20 gram Pınar marka tereyağ, 50 gram buğday ekmeği) 10 dakika içinde yedirildi. Takip eden 3 saatte yarım saatte

bir (saat 10.30, 11.00, 11.30, 12.00, 12.30, 13.00) 10’ar cc’lik 1’er tüp venöz kan örneği alındı (Tablo 3.2). Kan alımını takiben damar yolu çekilerek işlem sonlandırıldı.

Tablo 3-1: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

<u>A alınma kriterleri:</u> • Hastalar için organik hastalık dışlandıktan sonra Roma II kriterlerine göre alterne form irritabl barsak sendromu tanısının konulması • Hasta ve kontrollerde eşlik eden hastalığın (bunlara ciddi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar da dahil) olmaması • Hemogram, biyokimya, serolojik, dışkı, idrar, kolonoskopik incelemelerin normal bulunması • Kötü alışkanlıkların (eroin, kokain, vs) olmaması • Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve diastolik kan basıncının 90 mmHg’ı geçmemesi • Bilgilendirilmiş olur belgesini imzalayan gönüllüler <u>Dışlanma kriterleri:</u> • Gastrointestinal cerrahi öyküsünün (appendektomi, kolesistektomi, hiatal herni operasyonları hariç) olması • Süt ve süt ürünleri ile ortaya çıkan gastrointestinal semptom olması • Gastrointestinal fonksiyon veya 5-HT sistemini modifiye eden ilaç kullanımının (analjezikler, trankilizanlar, antidepresanlar) olması • Hamile, emziren, histerektomize, prepubertal, menapozal kadınlar • Alarm semptomlarının olması • 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olması Son 30 gün içinde herhangi bir ilaç çalışmasına dahil olması

Semptomatoloji hasta laboratuara geldiğinde sorulan “Şu anda şikayetleriniz var mı” sorusu ile değerlendirildi. Ayrıca her yarım saatte bir serum örnekleri alınırken, karın ağrısı/karında huzursuzluk, gaz ve tuvalete gitme ihtiyacının şiddetini ve varlığını ortaya koymaya yönelik sorular soruldu ve hasta takip formuna kaydedildi. Örneğin hastaya “geçen yarım saat içinde karın ağrısı/karında huzursuzluk hissettin mi?” diye soruldu; “evet” cevabı alındı ise hastaya semptomun şiddetine göre puan vermesi söylendi. Puanlama şu şekilde yapıldı: 1 puan = hafif, 2 puan = orta, 3 puan = yoğun, 4 puan = çok yoğun. Yemekten sonra

semptomun kötüleşmesi halinde semptom skorunda en az 1 puan artış olarak tanımlandı. Sadece tuvalet ihtiyacı için “5 puan” da kullanıldı. Hasta tuvalete gittiğinde 5 puan verildi.

Tablo 3-2: Hasta ve kontrol gruplarında örnekleme saatleri

Vaka Grubu	Açlık (saat 9.00)	Ö	PP 1 (saat 10.30)	PP 2 (saat 11.00)	PP 3 (saat 11.30)	PP 4 (saat 12.00)	PP 5 (saat 12.30)	PP 6 (saat 13.00)
Hasta (İshal Dönemi)	10 cc	Ğ	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc
Hasta (Kabızlık Dönemi)	10 cc	Ü	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc
Sağlıklı Kontrol	10 cc	N	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc	10 cc

(PP: Postprandial)

Kan örneklerini trombositten fakir hale getirmek amacıyla, örnekler EDTA’lı tüplerde 5000 devirde 10 dk oda sıcaklığında santrifüj işlemine tabi tutuldu; santrifüj sonrası supernatan kısmı tekrar yeni bir EDTA’lı tüpe alınarak 5000 devirde 10 dk oda sıcaklığında santrifüje edildi. Trombositten fakir supernatan kısmı 2 cc’lik ependorflarda 5-HT tayini yapılması için (-70) °C’de saklandı; soğuk zincir yardımı ile örnekler testlerin yapılacağı Düzen Laboratuvarı’na ulaştırıldı. Laboratuvar çalışanları örneklerin hasta veya kontrole ait olduğunu bilmiyordu. “High performance liquid chromatography” (HPLC) yöntemi ile serum 5-HT düzeyi ölçüldü. Serumda 5-HT ölçümü kısaca şu şekilde gerçekleşti:

Dondurulmuş olarak laboratuara ulaşan serumlar oda ısısında açıldı. Daha sonra 100 µl serum ve 200 µl Chromsystems marka kit karıştırıldı. Karışım bir süre vortex ile iyice karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra 10 dakika bekletildi. Santrifüj edildikten sonra supernatan kısım alınarak HPLC (HP Agilent 1100 marka, Almanya yapımı)’e verildi. Elektrokimyasal dedektör (ECD dedektör, Almanya yapımı) yardımı ile okuma yapıldı. Okuma 6-10 dakikada tamamlandı. HPLC sisteminin 5-HT tespitinde sensitivitesi daha önceki bir çok çalışmada bildirilmiştir (12). Kitte belirtilen sensitivite alt sınırı 3 ng/mL, fakat HPLC çalışması olduğu için daha düşük değerler de ölçülebildi. Testle ilgili recovery %95, intra-assay coefficient of variation (CV) %1,9-2, inter-assay CV %2,6-2,7 saptandı.

Birçok çalışmada 5-HT düzeylerinin trombositten fakir plazmada çalışılmasının çok küçük farklılıkların bile eliminasyonunda ve daha doğru sonuçlar elde edilmesinde önemli olduğuysararla vurgulanmaktadır (90). Plazma 5-HT konsantrasyonlarının daha doğru ve hassas olarak ölçülebilmesi için damar yolu açılışı ve kan alınışı sırasında veya santrifüj sırasında trombositlerden herhangi bir 5-HT salınımının olmaması gerekmektedir (19, 90). Santrifüj işleminin oda sıcaklığında yapılması trombosit aktivasyonunu engellemektedir (91). Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada plazma 5-HT düzeylerinin EDTA'lı tüplere alınmış tam kanın yüksek hızda santrifüjü sırasında trombositlerden salınım nedeni ile meydana çıkmadığı gösterilmiştir (92). Oda sıcaklığında 4000 devirde 15 dk 2 kez santrifüj işlemi plazmanın trombosit ve trombosit debrislerinden uzaklaştırılması için yeterli bulunmuştur ve trombositten fakir diyebilmek için trombositten ayrılmış plazmada trombosit miktarının $10^4/\mu\text{l}$ 'den az olması gerekir (91). Bizim çalışmamızda plazma örneklerinde ortalama trombosit sayısının çok düşük olduğu; bazal ve postprandial dönemlerde tüm bireylerden elde edilmiş supernatan plazmada trombosit sayılarak doğrulandı ve trombosit kaynaklı kontaminasyonun eliminasyonu sağlandı.

Çalışmada herhangi bir ilaç kullanılmadı. Bir gecelik açlığın kişilerde yaratabileceği kan şekerinde düşme ve buna bağlı geçici şikayetler hiçbir hasta ve kontrolde çıkmadı. Yaklaşık 4 saat süre ile takip edilirken bir defada 10'ar cc den 7 kez olmak üzere toplam 70 cc kan alındı, bu hastalar için ishal ve kabızlık dönemlerinde ayrı ayrı 2 kez gerçekleştirildi. Sağlıklılar için 70 cc, hastalar için toplam 140 cc kan alındı. Beklenildiği üzere bu işlem pratik olarak kişilerde herhangi bir anormalliğe neden olmadı.

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde tamamlandı.

3.1.Data ve İstatiksel Analiz

Kontroller “durum 1”, hastaların ishal dönemleri “durum 2” ve kabızlık dönemleri “durum 3” olarak değerlendirildi. Açlık ve yemek sonrası trombositten fakir plazmada serotonin düzeyleri, semptom skorları ve yemek sonrası serotonininde ve semptom skorlarında açlığa göre değişimler, pik serotonin düzeyleri ve pike ulaşma zamanları karşılaştırıldı. Açlık ve yemek sonrası ağrı, şişkinlik ve tuvalet ihtiyacı skorları ayrı ayrı karşılaştırıldığı gibi, üç semptomun o anki toplam skoru olarak da karşılaştırıldı. Üç durum birlikte Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Açlık ve/veya tokluk değerlerinde saptanan anlamlılığın hangi durumlar arasında daha belirgin olduğunu göstermek için “post hoc” testlerden Dunn's testi kullanıldı. “P değeri < 0.05” olması halinde fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1.Demografik Özellikler

Sağlıklı (2 erkek, 7 kadın) ve hasta (2 erkek, 7 kadın) grubu benzer yaş, kilo, boyda bulundu. Sağlıklı grupta ortalama yaş 33 yıl (18-43 yıl), hasta grubunda ortalama yaş 33 yıl (18-46 yıl) idi. Hastaların üçü öğrenci, dördü masa başı memur, biri öğretmen ve iki tanesi de sağlık personeli idi. Kontrollerden biri öğrenci, beşi sağlık personeli, biri ev hanımı, ikisi de işçi idi.

