



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

**İRRİTABL BARSAK SENDROMU (İBS) HASTALARINDA BRAİN-
DERİVED NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) DÜZEYİ VE
VAL66MET POLİMORFİZMİ'NİN TANISAL DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.SİNEM İPOR

DÜZCE-2020



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

**İRRİTABL BARSAK SENDROMU (İBS) HASTALARINDA BRAİN-
DERİVED NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) DÜZEYİ VE
VAL66MET POLİMORFİZMİ'NİN TANISAL DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.SİNEM İPÖR

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

Doç. Dr. SERKAN TORUN

DÜZCE-2020

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Serkan Torun'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Ü. Attila ÖNMEZ'e,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık dönemim boyunca ve tez hazırlama süresinde hiçbir konuda desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Gülşah ALTUN, sevgili eşi Buğra ALTUN ve Dr. Talha ERCAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Kliniğimiz, Gündüz Tedavi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi ve Dâhiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini hep hissettiğim annem, babam, abim ve eşine, hekimlik mesleğine adım atmamda büyük etkisi bulunan, tüm öğrencilik hayatım boyunca, tus hazırlanma sürecinde, asistanlık süresince ve tez hazırlama süresinde desteğini hiç esirgemeyen sevgili ablam Dr. Öğr. Ü. Özlem CESUR GÜNAY ve eşine,

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Alper Murat İPÖR'a ve ikinci aileme,

Tez çalışmamı 2019.04.03.944 numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Sinem İPÖR

ÖZET

Giriş ve Amaç:

İrritabl barsak sendromu (İBS); karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, dışkılamanın formundaki ve sıklığındaki değişiklikler ile karakterize fonksiyonel bir barsak hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; psikolojik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve barsak florasındaki değişiklikler gibi birçok faktörün sebep olduğu düşünülmektedir. Beyin-barsak aksı gastrointestinal yol (enterik sinir sistemi) ve beyin (merkezi sinir sistemi) arasında otonomik nöral, nöroimmün ve nöroendokrin yolları kullanan çift yönlü bir bağlantı sistemi olarak tanımlanabilir. Bu sebeple barsak fonksiyonları bozulduğunda, bu bozukluğun sebebi beyin-barsak aksındaki merkezi sinir sisteminden gelen modulator girdilerinden de kaynaklanabilir.

Nörotrofinler; nöronal bakım, farklılaşma ve sağkalımın düzenlenmesi için oldukça önemli bir büyüme faktörleri ailesidir. Bunlar arasında beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) disregülasyonunun nörodejeneratif hastalıklara karşı yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. BDNF, enterik sinir sistemi nöronları, intestinal mukoza epiteli, interstisyel aralık gibi intestinal traktusun farklı bölgelerinde oldukça yaygın bir şekilde dağılım gösterir. BDNF'nin barsak motilitesi üzerindeki fizyolojik etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. BDNF'nin pro-bölgesi içindeki 66 pozisyonunda valin (Val)' den metionine (Met) bir aminoasit değişimi (rs6265) fonksiyonel bir tek nükleotid polimorfizmine (SNP) sebep olur. Bu çalışmamızda İBS tanısı ile BDNF polimorfizminin ve serum BDNF düzeylerinin ilişkisini inceledik.

Hastalar ve Metod:

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine Ocak 2019 - Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran ve Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı alan 60 hasta ve 40 sağlıklı birey gönüllülük esasına dayanılarak belirlendi. Hastaların serum örneklerinde BDNF düzeyleri insan BDNF monoklonal antikorları ile kaplanmış 96 kuyucuklu ELISA plakalarında,

ticari satın alınan “Human Free BDNF Quantikine ELISA” test kitiyle (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) üreticinin çalışma protokolüne uygun olarak kantitatif düzeyde analiz edilmiştir. Ayrıca BDNF genotiplendirmesi tam kan örneklerinden DNA ekstraksiyonu ve sonrasında PCR-RLFP analizi ile yapıldı. BDNF analizi ELISA testi ve BDNF genotiplendirilmesi Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD laboratuvarında çalışılmıştır.

Bulgular:

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Ortalama BDNF düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,019$). Serum BDNF düzeyleri hasta grubunda ortalama 781,888 pg/mL (128,48-1501,6), kontrol grubunda ise 988,715 pg/mL (66,1-1948,8) olarak saptandı. İBS alt grup analizi yapıldığında da İBS-İ alt grubunda ortalama BDNF düzeyinde anlamlı düşüş saptandı. Psikiyatrik hastalık öyküsü, psikiyatrik ilaç kullanımı, sigara kullanımı için ortalama BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında Val ve Met allel frekansı değerlendirildi. Hasta grubunda Met allel frekansı % 17 iken kontrol grubunda % 12,5 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun genotipleri ve allel frekansları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,499$). Hastaların BDNF düzeyleri ve genotipleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç:

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda temel olarak İBS’li hastalarda kontrol grubuna göre serum BDNF düzeyini daha düşük saptadık. Ancak hasta ve kontrol grubunda genotip açısından anlamlı fark görmedik. Ayrıca olguların genotipleri ile serum BDNF düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. Bu durum BDNF geninin dinamik fonksiyonel regülasyon göstermesi sonucu farklı doku ve patolojilerde çeşitli ekspresyon paternine sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle çalışmanın daha geniş hasta grubunda yapılması ve dolayısı ile Met allel sıklığının artırılması istatistiksel olarak daha doğru sonuçlar elde edilmesini

sağlayabilir. Çalışmamızın, bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: İrritabl barsak sendromu, BDNF, Val66Met, ishal, kabızlık



ABSTRACT

Introduction:

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disease characterized by abdominal discomfort, changes in the form and frequency of defecation. Although its etiology is not fully known, it is thought to be caused by many factors such as psychological factors, nutritional habits and changes in intestinal flora.

The brain-bowel axis can be defined as a bidirectional connecting system that uses autonomic neural, neuroimmune, and neuroendocrine pathways between the gastrointestinal tract (enteric nervous system) and the brain (central nervous system). Therefore, when bowel function is impaired, this may also be caused by modulator inputs from the central nervous system in the brain-bowel axis.