4.2.Tanı, Semptom ve Şikayet Süresi

Hastaların şikayetlerinin süresi ortalama 6 yıl (2-10 yıl), ancak bir hekim tarafından konulan tanı süresi ortalama 1 yıl (0.5-9 yıl) idi. Kabızlık dönemleri ortalama 4 gün (3-15 gün) sürmekteydi. Hastaların hepsi kabızlık dönemlerinde sert, parça parça dışkılamaktan, dışkıları zorlanmaktan, tenezmenden ve abdominal distansiyondan şikayetçi idi. Dışkılama sayısında değişiklik tüm hastalarda dışkı şeklindeki değişikliğe eşlik etmiyordu. Beş hasta haftada 3'ten az dışkıları zorlanarak diğer dört hasta haftada 3-5 kez dışkıladıklarını belirtiyordu. İki hasta kabızlık sırasında mukus pasajı bildirdi.

İshal dönemleri ortalama 3 gün (3-7 gün) sürmekteydi. Tüm hastalar ishal dönemlerinde dışkı şeklinde değişim olduğunu, yumuşak veya sulu dışkıladıklarını, abdominal distansiyon, tenezm ve acil defekasyon hissi eşlik ettiğini belirtiyordu. Yedi hasta aynı zamanda günlük dışkılama sayısında artma (ortalama 4 kez/gün; 3-6 kez/gün) bildirdi. Dört hasta mukus pasajı olduğunu belirtti.

Tüm hastalar, hastalıklarının aktif dönemlerinde kan verdiler. Hepsi de en az 3 günlük kabızlık veya ishal durumunda kliniğe başvurdular. Kadınlar luteal fazlarındaki ishal ve kabızlık dönemlerinde incelendi.

4.3.Serum 5-HT Düzeyleri

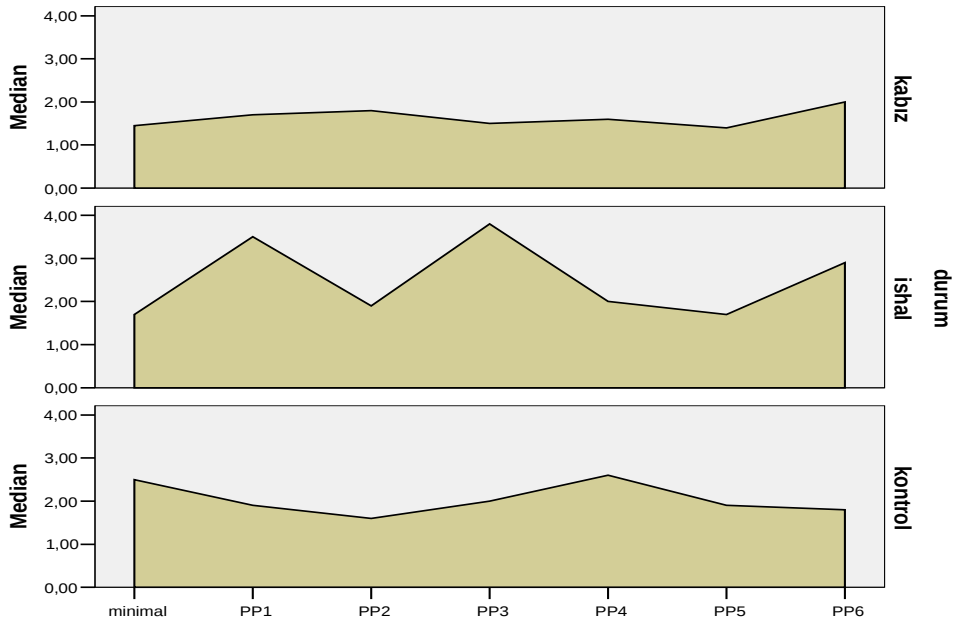
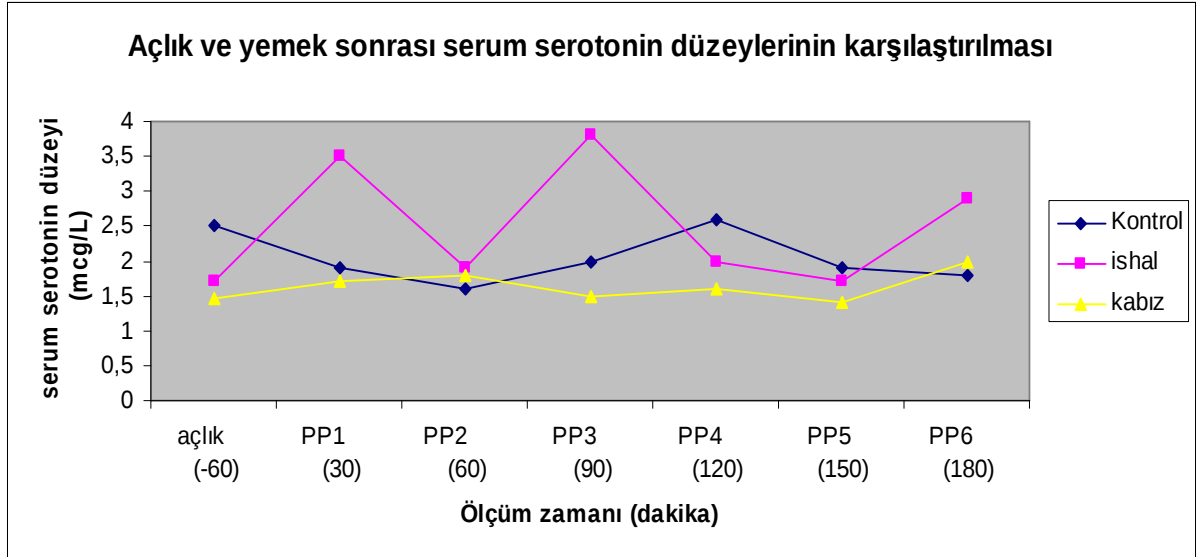
4.3.1.Üç Durumun Açlık ve Postprandial Serum 5-HT Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Kontrollerde ve hastaların ishal ve kabızlık dönemlerinde bakılan açlık ve yemek sonrası serum 5-HT düzeylerinin ayrı ayrı minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 4.1'de ve yemek sonrası 5-HT düzeylerinin bazale göre farklarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 4.2'te verilmiştir.

Açlık serum 5-HT düzeyleri üç durumda benzer bulundu ($P = 0.3$) (Tablo 4.1). Üç durum birlikte değerlendirildiğinde yemek sonrası bakılan tüm 5-HT düzeyleri içinde sadece

yemek sonrası 30.dk (postprandial 1 [PP1])’daki 5-HT değerlerinde anlamlı farklılık bulundu ($P = 0.02$) (Tablo 4.1). Yemek sonrası 30.dk’daki trombositten fakir plazmada 5-HT düzeyi ishal durumunda, kabızlık durumuna göre belirgin yüksek saptandı ($p < 0.05$), kontrol ve ishal, kontrol ve kabız arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$) (Şekil 4.1).

Şekil 4-1: Hastaların kabızlık durumlarında, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve postprandial serum 5-HT düzeylerinin karşılaştırılması



Tablo 4-1: Hastaların kabızlık durumlarında, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve postprandial serum 5-HT düzeylerinin karşılaştırılması

	DURUM	Serum 5-HT Düzeyi (µg/L)			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum		
Açlık	Kontrol	2.5	0.9	4.9	2.389	0.30
	İshal	1.7	0.74	3.05		
	Kabız	1.45	0.9	2.8		
PP1	Kontrol	1.9	0.67	5.1	7.656	0.02
	İshal	3.5	2.1	24.5		
	Kabız	1.7	0.9	3.7		
PP2	Kontrol	1.6	0.53	5.7	0.535	0.77
	İshal	1.9	1.1	12.4		
	Kabız	1.8	1	3.5		
PP3	Kontrol	2	0.9	18.4	3.853	0.14
	İshal	3.8	1.3	15.5		
	Kabız	1.5	1	3.2		
PP4	Kontrol	2.6	1	22.5	1.563	0.46
	İshal	2	1.3	4.6		
	Kabız	1.6	1	3		
PP5	Kontrol	1.9	1.1	13.8	2.498	0.28
	İshal	1.7	1.1	3		
	Kabız	1.4	0.8	2.9		
PP6	Kontrol	1.8	1.1	3.9	2.59	0.32
	İshal	2.9	1.3	9.2		
	Kabız	2	1	4.4		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

4.3.2. Açlığa Göre Postprandial Serum 5-HT Düzeylerindeki Değişikliklerin Karşılaştırılması:

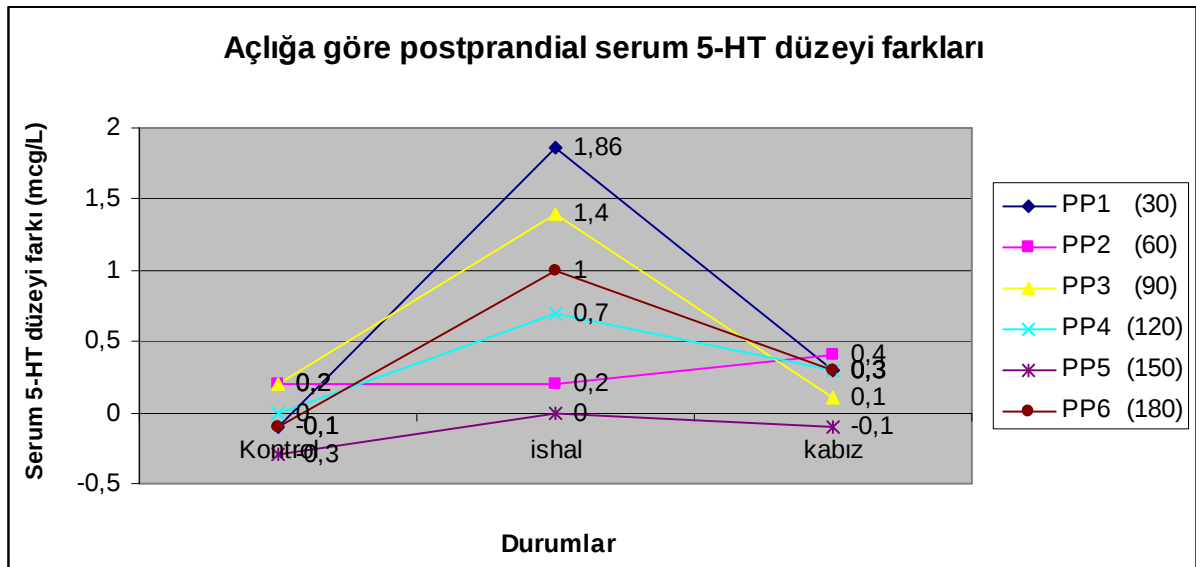
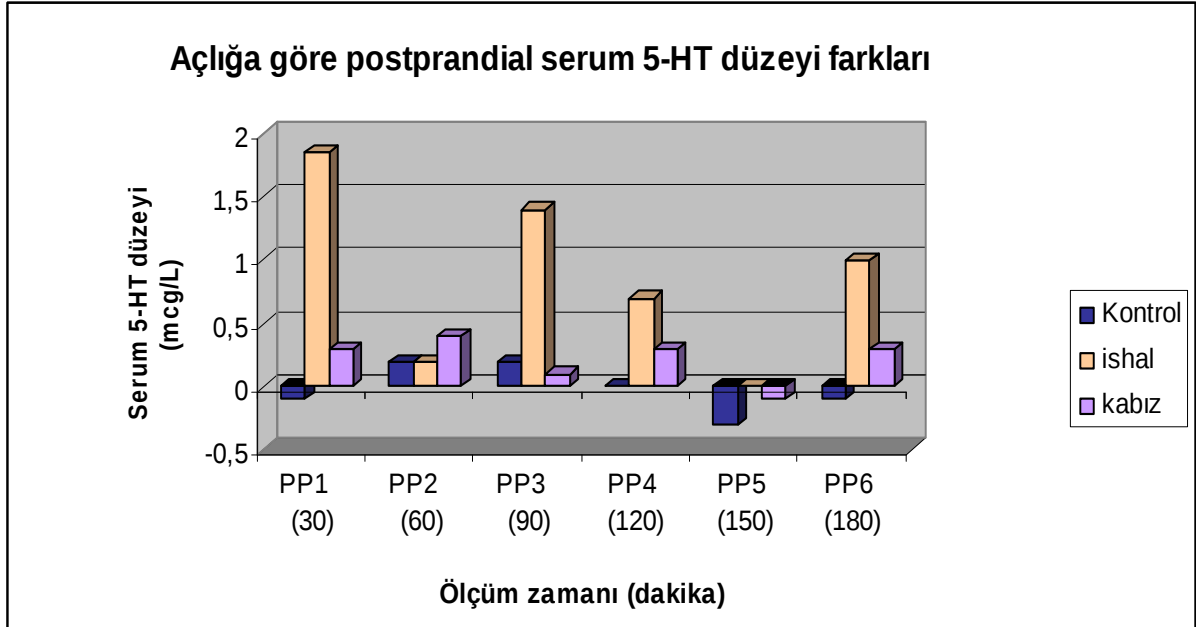
Açlığa göre yemek sonrası serum 5-HT düzeylerindeki değişikliğe göre durumlar karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Açlığa göre yemek sonrası 30.dk (PP1)'da serum 5-HT düzeylerindeki artış anlamlı farklı bulundu (P değeri = 0.002) (Tablo 4.2). 5-HT düzeylerindeki artış ishal durumunda, kontrollere ve kabızlık durumuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 4.2). Ancak kontroller ile hastaların kabızlık durumundaki değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4-2: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial serum 5-HT düzeylerindeki değişikliklerin karşılaştırılması

	DURUM	Açlığa göre postprandial serum 5-HT düzeyi farkı (µg/L)			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum		
PP1 - açlık	Kontrol	-0.1	-1.63	1.8	12.959	0.002
	İshal	1.86	0.9	21.45		
	Kabız	0.3	-0.5	2.4		
PP2 - açlık	Kontrol	0.2	-2.8	2.4	1.236	0.539
	İshal	0.2	-1.68	11.66		
	Kabız	0.4	-1.3	2.05		
PP3 - açlık	Kontrol	0.2	-2.8	15.1	4.418	0.110
	İshal	1.4	-0.2	13.49		
	Kabız	0.1	-1.4	1.75		
PP4 - açlık	Kontrol	0	-2.3	19.2	1.169	0.557
	İshal	0.7	-0.5	2.7		
	Kabız	0.3	-1.8	1.8		
PP5 - açlık	Kontrol	-0.3	-0.9	10.5	1.008	0.604
	İshal	0	-0.55	1.56		
	Kabız	-0.1	-0.8	1.6		
PP6 - açlık	Kontrol	-0.1	-3.1	0.7	5.166	0.076
	İshal	1	-0.95	7.4		
	Kabız	0.3	-0.8	2.8		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

Şekil 4-2: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial serum 5-HT düzeylerindeki değişikliklerin karşılaştırılması