Neurotrophins are a quite important family of growth factors for the regulation of neuronal care, differentiation, and survival. Among these, dysregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is known to increase susceptibility to neurodegenerative diseases. BDNF is widely distributed in different regions of the intestinal tractus such as enteric nervous system neurons, intestinal mucosa epithelium, interstitial space. There are many studies investigating the physiological effects of BDNF on intestinal motility. An aminoacid exchange (rs6265) from valine (Val) to methionine (Met) at position 66 within the pro-region of BDNF causes a functional single nucleotide polymorphism (SNP). Within the scope of this project, the relationship between IBS and BDNF polymorphism and serum BDNF levels were examined.

Patients and Methods:

60 patients and 40 healthy individuals who were admitted to the Düzce University Research and Practice Hospital Internal Diseases and Gastroenterology outpatient clinics between January 2019 and September 2019 and diagnosed with IBS according to ROME 4 criteria were determined on a voluntary basis. In serum samples of patients, BDNF levels are in the 96-well ELISA plates coated with human BDNF monoclonal antibodies to the manufacturer's study protocol with the

commercially purchased “Human Free BDNF Quantikine ELISA” test kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA). It was appropriately analyzed at the quantitative level. In addition, BDNF genotyping was performed by DNA extraction from whole blood samples and subsequently by PCR-RFLP analysis. BDNF ELISA test and BDNF genotyping were studied in Karabuk University Faculty of Medicine Department of Medical Biology.

Results:

Mean serum BDNF levels were found as 781,888 pg / mL (128,48-1501,6) in the patient group and 988,715 pg / mL (66,1-1948,8) in the control group. Mean BDNF levels were significantly lower in the patient group ($p=0.019$) when compared to healthy controls. When the IBS subgroup analysis was performed, a significant decrease was found in the mean BDNF level in the IBS-I subgroup. There were no significant differences between the mean levels of BDNF for psychiatric history of disease, psychiatric drug use or smoking ($p>0.05$).

Val and Met allele frequencies were evaluated between the patient and control groups. There was no significant difference between the genotypes and allele frequencies of the patient and control groups ($p = 0.499$). Met allele frequency was found to be 17% in the patient group and 12,5% in the control group. There was no significant association between BDNF levels and genotypes of the patients ($p>0,05$).

Conclusion:

As a result of our study, we found that serum BDNF level was lower in patients with IBS compared to the control group. However, there was no significant difference in genotype in the patient and control groups. We also found that there was no significant association between BDNF gene polymorphism and serum BDNF levels. This may be due to the fact that the BDNF gene has dynamic functional regulation and has various expression patterns in different tissues and pathologies. Therefore, the study should be conducted in a wider group of patients and therefore increasing the frequency of Met alleles may provide statistically more accurate results. We hope that our study will shed light on the wider and controlled work to be done on this issue.

Key Words: Irritable bowel syndrome, BDNF, Val66Met, diarrhea, constipation



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1 İrritabl Barsak Sendromu	2
1.1.1 Tanım	2
1.1.2 Epidemiyoloji.....	3
1.1.3 Patofizyoloji.....	4
1.1.4 Risk faktörleri	20
1.1.5 Klinik bulgular.....	21
1.1.6 İBS alt tipleri	21
1.1.7 Tanı.....	22
1.1.8 Tedavi.....	25
1.2 Nörotrofinler	30
1.2.1 Sinir Büyüme Faktörü (NGF).....	31
1.2.2 Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF).....	32
1.2.3 Nörotropin-3 (NT-3)	35
1.2.4 Nörotropin-4/5 (NT-4/5).....	35
1.3 Val66Met Polimorfizmi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38

1.4	Çalışma Grubu.....	38
1.5	Örneklerin Toplanması Ve Saklanması.....	38
1.6	Örneklerin Değerlendirilmesi.....	38
1.6.1	BDNF çalışma metodu.....	38
1.6.2	BDNF genotiplendirme.....	39
1.7	İstatistiksel Analiz.....	41
4.	BULGULAR.....	42
1.8	Demografik Özellikler.....	42
1.9	BDNF Düzeyi.....	44
1.10	BDNF Val66Met Polimorfizmi	49
5.	TARTIŞMA.....	55
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	61
7.	KAYNAKLAR	62

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları.	2
Şekil 2. Fonksiyonel ve organik barsak hastalıkları ayırım ipuçları.	3
Şekil 3. İBS patogenezinde etkili faktörler.	4
Şekil 4. Barsak mikrobiyotasındaki değişimin sistemik etkileri.	8
Şekil 5. Yüksek FODMAP içeren besinler.	13
Şekil 6. Düşük FODMAP içeren besinler.	13
Şekil 7. İBS için risk faktörleri.	20
Şekil 8. İBS semptomları.	21
Şekil 9. İBS semptomları ile başvuran hastaya yaklaşım algoritması.	23
Şekil 10. İBS tanısında kullanılmış olan Manning Kriterleri.	24
Şekil 11. İBS tanısında kullanılmakta olan güncel ROMA IV kriterleri.	25
Şekil 12. BDNF izoformları ve hedeflediği moleküller.	33
Şekil 13. Hücre içi BDNF-TrkB ve TrkB-A2a reseptörlerinin sinyal yolağı.	34
Şekil 14. BDNF gen konumu, yapısı ve Val66Met tek nükleotid polimorfizmini gösteren şema.	37
Şekil 15. İnsan fBDNF Standart – Absorbans Eğrisi.	39
Şekil 16. BDNF gen bölgesine özgül primerler kullanılarak gerçekleştirilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR) sonucunda çoğaltılan yaklaşık 300 baz çifti ürünlerin % 2’lik agaroz jelde gösterilmesi.	49
Şekil 17. BDNF gen polimorfizm (Val66Met) analiz (RFLP) sonuçlarının % 2,5’lik agaroz jel üzerinde gösterilmesi.	50