4.3.3. Pik Serum 5-HT Düzeyleri Ve Pike Ulaşma Zamanlarının Karşılaştırılması:

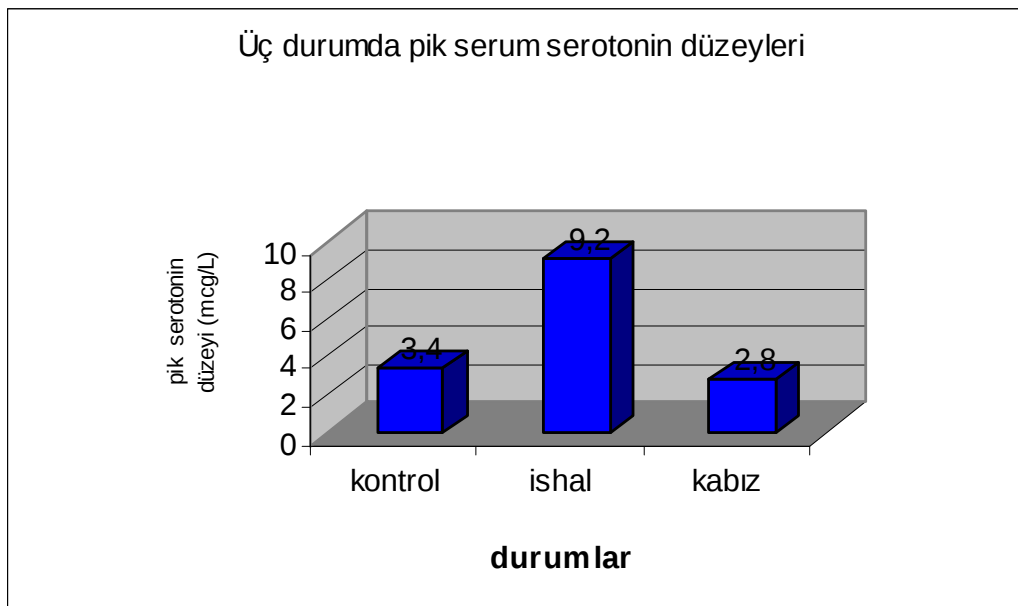
Pik serum 5-HT düzeyleri ishal durumunda, kabızlık durumuna göre belirgin yüksek bulundu ($P = 0.035$), ancak kontrol ve kabızlık, kontrol ve ishal pik değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 4.3). Pike ulaşma zamanları arasında üç durum arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4-3: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde pik serum 5-HT düzeylerinin ve pike ulaşma zamanlarının karşılaştırılması

Pik Değerler	DURUM	Ortanca	Minimum	Maksimum	X^2_{KW}	P değeri
5-HT ($\mu\text{g/L}$)	Kontrol	3.4	1.1	22.5	6.697	0.035
	İshal	9.2	2.1	24.5		
	Kabız	2.8	1.2	4.4		
Zaman (dakika)	Kontrol	120	30	180	3.484	0.175
	İshal	60	30	180		
	Kabız	120	30	180		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

Şekil 4-3: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde pik serum 5-HT düzeylerinin karşılaştırılması



4.4.Semptomatoloji

4.4.1.Toplam Semptom Skorlarının Karşılaştırılması

Açlık toplam semptom skoru durumlar arasında anlamlı farklı bulundu (P değeri = 0.009). İshal ve kabızlık durumunda kontrollere göre açlık toplam semptom skoru belirgin yüksek bulundu ($p < 0.05$), ishal ve kabızlık arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).

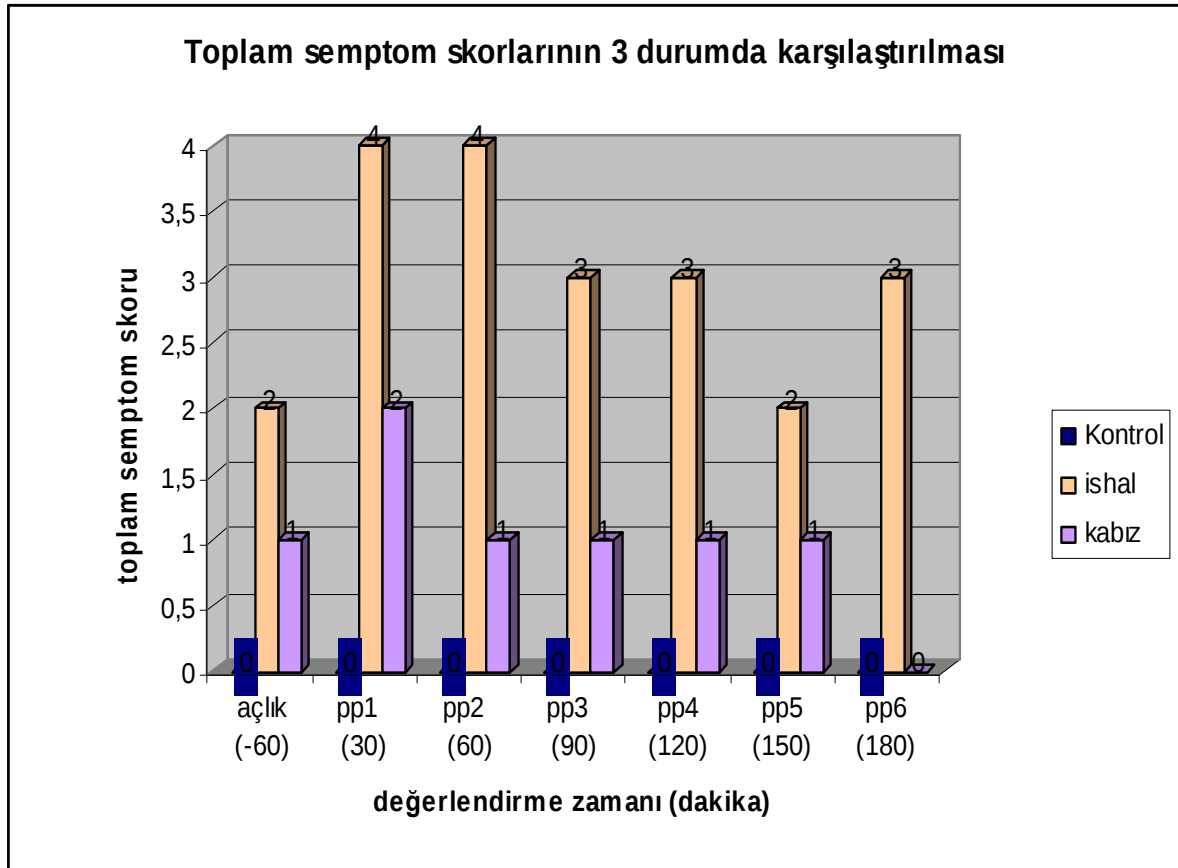
Tablo 4-4: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası toplam semptom skorlarının karşılaştırılması

	DURUM	Toplam Semptom Skoru			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	maksimum		
Açlık	Kontrol	0	0	0	9.534	0.009
	İshal	2	0	8		
	Kabız	1	0	5		
PP1	Kontrol	0	0	0	14.299	0.001
	İshal	4	0	12		
	Kabız	2	0	8		
PP2	Kontrol	0	0	1	12.818	0.002
	İshal	4	0	11		
	Kabız	1	0	1		
PP3	Kontrol	0	0	2	9.115	0.077
	İshal	3	0	10		
	Kabız	1	0	12		
PP4	Kontrol	0	0	0	13.460	0.001
	İshal	4	0	10		
	Kabız	1	0	11		
PP5	Kontrol	0	0	1	7.975	0.019
	İshal	2	0	10		
	Kabız	1	0	13		
PP6	Kontrol	0	0	1	9.901	0.007
	İshal	3	0	10		
	Kabız	0	0	8		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

Yemek sonrası 30. dk (PP1), 60. dk (PP2), 120. dk (PP4), 150.dk (PP5), ve 180. dk (PP6)'da toplam semptom skorlarında anlamlı farklılık bulundu (PP1 için P değeri = 0.001; PP2 için P değeri = 0.002; PP4 için P değeri = 0.001; PP5 için P değeri = 0.019; PP6 için P değeri = 0.007) (Tablo 4.4). Yemek sonrası toplam semptom skorları, ishal ve kabızlık durumunda kontrollere göre açlık, PP1 ve PP2'de anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$), ishal ve kabızlık arasında fark izlenmedi (şekil 4.4). PP4, PP5, PP6'da ishal toplam semptom skoru kontrollerden anlamlı yüksek ($p < 0.05$) bulundu, ishal ve kabızlık, kabızlık ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. PP3'de ise tüm durumların toplam semptom skoru benzer idi ($p > 0.05$).