TABLÖLAR

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.	42
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları.	42
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanımı.	43
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sigara içme özellikleri.	43
Tablo 5. Hastaların İBS alt grup dağılımları.	43
Tablo 6. Klinik semptomlar ve hasta oranları.	44
Tablo 7. İBS alt grupları ve kontrol gruplarının BDNF düzeyleri.	45
Tablo 8. İBS hastalarının semptom şiddetine göre ortalama BDNF düzeyleri.	46
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre BDNF düzeyleri.	47
Tablo 10. Hastaların kronik hastalıklarına göre BDNF düzeyleri.	47
Tablo 11. Tüm olguların psikiyatrik hastalık öyküsüne göre ortalama BDNF düzeyleri.	48
Tablo 12. Tüm olguların psikiyatrik ilaç kullanımına göre ortalama BDNF düzeyleri.	48
Tablo 13. Tüm olguların sigara kullanımına göre ortalama BDNF düzeyleri.	48
Tablo 14. Val66Met genotiplerinin dağılımı.	51
Tablo 15. Tüm olgular için genotip sıklığı ve allel frekansı.	51
Tablo 16. Cinsiyete göre genotip sıklığı ve allel frekansı.	52
Tablo 17. İBS alt gruplarına göre genotip sıklığı ve allel frekansı.	53
Tablo 18. Val66Met genotipine göre ortalama BDNF düzeyleri.	53
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun Val66Met genotipine göre ortalama BDNF düzeyleri.	54

KISALTMALAR

5-HT: Serotonin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AKT: Protein kinaz B

AR: Adrenerjik Reseptör

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

C4: 7 α -hidroksi-4- kolesten-3-one

CB: Kannabinoid Reseptör

CBT: Bilişsel-Davranışçı Terapiler

CCK: Kolesistokinin

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

COMT: Katekol-O-metiltransferaz

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

DC: Dendritik Hücre

EC: Enterokromafin Hücre

ENS: Enterik Sinir Sistemi

ERK: Hücre dışı sinyal regüle edilmiş kinaz

FAAH: Yağ Asidi Amid Hidrolaz enzimi

fBDNF: serbest beyin kaynaklı nörotrofik faktör

FD: Fonksiyonel Dispepsi

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

FODMAP: Oligosakaritler, monosakaritler, disakaritler ve polioller

HPA: Hipotalamik-Pitiüter-Adrenal eksen

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IP3: İnositol trisfosfat

İBS-İ: İshal ile İrritabl Barsak Sendromu

İBS-K: Kabızlık ile İrritabl Barsak Sendromu

İBS-M: Karışık dışkı düzeninde İrritabl Barsak Sendromu

İBS: İrritabl Barsak Sendromu

M: Mikro kat hücreleri

mBDNF: Olgun beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Met: Metionin

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü

OSS: Otonomik Sinir Sistemi

P75NTR: P75 nörotrofin reseptörü

PI3K: Fosfatidilinositol 3-kinaz

PI-İBS: Postenfeksiyöz İrritabl Barsak Sendromu

PLCγ: Fosfolipaz C-gama

SAM: Safra Asidi Malabsorbsiyonu

SB: Sıkı Bağlantı

SCN5A: Sodyum Bağımlı İyon Kanalı

SeHCAT: 23-seleno-25-homotaurokolik asit

SERT: Serotonin Geri Alım Taşıyıcısı

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

SP: Substance P

SSRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

TCA: Trisiklik Antidepresanlar

Th: T yardımcı hücreleri

TGF- β : Tümör Büyüme Faktörü Beta

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

TPH: Triptofan Hidroksilaz

Val: Valin

YK: Yapışma Kavşakları

ZO: Zonula Okludens

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS); karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, dışkılamanın formundaki ve sıklığındaki değişiklikler ile karakterize fonksiyonel bir barsak hastalığıdır.

Ülkemizdeki prevelansı % 10-13 arasında olup (1), etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte psikolojik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve barsak florasındaki değişiklikler gibi birçok faktörün sebep olduğu düşünülmektedir.

Beyin-barsak aksı gastrointestinal yol (enterik sinir sistemi) ve beyin (merkezi sinir sistemi) arasında otonomik nöral, nöroimmün ve nöroendokrin yolları kullanan çift yönlü bir bağlantı sistemi olarak tanımlanabilir. Bu sebeple barsak fonksiyonları bozulduğunda bu bozukluğun sebebi beyin-barsak aksındaki merkezi sinir sisteminden gelen modulator girdilerinden de kaynaklanabilir.

Nörotrofinler nöronal bakım, farklılaşma ve sağkalımın düzenlenmesi için oldukça önemli bir büyüme faktörleri ailesidir. Bunlar arasında brain-derived nörotrofik faktörün (BDNF) disregülasyonunun nörodejeneratif hastalıklara karşı yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. BDNF, enterik sinir sistemi nöronları, intestinal mukoza epiteli, interstisyel aralık gibi intestinal traktusun farklı bölgelerinde oldukça yaygın bir şekilde dağılım gösterir. BDNF'nin barsak motilitesi üzerindeki fizyolojik etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. BDNF'nin pro-bölgesi içindeki 66 pozisyonunda valin (Val)' den metionine (Met) bir aminoasit değişimi (rs6265) fonksiyonel bir tek nükleotid polimorfizmine (SNP) sebep olur. Bu polimorfizm proBDNF'nin hücre içi paketlenmesini ve aksonal iletimini ayrıca sinapslardaki aktivite bağımlı BDNF sekresyonunu etkiler. Fakat İBS ile bu polimorfizmin ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır.