Şekil 4-4: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası toplam semptom skorlarının karşılaştırılması

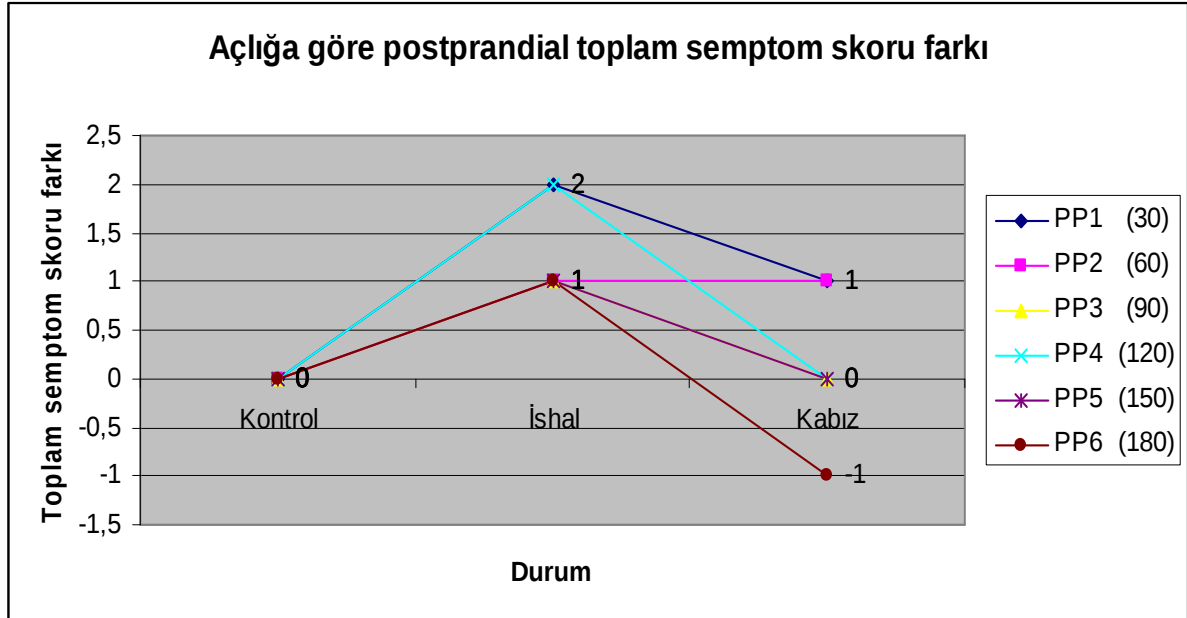


4.4.2.Açlığa Göre Postprandial Toplam Semptom Skorundaki Değişikliklerin Üç Durumda Karşılaştırılması:

Açlığa göre yemek sonrası semptom skorlarındaki değişikliğe göre durumlar karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Yemek sonrası 30.dk (PP1)'da açlığa göre semptom skorundaki artış istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (P değeri = 0.05). İshal durumunda hastalarda yemek sonrası toplam semptom skorundaki artış, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$), ancak ishal ve kabız, kontrol ve kabız arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 4.5).

Toplam semptom skorları ile serotonin düzeyleri arasında bir ilişki yoktu.

Şekil 4-5: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial toplam semptom skoru değişikliklerinin karşılaştırılması



Tablo 4-5: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlığa göre postprandial toplam semptom skoru değişikliklerinin karşılaştırılması

	DURUM	Toplam Semptom Skoru Farkı			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum		
PP1- açlık	Kontrol	0	0	0	5.904	0.05
	İshal	2	-2	8		
	Kabız	1	-1	4		
PP2- açlık	Kontrol	0	0	1	4.306	0.11
	İshal	1	-1	7		
	Kabız	1	-2	5		
PP3- açlık	Kontrol	0	0	2	1.443	0.48
	İshal	1	-3	9		
	Kabız	0	-4	7		
PP4- açlık	Kontrol	0	0	0	2.613	0.27
	İshal	2	-2	7		
	Kabız	0	-4	6		
PP5- açlık	Kontrol	0	0	1	0.705	0.70
	İshal	1	-5	4		
	Kabız	0	-4	8		
PP6- açlık	Kontrol	0	0	1	2.579	0.27
	İshal	1	-2	3		
	Kabız	-1	-4	7		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

4.4.3. Her Semptoma Ait Skorların Ayrı Ayrı Karşılaştırılması

4.4.3.1. Ağrı

Açlık ağrı skoru durumlar arasında farklı bulunmadı. Yemek sonrası 30. dk (PP1), 60. dk (PP2), 90. dk (PP3) ve 120. dk (PP4), 'larda ağrı skorlarında anlamlı farklılık bulundu (PP1 için P değeri = 0.014; PP2 için P değeri = 0.026; PP3 için P değeri = 0.034; PP4 için P değeri = 0.05) (Tablo 4.6). Kontrollerde ishal durumuna göre ağrı skorunun PP1, PP2, PP3, PP4'de anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$), ancak kontrol ve kabızlık, ishal ve kabızlık arasında fark izlenmedi (Şekil 4.6).

Şekil 4-6: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası ağrı skorlarının karşılaştırılması



Tablo 4-6: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası ağrı skorlarının karşılaştırılması

	DURUM	Ağrı Skoru			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	maksimum		
Açlık	Kontrol	0	0	0	3.512	0.173
	İshal	0	0	3		
	Kabız	0	0	3		
PP1	Kontrol	0	0	0	8.576	0.014
	İshal	1	0	4		
	Kabız	0	0	4		
PP2	Kontrol	0	0	1	7.294	0.026
	İshal	1	0	4		
	Kabız	0	0	2		
PP3	Kontrol	0	0	0	6.756	0.034
	İshal	1	0	3		
	Kabız	0	0	3		
PP4	Kontrol	0	0	0	5.999	0.050
	İshal	1	0	3		
	Kabız	0	0	3		
PP5	Kontrol	0	0	1	2.662	0.264
	İshal	0	0	3		
	Kabız	0	0	4		
PP6	Kontrol	0	0	1	1.724	0.422
	İshal	0	0	3		
	Kabız	0	0	3		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

4.4.3.2.Şişkinlik

Açlık şişkinlik skoru durumlar arasında farklı bulunmadı. Yemek sonrası 30. dk (PP1), 60. dk (PP2), 120. dk (PP4), 150. dk (PP5) ve 180. dk (PP6)'da ağrı skorlarında anlamlı farklılık bulundu (PP1 için P değeri = 0.002; PP2 için P değeri = 0.005; PP4 için P değeri = 0.005; PP5 için P değeri = 0.005; PP6 için P değeri = 0.018) (Tablo 4.7). Yemek sonrası şişkinlik skoru, ishal durumunda kontrollere göre PP3 dışında anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$), kontrol ve kabızlık, kabızlık ve ishal arasında fark izlenmedi ($p < 0.05$) (şekil 4.7).

Şekil 4-7: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası şişkinlik skorlarının karşılaştırılması



Tablo 4-7: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası şişkinlik skorlarının karşılaştırılması

	DURUM	Şişkinlik Skoru			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum		
Açlık	Kontrol	0	0	0	6.225	0.04
	İshal	0	0	3		
	Kabız	0	0	3		
PP1	Kontrol	0	0	0	12.884	0.002
	İshal	2	0	4		
	Kabız	0	0	4		
PP2	Kontrol	0	0	0	10.487	0.005
	İshal	2	0	3		
	Kabız	1	0	4		
PP3	Kontrol	0	0	2	4.118	0.12
	İshal	1	0	4		
	Kabız	0	0	4		
PP4	Kontrol	0	0	0	10.652	0.005
	İshal	2	0	4		
	Kabız	0	0	4		
PP5	Kontrol	0	0	0	8.069	0.01
	İshal	1	0	3		
	Kabız	0	0	4		
PP6	Kontrol	0	0	0	7.723	0.02
	İshal	1	0	3		
	Kabız	0	0	4		