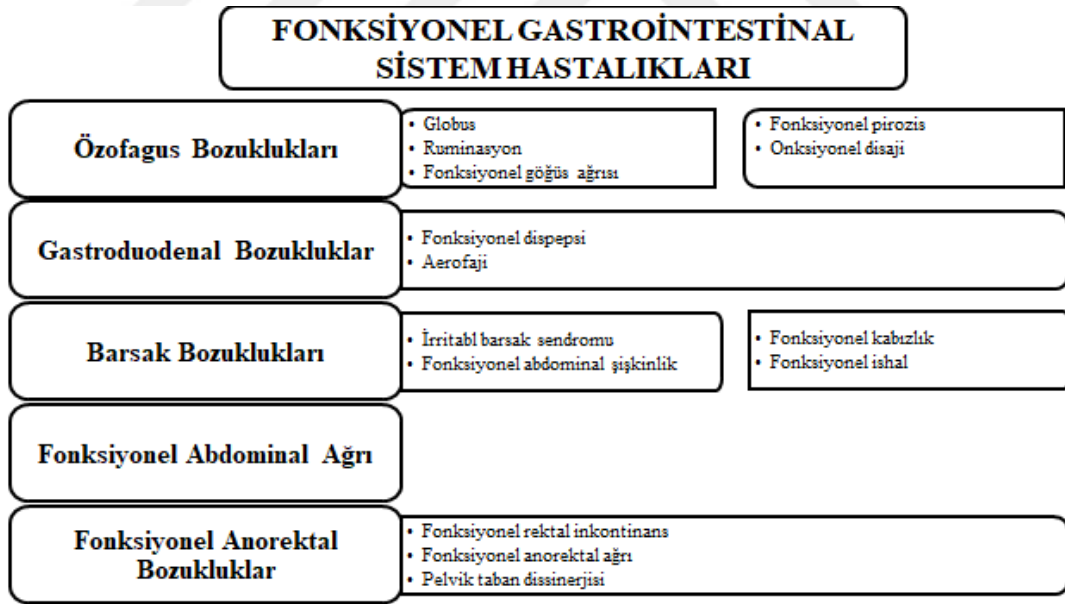
Bu proje kapsamında İBS tanısı sonrasında BDNF polimorfizminin ve serum BDNF düzeylerinin tespit edilmesinin biyomonitör belirteç olarak kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

1.1 İrritabl Barsak Sendromu

1.1.1 Tanım

İrritabl barsak sendromu (İBS); herhangi bir organik nedene dayanmaksızın karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, dışkılamanın formundaki ve sıklığındaki değişiklikler ile karakterize fonksiyonel bir barsak hastalığıdır(2) (Şekil 1, Şekil 2). Çoğu hasta, sahip oldukları baskın dışkı düzenine göre, ishal ile İBS (İBS-İ), kabızlık ile İBS (İBS-K) ve karışık dışkı düzeninde İBS (İBS-M) olarak bilinen hem ishal hem de kabızlığa sahip olanlar olarak sınıflandırılabilir(3). İBS sıklıkla diğer somatik ko-morbiditelerle (örneğin ağrı sendromları, hiperaktif mesane ve migren) ve psikiyatrik durumlarla (depresyon ve anksiyete dâhil) ilişkilidir(4). Tanı semptom kriterlerine dayanmaktadır ve mevcut standart Mayıs 2016'da yayınlanan Roma IV kriterleridir(4).



Şekil 1. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları.

FONKSİYONEL	Uzun süredir (≥2 yıl)
	Alarm semptomlarının olmaması
	İritabl Barsak Sendromu
	Fibromiyalji gibi durumlarla ilgili aile öyküsü
ORGANİK	>50 yaş
	Üç aydan kısa semptom süresi
	Gece semptomları varlığı
	Rektal kanama
	Anemi
	Malabsorbsiyon
	Kilo kaybı
	Antibiyotik kullanımı
	İlaç kullanımı (NSAİİ)
	Ateş
	Kronik ciddi ishal
	Endemik enfeksiyon alanına seyahat
	Laktoz intoleransı, Gluten enteropatisi
	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Şekil 2. Fonksiyonel ve organik barsak hastalıkları ayırım ipuçları.

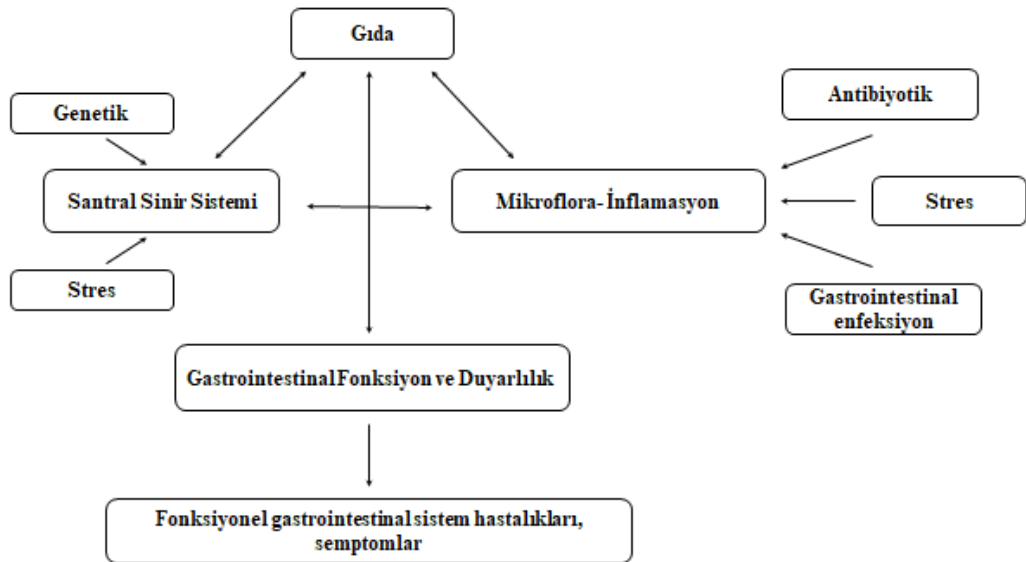
1.1.2 Epidemiyoloji

İBS en yaygın olarak bilinen gastrointestinal bozukluklardan biridir(4). Tüm dünyada prevalansı % 10-15'tir(5). Ancak İBS prevalansı coğrafi bölgeler ve popülasyonlar arasında değişmektedir. Kullanılan tanı kriterleri de İBS prevalansı üzerinde etkili olmaktadır(4). Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalar İBS'nin popülasyonun % 10-20'sinde bulunduğunu göstermiştir(4). ABD'de İBS'nin prevalansı % 7 ile % 16 olarak bildirilmiştir(6). 41 ülke, 83 çalışma ve 288.103 konuyu içeren bir araştırmada, ülkeler arasındaki ortalama yaygınlığın, Fransa ve İran'da % 1,1'den Meksika'da % 35,5'e kadar değiştiği tespit edilmiştir(7). Tanısal kriterlere göre prevalans oranları: Roma I, % 6,7; Roma II, % 7,8; Roma III, % 9,1; Manning, % 8,3; nonspesfik kriterlere göre % 12,8 olarak görülmüştür(4). Bu oran

kadınlarda erkeklere göre (% 10,2 ve % 8,8) daha yüksek olup, yaş ortalaması 40,0 (31,2-51,0) olarak belirtilmiştir(4). Asya’da yapılan ilk çalışmalarda İBS prevalansı < % 5 iken, 2013 yılı sonrasında yapılan çalışmalarda % 6,8-33,3 arasında değişmektedir(8–13). Asya genelinde, batı ülkelerinde yapılan çalışmaların aksine İBS genç popülasyonda daha yaygın olarak gözlenmiş ve hastalığın kadın ve erkekte teşhis edilme oranı eşit olarak bulunmuştur(4). İBS alt tipleri arasında ayrım yapan az sayıda çalışmada, İBS’nin ~% 10'luk prevalansa sahip olduğu ülkelerde, İBS-K ve İBS-İ’nin her birinin etkilenen popülasyonun üçte birini oluşturduğu raporlanmıştır(2).

1.1.3 Patofizyoloji

İBS patogenezinde barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma, viseral aşırı duyarlılık, barsak mukozal immün aktivasyonu, diyet intoleransı, artan barsak geçirgenliği, beyin-barsak aksının bozulması ve psikososyal rahatsızlıklar dâhil olmak üzere birçok faktör mevcuttur(4) (Şekil 3). Bu altta yatan aksaklıklar rahatsızlık belirtilerine, barsak hareketliliğine ve barsak alışkanlıklarında değişikliğe yol açar(5). Genetik faktörler de İBS gelişiminde rol oynayabilir(14).



Şekil 3. İBS patogenezinde etkili faktörler.

1.1.3.1 Artan barsak geçirgenliği

Barsak epiteli vücudun en büyük mukozal yüzeyi olup kripta ve villuslar şeklinde devam eden tek bir hücre tabakası ile yaklaşık 400m² lik alanı oluşturur. Barsak epiteli kriptaların tabanında bulunan pluripotent intestinal epitelial kök kücreler tarafından yaklaşık beş günde bir yenilenir. Barsak epiteli milyarlarca bakteri ile sürekli temas halinde olan bir yüzeydir.

Barsak mukozası iki karşıt işlevi aynı anda gerine getirir. Birincisi, kronik inflamasyona neden olmadan barsak sembiyotörleri ile bir arada yaşama izin vermek ve ikincisi de patojenlere karşı ölçülü bir inflamatuvar ve savunma yanıtı sağlamaktır. Bu nedenle dışta "fiziksel" bariyer ve içte bir "fonksiyonel" immünolojik bariyerden oluşur. Fiziksel barsak bariyeri, ince barsakta düzenlenmiş tek bir polarize epitel hücre katmanından ve kriptalardan ve kolondaki kriptlerden oluşur. Fonksiyonel bariyer ise çoklu kimyasal ve hücreyel süreçlerden oluşmaktadır. Lümende bulunan mukus, antimikrobiyal peptitler ve IgA salgısı epitel hücrelerini korur ve bakteriyel yapışmayı ve lamina propriaya antijen alımını engeller. "Barsak bariyeri" ve "barsak geçirgenliği" terimleri aynı anatomik yapının iki farklı yönünü tanımlar.

Barsak geçirgenliğine aracılık eden transselüler ve paraselüler yol olmak üzere iki ana yol vardır. Transselüler yol, yüksek moleküler ağırlıklı antijenlerin (> 600 Da) endositoz yoluyla taşınmasına aracılık eder. Mikrobiyal antijenler veya diyet proteinleri Peyer plaklarının veya izole edilmiş lenfoid foliküllerinin veya goblet hücrelerinin epitelinde bulunan mikro kat (M) hücreleri adı verilen özel enterositler aracılığı ile de epitel bariyerini geçebilir. Paraselüler yol, küçük moleküller, iyonlar ve epitel hücreleri arasında çözünen maddelerin taşınmasında rol oynar.

Parasellüler boşluk sıkı bağlantılar (SB) aracılığı ile su iyonlarının, kavşak kompleksi içindeki claudin ve diğer proteinlerin bileşimi yolu ile de küçük moleküllerin akışını düzenler. SB yapısı ve stabilitesi, sitokinler ve büyüme faktörleri, hücreyel stres, patojenler, probiyotikler ve diyet peptidleri gibi bir birçok faktör tarafından düzenlenebilir. Sıkı kavşaklar altında, hücre-hücre haberleşmesinde rol oynayan ve epitel stabilitesini destekleyen yapışma kavşakları (YK) bulunur. SB kompleksleri, hücre içi proteinler, oklüdin ve claudin ailesinin farklı üyelerinden oluşur. Claudinler, su ve elektrolit kaybını kolaylaştıran sızdırmazlık molekülleri ve

gözeneklerinden oluşan sıkı bağlantı proteinleri ailesidir. Zonula okludens proteinleri (ZO-1, ZO-2 ve ZO-3), hücre iskeletini transmembran sıkı birleşme proteinlerine bağlayan hücre içi sıkı birleşme proteinleridir. Okludin ve bağlantı adezyon molekülünün düzenleyici bir rolü olmasına rağmen, claudinler esas olarak barsak bariyer fonksiyonundan sorumlu transmembran proteinleridir(15).

Barsak geçirgenliğindeki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler, anormal gen ve okludin, claudin ve zonula okludens-1 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunda azalma ile ilişkilidir(2).