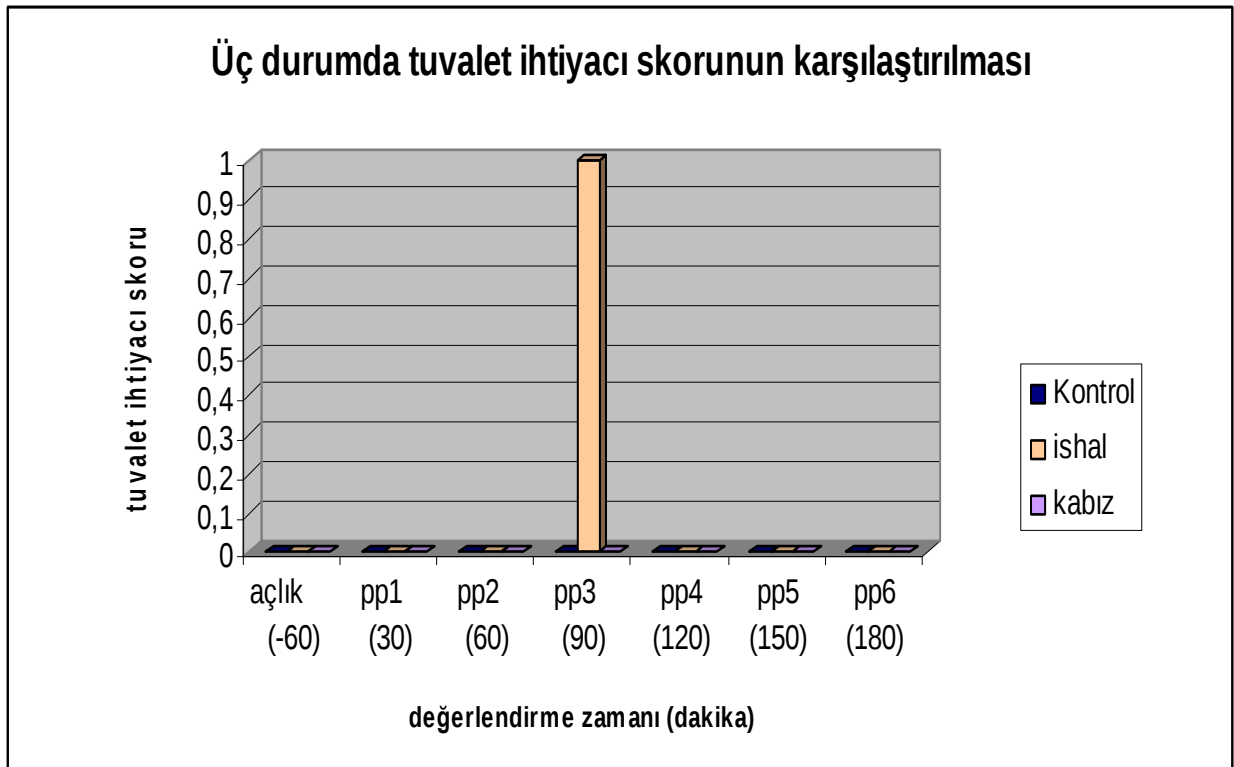
X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

4.4.3.3. Tuvalet İhtiyacı

Açlık tuvalet ihtiyacı skoru durumlar arasında farklı bulunmadı. Yemek sonrası 90. dk (PP3) ve 180. dk (PP6)'da tuvalet ihtiyacı skorlarında anlamlı farklılık bulundu (PP3 için P değeri = 0.032; PP6 için P değeri = 0.038) (Tablo 4.8). İshal durumunda kontrollere göre tuvalet ihtiyacı skoru anlamlı yüksek saptandı ($p > 0.05$), kontrol ve kabızlık, kabızlık ve ishal durumları arasında fark izlenmedi ($p < 0.05$) (Şekil 4.8).

Yemek sonrası semptom skorlarında açlığa göre artış, PP1 şişkinlik skorundaki artış dışında anlamlı değil idi.

Şekil 4-8: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası tuvalet ihtiyacı skorlarının karşılaştırılması



Tablo 4-8: Kabızlık, ishal durumlarında ve kontrollerde açlık ve yemek sonrası tuvalet ihtiyacı skorlarının karşılaştırılması

	DURUM	Tuvalet İhtiyacı Skoru			X^2_{KW}	P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum		
Açlık	Kontrol	0	0	0	6.480	0.039
	İshal	0	0	3		
	Kabız	0	0	3		
PP1	Kontrol	0	0	0	5.461	0.065
	İshal	0	0	5		
	Kabız	0	0	3		
PP2	Kontrol	0	0	0	5.278	0.071
	İshal	0	0	5		
	Kabız	0	0	5		
PP3	Kontrol	0	0	0	6.865	0.032
	İshal	1	0	5		
	Kabız	0	0	5		
PP4	Kontrol	0	0	0	4.658	0.097
	İshal	0	0	4		
	Kabız	0	0	4		
PP5	Kontrol	0	0	0	3.027	0.220
	İshal	0	0	4		
	Kabız	0	0	5		
PP6	Kontrol	0	0	0	6.556	0.038
	İshal	0	0	4		
	Kabız	0	0	1		

X^2_{KW} = Kruskal-Wallis ki kare

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bulgularımız ilk defa alterne form İBS'li hastalarda ishal ve kabızlık dönemlerinde yemek stimulusu sonrası trombositten fakir plazmada 5-HT düzeylerinin değiştiğini göstermiştir. Literatürde günümüze kadar İBS patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik bir çok çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalara K-İBS ve/veya İ-İBS, Pİ-İBS ve sağlıklı bireyler alınmıştır. Aynı kişinin bazı günler kabız bazı günler ishal olduğu alterne form İBS'de açken ve yemek stimulusu sonrası trombositten fakir plazmada 5-HT düzeylerine yönelik insan çalışması bildirilmemiştir. Farelerde yapılmış deneyler mevcuttur (80).

Karbonhidrattan zengin bir öğünün normal sağlıklı kişilerde ve ishal baskın İBS'de trombositten fakir plazmada 5-HT konsantrasyonlarını arttıran iyi bir stimulus olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar sağlıklı kontrollerde de bir miktar yemek stimulusuna yanıt alınsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Hastalar ishal iken postprandial 30.dk'da daha belirgin olmak üzere ($p<0.05$) yemek stimulusu sonrası genelde serum 5-HT düzeyleri, kabızlık dönemlerine göre belirgin yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan hastaların kabızlık dönemlerinde yemeğe 5-HT cevabı oldukça sınırlı olmuştur; plazma konsantrasyonları açlık düzeyleri ile benzer veya minimal yüksek bulunmuştur. Yemek sonrası serum 5-HT düzeyindeki artış hastaların ishal döneminde kontrol ve kabızlık dönemlerine göre belirgin yüksek bulunmuştur. Atkinson ve ark. (93)'nın yaptığı çalışmada ise her ne kadar istatistiksel yöntemlerde farklılık olsa da İ-İBS'li hastalarda bu artış anlamlı bulunmamıştır.

Yemeği takiben trombositten fakir plazmada 5-HT düzeylerinde yükselme olmakta ve bir kaç saat süre ile yüksek kalmaktadır. Ancak bazı kişilerde, 5-HT tedricen artıp, tedricen azalmamaktadır. Daha çok belirgin düşüş ve yükselmeler göstermektedir (93). Bizim hastaların pek çoğunda bu şekilde keskin iniş ve çıkışlar görülmüştür.

“Neden yemek aynı kişilerde bazı zamanlar plazma 5-HT düzeylerinde belirgin yükselmelere neden olurken, bazı zamanlar olmuyor?” sorusunu bu çalışma aydınlatamamaktadır. Gİ kanaldan 5-HT salınımı ve trombositten fakir plazmada 5-HT düzeyleri arasındaki ilişki SERT ekspresyonu, aktivitesi, trombosit fragilitesi, serotoninin barsakta geri alınımı, karaciğer, akciğer ve trombositlere transportu gibi bir çok değişkenden etkilenebilmektedir. Serotoninin fazla miktarlarda devamlı sekresyonu, inaktivasyonu için etkili mekanizmaların evolusyonunu gerekli kılmaktadır. Ligandı 5-HT olan reseptörler tüm diğer reseptörler gibi zamanla desensitize olurlar. Bu nedenle 5-HT'nin uzun süre reseptör üzerinde kalmaması gerekmektedir. Asetilkolinin asetilkolin esteraz tarafından metabolize