İBS de artan barsak geçirgenliği, düşük dereceli immün infiltrasyona neden olan öncü bir olay olarak kabul edilir(15). Artan epitelyal geçirgenlik temel olarak İBS-İ'de tanımlanmıştır(2). Bu veriler, İBS-İ hastalarının barsak biyopsilerinde epitel hücreleri ile hücre iskeleti arasında genişlemiş boşluklar tespit eden elektron mikroskopisi ile sağlanmıştır(2). Ancak bazı çalışmalar İBS-K ve İBS-M'nin de epitelyal geçirgenlik artışı içerebildiğini göstermiştir(15,16). Artmış epitelyal geçirgenlik ve İBS ile ilişkili faktörler inek sütü allerjisi, daha önce geçirilmiş spesifik olmayan enfeksiyonlar, atopik hastalıklar (örneğin, rinokonjonktivit, rinit veya egzama), stres ve yağ içeren beslenme alışkanlıklarını içerir(14). Yapılan iki çalışmada stresin insanlarda barsak geçirgenliğinin artmasında rolü olduğu gösterilmiştir(15,16). İlk olarak, stres hormonu kolonik mukozal biyopsi örneklerinin serozal tarafına uygulandığında, mast hücrelerinin aracılığı ile bayır turpu peroksidazının transselüler alımı artmıştır(17). İkinci olarak, katılımcıların elleri soğuk suya sokulmuş ve oluşturulan stresin, sağlıklı kadınlarda jejunal geçirgenliği artırdığı ancak erkeklerde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir(18). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise, emülsifiye edilmiş yağların barsak geçirgenliğini arttırdığını, endotoksemi ve iltihaplanmaya neden olduğunu göstermiştir(19). Artan mukozal geçirgenlik ve İBS arasındaki bağlantı, artan geçirgenliğin mukozal inflamasyonu arttırdığı ve lokal refleks mekanizmalarını aktive ederek, salgılarda ve viseral algılarda artışa yol açan duyuşal yolları harekete geçirdiğinin gözlemlenmesiyle desteklenmiştir(14).

1.1.3.2 Postenfeksiyöz İBS (PI-İBS)

Akut bakteriyel, protozoal veya viral gastroenteritlerden sonra, İBS tipi semptomlar hastaların % 10 ila 20' sinde devam eder(6). PI-İBS'nin patofizyolojisi, enfeksiyöz olmayan nedenlerden kaynaklanan İBS'den farklılık göstermektedir. Akut enterik enfeksiyondan sonra İBS'ye duyarlılık, bir Th-2 immün hücre yanıtının devreye girmesinden kaynaklanmaktadır(20).

Patojen türleri ve enfeksiyonun ciddiyeti, bağışıklık reaksiyonları ve PI-İBS'nin gelişimi ve ciddiyeti üzerinde farklı etkiye sahiptir. Toksin üreten organizmalarda daha ciddi hastalıklar görülmektedir. Örneğin, Norovirüs enfeksiyonu sadece akut villus kaybına ve lenfositik infiltrasyona yol açarak daha az şiddetli İBS'ye neden olur iken, Salmonella ve Shigella kolonik ülserasyona neden olarak daha şiddetli İBS formlarıyla ilişkili bakteri enteritine sebep olabilir(21).

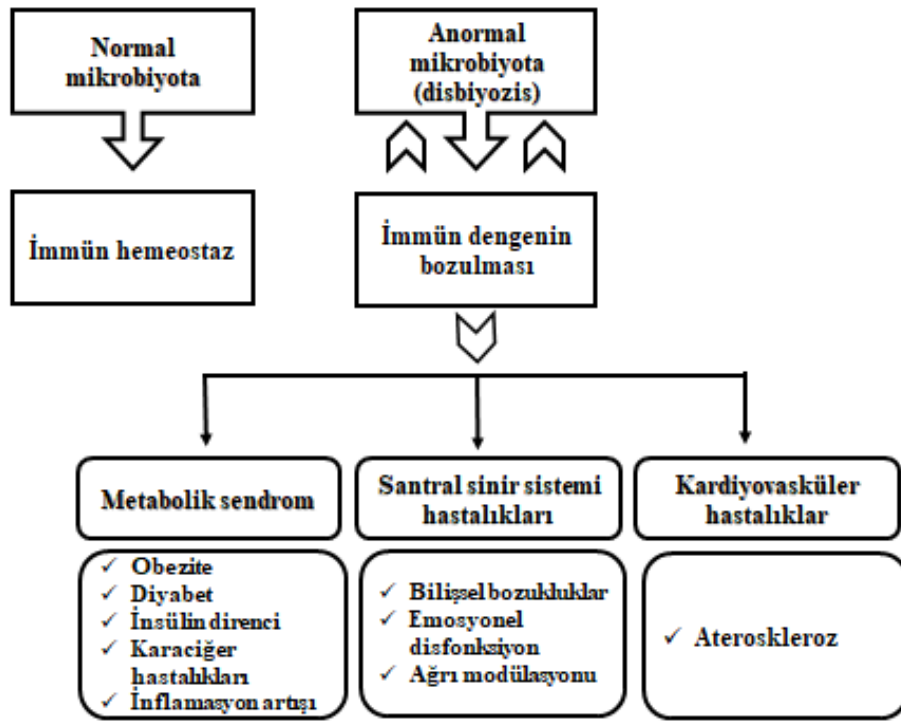
1.1.3.3 Mikrobiyota

İnsan gastrointestinal kanalı bakteri, virüs, mantar vb. mikroorganizmaları içeren mikrobiyom olarak adlandırılan bir topluluğu içerir. Bu mikrobiyal topluluk insan barsağı içerisinde simbiyotik bir yaşam sürer. Mide ve ince barsakta asidik ortam, safra ve pankreas enzimlerinin varlığı ve peristaltizm nedeni ile bu bölgelerde daha az organizma yaşar. Bu nedenle mikrobiyotanın çoğunluğu kolonda bulunmaktadır. Firmicutes ve Bacteroidetes'in insan mikrobiyomunun yaklaşık % 92'sini oluşturduğu gösterilmiştir(22). Barsak mikrobiyotası 1000 ila 1.500 bakteri türü içermekte ve barsak mikrobiyomu çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile bireysel olarak farklılık göstermektedir(22).

Barsak mikrobiyal popülasyonları arasındaki koordineli etkileşimler barsak homeostazının korunmasına katkıda bulunur ve bağışıklık sürecinde önemli bir rol oynar(22). Mikrobiyota ve konak arasında karşılıklı yarar sağlama prensibine dayanan bir simbiyotik ilişki bulunur. Konak mikrobiyom için yaşam alanı oluşturup besin sağlarken; mikrobiyota vitaminler, kısa zincirli yağ asitleri ve faydalı besinler temin ederek metabolik sistemin ve barsak bağışıklık sisteminin gelişimine katkı sağlar. Sağlıklı bir mikrobiyomun en önemli fonksiyonlarından biri, bariyer etkisiyle patojenlerin kolonileşmesini önlemektir(23). Barsak bakterileri ayrıca intestinal epitelyal hücreler ile doğrudan etkileşimi olması nedeni ile mukozal immün sistemin

bir parçasıdır(23). Çeşitli bakterilere erken maruziyet bağışıklık sisteminde duyarlanmayı sağlayarak patojene maruziyet durumunda uygun immün yanıtın verilmesini sağlar(23).

Dengeli barsak mikrobiyotası değiştiğinde sistemik hastalıklara ve barsak hastalıklarına neden olur (Şekil 4). Barsak mikrobiyotasındaki bozukluklar (disbiyozis), barsak enterik patojenlerinin yapışabilirliğinin artmasına, bozulmuş kolonik fermantasyona veya bakteri ekosisteminin değişmesine sebep olarak İBS'ye yol açabilir(4). İBS-İ'li kişilerde düşük Clostridium thermosuccinogenes phylotype ekspresyonu ile karakterize disbiyozis bulunurken, İBS-K olanlarda laktat üreten ve kullanan, daha yüksek sülfid ve hidrojen üretimine neden olan bakterilerde artış vardır(23).



Şekil 4. Barsak mikrobiyotasındaki değişimin sistemik etkileri.

1.1.3.4 Safra asidi

Safra asitleri karaciğerde üretilir, duodenuma salınır ve apikal ileal safra asidi taşıyıcısı ile terminal ileumdan geri emildikten sonra enterohepatik resirkülasyona uğrar. Burada safra asitlerinin % 95'inden fazlası geri emilirken, geri kalanı kolona

geçer. Safra asidi malabsorbsiyonu (SAM), distal ince barsakta safra asidi emilim bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve böylece safra asidi kolona ulaşır(24). Kolonda safra asitleri hem dehidroksilasyona hem de dekonjugasyona uğrar. Kolona ulaşan aşırı miktarda safra asidi, hareket kabiliyeti ve salgılanma üzerindeki etkisiyle sulu dışkıya ve düzensiz barsak hareketlerine yol açar(25).

SAM tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş altın standart bir yöntem olmamasına rağmen, 23-seleno-25-homotaurokolik asit (SeHCAT) testi Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır(24). Açlık spesifik serum 7 α -hidroksi-4- kolesten-3-one (serum C4) düzeyi, açlık serum fibroblast büyüme faktörü (FGF)-19 düzeyi ve enzimatik veya kromatografik olarak ölçülen 48 saatlik toplam dışkıda safra asidi atılımı taramada kullanılabilen yeni testlerdir(26).

Genel olarak kabul edilen üç tip SAM mevcuttur. Tip 1 SAM ileal hastalık veya 100 cm üzerindeki ince barsak rezeksiyonu; Tip 2 SAM, İBS-İ veya fonksiyonel diyare ile ilişkili morfolojik anormallikler olmayan diyare ve Tip 3 SAM, ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma, çölyak hastalığı veya kronik pankreatit gibi emilimini etkileyen diğer gastrointestinal sistem bozukluklarından kaynaklanmaktadır(26). Bazı çalışmalar, kronik ishal veya İBS-İ hastalarının % 50'sinde SAM'ı göstermiştir(27,28). İBS-İ, İBS-K ve sağlıklı kontrollerin alfa-hidroksi-4-kolesten-3-on (C4) konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, İBS-İ hastalarında C4 konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve dışkı safra asidi düzeyi ile benzerlik gösterdiği görülmüştür(29). İBS-İ hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, FGF-19, C4 ve fekal safra asidi düzeyleri ölçülmüş ve bu markerler ile kolonik geçiş, kolonik ve barsak geçirgenliği ve kolonik duyu ve ton arasındaki ilişki değerlendirilmiştir(30). Bu hastaların üçte birinde yüksek fekal safra asit konsantrasyonları tespit edilmiş ve bu bireylerde barsak geçişinde ve barsak geçirgenliğinde belirgin bir artış izlenmiştir(30). Hastaların yaklaşık % 25'inde C4 düzeyleri yükselmiş ve bu bireylerde fekal safra asitlerinde ve kolon geçirgenliğinde önemli bir artış bulunmuştur(30).

1.1.3.5 İmmün yanıt

İBS'de mukozal immünoisit sayıları her zaman artmamakla birlikte, İBS'li hastaların yaklaşık yarısında immün hücrelerin aktivasyon durumunun arttığına dair kanıtlar

vardır(31). Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, mast hücrelerini İBS'de düşük dereceli immün aktivasyonunu indükleyen ve sürdüren anahtar bileşen olarak göstermektedir(31). İBS hastalarının kolonik biyopsilerinde mast hücrelerinin degranülasyonunun kontrol numunelerinden daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir(32). Bu durum ise mast hücrelerinin aktivasyonunun İBS patojenine katkıda bulunduğu sonucunu destekler niteliktedir. Mast hücrelerinin ve aktive edilmiş T lenfositlerin, çalışılan bir hasta alt grubunda yükseldiği ve kolonik sinirlere yakın mast hücresi degranülasyonunun histamin ve triptazın salınımını arttırdığı, bu durumun karın ağrısının ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir(33).

1.1.3.6 Beyin-barsak aksı

Beyin barsak aksının iki yönlü iletişim ağı, merkezi sinir sistemi (MSS), otonom sinir sistemi (OSS-sempatik/parasempatik), enterik sinir sistemi (ENS), hipotalamik-pitiüter-adrenal eksen (HPA eksen), nöroimmün sistemler ve daha fazlasını içeren bir dizi temel unsuru içerir(34,35). Normal şartlar altında, barsak ve merkezi sinir sistemi arasındaki iletişim otonomiktir ve bireyin kontrolü dışındadır. OSS, barsak lümeninden kaynaklanan farklı sinyalleri enterik, spinal ve vagal yollardan MSS'ye iletir(34,36). %80'i afferent olan binlerce sinir ucunun sonlanması ile oluşan vagus siniri, mikrobiyota ve beyin arasındaki ana iletişim yolunu oluşturmaktadır ve splanknik sinirlerin fonksiyonel karşılığıdır(34). Aynı yollar, efferent sinyalleri MSS'den barsak duvarına iletir(34).