edildiğinde olduğu gibi sinyal moleküllerinin enzim-aracılı katabolizması, transmitter inaktivasyonunda iyi bilinen bir mekanizmadır. Serotonin de monoamin oksidazlar ve barsakta transferazlar veya diğer enzimler tarafından katabolize edilmektedir. Ancak bu enzimlerin hepsi intrasellüller moleküllerdir. Serotonin aracılı intersellüler sinyal mekanizmalarının sonlandırılmasında etkili değildir. Asetilkolin esteraza benzer ekstrasellüler bir enzim yoktur. Fizyolojik pH'da pozitif yüklü oldukları için plazma membranlarının lipid tabakasını penetrasyonları oldukça zayıftır. Serotonin inaktivasyonu bu nedenle başlıca sekrete eden hücre veya komşu enterositler içine transporter-aracılı uptake (SERT) ile gerçekleşir (94, 95). Daha önce insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar SERT fonksiyonlarındaki değişikliklerin çok çeşitli intestinal motilite değişikliklerine neden olduğunu göstermiştir. Örneğin SSRİ'ler oroçekal transit hızlandırabildikleri gibi peristaltik aktiviteyi baskılayarak konstipasyona da neden olabilmektedir (96, 97). Buradaki farklılıkların kullanılan SSRİ dozlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı ileri sürülse de SERT geni olmayan farelerin bir kısmında İ-İBS, bir kısmında K-İBS ve birinde de gelişmiş olması da dikkat çekicidir (80). SERT $-/-$ farelerdeki sulu ishalin 5-HT aracılı sekretuar refleks sonucu ve geçici kabızlığın da 5-HT reseptörlerinin desensitizasyonu sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Mukozal serotonin, TpH-1 ve SERT'i kodlayan mRNA'da azalma, SERT immünoreaktivitesi hem İ-İBS hem de K-İBS'de bildirilmiştir (7). Serotonin geri alınımı engellendiğinde bir birinden farklı bu değişikliklerin reseptör aktivasyonu ve desensitizasyonu arasındaki denge ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Kabızken ve ishalken farklı 5-HT düzeylerinin İBS'li hastalarda görülen motor anormallikler ile uyumlu olabileceği bildirilmiştir (98-100). Fakat serum 5-HT düzeylerinin, bu motilite paternlerinde sebep veya sonuç mu teşkil ettiğini bu çalışmada belirlemek zordur. Pik serum 5-HT'e ulaşma zamanlarının 3 durumda benzer olması, postprandial 5-HT konsantrasyonlarının sadece transit ile ilişkili olamayacağını düşündürmektedir. İBS'li hastalarda gastrointestinal transit ile ilgili anormalliklerin orta düzeyde olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (101, 102). Bu nedenle transittaki değişikliklerin, ishalken plazma 5-HT konsantrasyonlarındaki artmadan, kabızken de yemek sonrası yeterince artamamadan sorumlu olduğu sonucunu çıkartmak zordur.

Kontrol bireyler genellikle açlık ve postprandial semptom bildirmezken, hastalar hem kabızlık hem de ishal dönemlerinde daha fazla semptom bildirmiştir. Ancak semptomların şiddeti ishal döneminde kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken, kabız ve ishal, kabızlık ve kontrol arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Houghton ve ark. (12)'nin bildirdiğinden

farklı olarak serum 5-HT düzeyleri ile semptom ciddiyeti arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu da semptomları etkileyen 5-HT düzeyleri dışında başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir. 5-HT'nin ağrı, şişkinlik gibi visseral semptomlardan ziyade barsak hareketleri ile ilişkili olduğuna işaret eden bir çalışmada selektif serotonin reuptake inhibitörleri kullanımı sonrası diare insidansı artmış iken semptomlarda düzelme her zaman eşlik etmemiştir (103). Akut stres sırasında ve sonrasında İBS'li hastalarda nöroendokrin cevabın artması, visseral persepsiyon değişikliği olması İBS'de stres ilişkili gastrointestinal semptomların bazılarını açıklayabilmektedir (104). İşlem için hastaneye gelmeleri, artmış veya azalmış barsak hareketlerinin başlamış olması bizim hastalarda akut stres nedeni olabilir ve serum 5-HT düzeyleri farklı olmasına rağmen kabızlık sırasında da semptom bildirme eğiliminde olmalarını açıklayabilir.

Bir çok çalışmada, 5-HT'nin Gİ kanaldan salınımının doğru değerlendirilebilmesi için deproteine, trombositten fakir plazmada 5-HT ölçülmüştür. Daha öncede belirtildiği üzere, insan periferik kanındaki 5-HT'nin büyük kısmı Gİ kanal kaynaklıdır. Trombositler 5-HT üretemezler, dolaşımdaki 5-HT'i hızla SERT ile içlerine alırlar; bu nedenle trombositten fakir plazmada 5-HT düzeyinin EK hücrelerde yeni sentezlenmiş ve salınmış 5-HT'yi yansıttığı düşünülmektedir. Diğer taraftan trombositler fragildir, trombositteki 5-HT konsantrasyonu plazmadaki serbest miktarından çok fazladır. Hemen daima trombositten fakir plazmada ölçülenin aslında damar yolu açılması veya santrifüj gibi hazırlama işlemleri sırasında trombositten sızan 5-HT olma tehlikesi mevcuttur. EDTA'lı tüplere alınan kanların yüksek hızda santrifüje edildiğinde trombositten 5-HT salınımının olmadığı daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir (11, 92). Bizim çalışmamızda açlık ve yemek sonrası hazırlanan serumlarda ölçülen trombositler 10.000/ μ l'nin altında bulunduğu için trombositten fakir plazma olarak kabul edilmiştir. Blum ve ark. (83)'nın yaptığı bir çalışmada açlık ve tokluk plazma 5-HT konsantrasyonlarının çok yüksek bulunmuştur. O çalışmada daha düşük santrifüj hızı kullanılmıştır ve trombositten fakir plazmada trombosit sayısı bildirilmemiştir. Plazma 5-HT'deki yüksekliği, plazmanın trombositten yeterince fakirleştirilememiş olması ile ilişkili olabilir.

Houghton ve ark. (105) İBS'li kadınların rektal duyarlılıklarını menstürial siklusun foliküler (8-10. günler), luteal (18-20.günler), premenstürial (24-28. günler) ve menstürial (1-4 günler) dönemlerinde kıyasladıklarında İBS semptomlarının (karın ağrısı ve şişkinlik) menstürial (1-4. günler) dönemde anlamlı olarak arttığını ve aynı dönemde rektal duyarlılığın arttığını göstermişlerdir. Duyarlılıktaki bu artıştan sorumlu olan etken, İBS etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülen plazma serotonin düzeyindeki değişiklik de

olabilir. Bunun yanısıra steroid ovarian hormonların 5-HT sistemini etkileyebildiğine dair kanıtlar bulunduğu için bu çalışmaya alınan tüm kadın olguların (hasta ve sağlıklı kontroller) menstürial siklusun luteal faz döneminde (östrojen ve progesteron düzeylerinin her ikisinin de yüksek olduğu denge fazı) değerlendirilmesi koşulu gözetilmiştir (106).

Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları; olgu sayısının sınırlı olması, dokuda 5-HT ve doku/serumda metabolitlerinin incelenememiş olması ve SERT aktivitesi ile ilgili tetkiklerin yapılamamış olmasıdır.

Bu çalışmada, günümüzde patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olan ancak kişilerin hayat kalitesini ciddi ölçüde bozan bir hastalık olan İBS'nin patofizyolojisinde 5-HT'nin bilinen yeri alterne form hastalarda incelenmiştir. Aynı kişilerde kabızlık dönemlerine kıyasla ishal dönemlerinde postprandial serotonin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Böylece kabızlık ve ishal dönemlerinde serotonin kan düzeylerini, dolayısı ile barsak üzerindeki etkilerini düzenleyen ilaçların kullanılması ve hastaların şikayetlerinin kontrol altına alınması mümkün olabilecektir. Alterne form İBS'li hastalarda kabızlık ve ishal dönemlerinde mukozal 5-HT konsantrasyonlarının, enteroendokrin hücre sayısının, SERT aktivitesinin ve 5-HIAA'nın da ölçüldüğü daha kapsamlı çalışmalar ile alterne form İBS patogenezinde ve semptomalojisinde 5-HT'nin önemi doğrulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lembo T, Wright RA, Bagby B, Decker C, Gordon S, Jhingran P, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea – predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2662-2670
2. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology* 2004;141:1285-1293
3. Bulbring E, Crema A. The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and reserpine on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol* 1959;23;146:29-53.
4. Erspamer V, Testini A. Observations on the release and turnover rate of 5-hydroxytryptamine in the gastrointestinal tract. *J Pharm Pharmacol* 1959;11:618-623
5. Da Prada M, Tranzer JP, Pletscher A. Storage of 5-hydroxytryptamine in human blood platelets. *Experimentia* 1972;28:1328-1329
6. Tyce GM. Biochemistry of serotonin. In: Van Houtte PM, ed. *Serotonin and the Cardiovascular System*. New York: Raven, 1985:1-14
7. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126(7):1657-1664
8. Baig MK, Zhao RH, Woodhouse SL, Abramson S, Weiss JJ, Nogueras JJ, et al. Variability in serotonin and enterochromaffin cells in patients with colonic inertia and idiopathic diarrhoea as compared to normal controls. *Colorectal Dis* 2002;4:348-354
9. Miwa J, Echizen H, Matsueda K, Umeda N. Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhoea-predominant patients and subjects with normal bowel habit. *Digestion* 2001;63:188-194
10. Blum I, Vered Y, Graff E, Grosskopf Y, Don R, Harsat A, et al. The influence of meal composition on plasma serotonin and norepinephrine concentrations. *Metabolism* 1992;41:137-140
11. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJG. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998;42:42-46
12. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:663-670

13. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(4):349-357
14. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990;31:458-462
15. Quigley EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2003;237:1-8
16. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-668
17. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:339-343
18. Mach T. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome - clinical aspects. *Med Sci Monit* 2004;10:RA125-131
19. Mearin F. Pharmacological treatment of the irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders. *Digestion* 2006;73:28-37
20. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:II60-68
21. Çelebi S, Açık Y, Deveci SE, Bahçecioğlu İH, Ayar A, Demir A, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004;19:738-743
22. Özden A, Köksal AŞ, Oğuz D, Çiçek B, Yılmaz U, Dağlı Ü, et al. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında İrritabl Barsak Sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji* 2006;5:4-15
23. Yılmaz Ş, Dursun M, Ertem M, Canoruç F, Turhanoğlu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia. *Int J Clin Pract* 2005;59:361-369
24. 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;60:77-81
25. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131
26. Coremans G. Social and economic features of İBS. In: Stockbrugger R, Pace F, editors. *The irritable bowel syndrome*. London: Mosby – Wolfe; 1999, 97-102
27. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Moris AF. Towards positive diagnosis of irritable bowel. *BMJ* 1978;2:653-654

28. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984;87:1-7
29. Longstreth GF, Thompson WG, Chevy WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491
30. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(9): 920-924
31. Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Br Med Bull* 2005;72:15-29.
32. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109(3):671-680
33. 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;94(12):3541-3546
34. Truninger K. Irritable bowel syndrome. *Ther Umsch* 2007;64(4):205-210
35. Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA, Riedel WJ, Brummer RJ. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut* 2004;53:1794-1800
36. Moshiree B, Price DD, Robinson ME, Gaible R, Nicholas Verne G. Thermal and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome patients with and without fibromyalgia. *Clin J Pain* 2007;23(4):323-330
37. Ma H, Chen Y, Liu Y. An epidemiological study on the risk factors of irritable bowel syndrome in Zhanjiang, Guangdong province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001;22(6):452-454
38. Zaman A. Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone* 2002;4(4):22-33
39. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962;31:307-322
40. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection *J Infect* 1994;29(1):1-3
41. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002;51:i41-44
42. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44(3):400-406

43. 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;47(6):804-811
44. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52(4):523-526
45. Dunlop S, Jenkins D, Spiller R. Distinctive histological patterns of chronic inflammatory cells in rectal biopsies of patients with different clinical subtypes of IBS. *Gastroenterology* 2002; 122: A-316
46. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120(3):652-668
47. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002;51(3):410-413
48. Falk P. Is IBS a genetic disorder? *FBG Newsletter* 2003:10-15
49. 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;53:1452-1458
50. Ragnarsson G, Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:415-421
51. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993;34:537-543
52. Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982;2:1115-117
53. 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;17:363-368
54. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40
55. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-1464

56. Harris ML, Aziz Q. Brain-gut interaction in irritable bowel syndrome. *Hosp Med* 2003;64(5):264-269
57. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1106-1115.
58. Wood JD. Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:S11-22
59. Hunt RH. Evolving concepts in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorder. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:S2-6
60. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004;10:RA55-6.
61. Clerc N, Furness JB. Intrinsic primary afferent neurones of the digestive tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 1:24-27
62. Baker DE. Rationale for using serotonergic agents to treat irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(7):700-711
63. Erspamer V, Vialli M. Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. *Boll Soc Med Chir Pavia* 1937;51:357-363
64. Page IH. Serotonin (5-hydroxytryptamine). *Physiol Rev* 1954;34:563-588
65. Bulbring E, Crema A. The release of 5-hydroxytryptamine in relation to pressure exerted on the intestinal mucosa. *J Physiol* 1959;146:18-28
66. Kim D-Y, Camilleri M. Serotonin: a mediator of brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2698-2709
67. Spiller RC. Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:99-103
68. Wood JD: Allergies and brain-in-the-gut. *Clin Per Gastroenterol* 2000;3:343-348
69. Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45:II6-II16
70. Hicks GA, Coldwell JR, Schindler M, Ward PA, Jenkins D, Lynn PA, et al. Excitation of rat colonic afferent fibres by 5-HT(3) receptors. *J Physiol* 2002;544:861-869
71. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 7:3-14
72. Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. In *Physiology of the gastrointestinal tract*, edn 3. Edited by Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, Jacobson ED, Walsh JH. New York: Raven Press; 1994:423-482
73. Wood JD. Enteric nervous system, serotonin, and the irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:91-97

74. Bertrand PP, Kunze WA, Bornstein JC, Furness JB, Smith ML. Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa. *Am J Physiol* 1997;273:G422-435
75. Bornstein JC, Furness JB, Kelly HF, Bywater RA, Neild TO, Bertrand PP. Computer simulation of the enteric neural circuits mediating an ascending reflex: roles of fast and slow excitatory outputs of sensory neurons. *J Auton Nerv Syst* 1997;64(2-3):143-157
76. Wang FB, Powley TL. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle. *J Comp Neurol* 2000;421:302-324
77. Berrada D, Canenguez K, Lembo T. New approaches to the medical treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(4):337-342
78. Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1701-1714
79. Gershon MD. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3(6):600-607
80. Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H, et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 2001;21:6348-6361
81. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z. Novel therapeutic approaches in the treatment of irritable bowel syndrome. *Orv Hetil* 2007;148:923-928
82. Foxx-Orenstein A. IBS--review and what's new. *Med Gen Med* 2006;8:20
83. Harris LA, Crowell MD. Linaclotide, a new direction in the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Curr Opin Mol Ther* 2007;9:403-410
84. Uz E, Turkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:380-383
85. Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: current treatment options. *Presse Med* 2007;36:1619-1626
86. Veldhuyzen van Zanten S, Talley N, Bytzer p, Klein p, Whorwell p, Zinsmeister A. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:69-77
87. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-650
88. Guilera M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1174-1184

89. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:II43-II47
90. Beck O, Wallén NH, Bröijersén A, Larsson PT, Hjemdahl P. On the accurate determination of serotonin in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196:260-266
91. Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. In Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. *Dacie and Lewis Practical Haematology* (ed 9). London: Churchill Livingstone; 2001: 339-390
92. Anderson GM, Feibel FC, Cohen DJ. Determination of serotonin in whole blood, platelet-rich plasma, platelet-poor plasma and plasma ultrafiltrate. *Life Sci* 1987;40:1063-1070
93. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:34-43
94. Fuller RW, Wong DT. Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:68-78
95. Alversen L. Neurotransmitter transporters: fruitful targets for CNS drug discovery. *Mol Psychiatry* 2000;5:357-362
96. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G130-137
97. Leroi AM, Lalaude O, Antonietti M, Touchais JY, Ducrotte P, Menard JF, et al. Prolonged stationary colonic motility recording in seven patients with severe constipation secondary to antidepressants. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:149-154
98. 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;96:1499-1506
99. Bassotti G, Chistolini F, Marinozzi G, Morelli A. Abnormal colonic propagated activity in patients with slow transit constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion* 2003;68:178-183
100. Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, Jing J, Reddy SN, Mena I, et al. Postprandial colonic transit and motor activity in chronic constipation. *Gastroenterology* 1990;98:686-693
101. Quigley EMM. Disturbances in small bowel motility. In: Houghton LA, Whorwell PJ, eds. *Irritable bowel syndrome. Baillieres clinical gastroenterology*. Vol. 13. No. 3. London: Baillieres Tindall, 1999:385-395

102. Spiller RC. Disturbances in large bowel motility. In: Houghton LA, Whorwell PJ, eds. Irritable bowel syndrome. Baillieres clinical gastroenterology. Vol. 13. No. 3. London: Baillieres Tindall, 1999:397-413
103. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:219-228
104. Posserud I, Agerforz P, Ekman R, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. Gut 2004;53:1102-1108
105. Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with IBS but not healthy volunteers. Gut 2002;50:471-474.
106. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. Mol Neurobiol 1998;18:87-123