HPA eksen, nöroendokrin sistemde strese verilen reaksiyonları kontrol eder ve sindirim ve bağışıklık sistemi dâhil olmak üzere birçok vücut işlevini düzenler(36). Beynin önemli bir bölgesi olan, ağırlıklı olarak hafıza ve duygusal tepkilerle ilgili olan limbik sistemin bir parçasıdır. OSS'nin, hareketlilik, salgılama, kan akımı ve barsakla ilişkili bağışıklık fonksiyonu gibi çeşitli barsak fonksiyonlarının düzenlenmesindeki rolü, psikolojik ve fiziksel stresörlere cevap olarak tanımlanmıştır(37). Çevresel stres, artmış sistemik proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanmasıyla hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgılanmasını sağlayan sistemi aktive eder(36) ve adrenal bezden kortikosteroid salınımını sağlar(34,36). Kortizol, beyin de dâhil olmak üzere birçok organa etki eden ana stres hormonudur. Böylece,

hem sinir hem de hormonal iletişim hatları, beynin bağışıklık hücreleri, epitel hücreleri, enterik nöronlar, düz kas hücreleri, Cajal ve enterokromafin hücrelerinin (EC) interstisyel hücreleri gibi barsaktaki fonksiyonel hücrelerin faaliyetlerini etkilemek için birleşir(36). Öte yandan aynı hücreler barsak mikrobiyotasının da etkisi altındadır.

Yakın zamanda, beyin barsak eksenini iki yönlü iletişimde kilit rolleri yerine getiren barsak mikrobiyotasını içerecek şekilde genişletildi ve böylece mikrobiyota barsak eksenini olarak da adlandırılmaya başlandı(38). Beyin ve mikrobiyota arasındaki nöronal ve hormonal iletişim, barsak hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir.

Mikrobiyota ve MSS'ye gelen ve giden sinyaller, enterokromafin hücreleri gibi sinyal ileten hücrelere ve 5-HT, somatostatin, kolesistokinin ve kortikotropin salınım hormonu gibi maddeler salgılayan dendritik hücrelere (DC) bağlıdır(34). Enterokromafin hücreleri, insan barsağındaki çeşitli mikroorganizmalara ve mikrobiyal ürünlere maruz kalan lümen sensörleri olarak işlev görür(34). Bakteriler ayrıca nörotransmitter reseptörlerine sahiptir ve bu reseptörlerin aktivasyonu, mikrobiyotanın fonksiyonunu ve bileşimini etkileyebilir(34).

Serotonin, çoğunlukla beyindeki işlevleri ile bilinen bir nörotransmitterdir; fakat vücuttaki serotoninin yaklaşık % 95'i barsak içinde, özellikle mukozanın enterokromafin hücrelerinde ve ENS nöronlarının sinir terminallerinde bulunur(35). Mikrobiyota, serotonin regülasyonunda kritik bir rol oynar ve esas olarak konakçı enterokromafin hücrelerinden sentezi artırarak kolon ve kan serotonin seviyelerini artırır(39). Serotonin, peristalsizm, sekresyon, vazodilatasyon ve ağrı veya bulantı algısı dâhil olmak üzere birçok gastrointestinal fonksiyondan sorumludur(40). Bu nedenle, serotonin sinyallerinin, HPA ekseninde kilit bir rolü olduğu açıktır, bunun disfonksiyonu hem gastrointestinal sistem hem de duygudurum bozukluklarında mevcut olan patolojik semptomları ve bu hastalıkların yüksek komorbiditesini açıklayabilir(35).

1.1.3.7 Diyet

Yiyecekler İBS'de kilit bir rol oynar. İBS'li hastalarının % 60'ından fazlası, yemeklerden sonra semptomların başladığını veya kötüleştiğini, bu hastaların % 28'i 15 dakika içinde ve % 93'ü de 3 saat içinde rapor eder(41). İBS hastalarının % 84'ü en az bir gıda maddesi ile ilgili semptomları bildirmiştir. Ek olarak, bildirilen gıda intoleransı, yüksek semptom şiddeti ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir(41). İBS hastalarında semptomları şiddetlendiren yüksek oranda çözünmez bitki türlerinden daha önce bahsedilmiş olmasına rağmen son yıllarda İBS'de diyetin rolüne ilgi yeniden ortaya çıkmıştır(3). Sert çekirdekli meyvelerde, baklagillerde, laktoz içeren gıdalarda ve yapay tatlandırıcılarda bulunan fermente edilebilir oligosakaritler, monosakaritler, disakaritler ve polioller (FODMAP), fermentasyon ve ozmotik etkilerinden dolayı İBS semptomlarına neden olabilir ve alevlendirebilir(2,3). FODMAP'lar, zayıf emilen ve barsak bakterileri tarafından hızlı bir şekilde fermente olan ozmotik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratlardır(42) (Şekil 5, Şekil 6). Ozmotik aktivite ve fermentasyondan kaynaklanan gaz üretimi nedeniyle artan intralüminal su hacmi, hassas bireylerde barsak lüminal distansiyonuna ve gastrointestinal semptomlara neden olur(42). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları da benzer şekilde fruktoz gibi FODMAP'ların sağlıklı gönüllülere uygulandığında, artan barsak suyu içeriği nedeniyle barsak rahatsızlıklarının ortaya çıkmasına sebep olduğu göstermiştir(43). Ayrıca, FODMAP'ların barsak mikrobiyotası, barsak bariyeri, bağışıklık tepkisi ve derin duyu üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri ile semptom oluşumunda rol oynadığı görülmektedir(42). Düşük FODMAP diyeti, oligosakaritler (inülin tipi fruktanlar, galaktooligosakaritler), disakaritler (laktoz), monosakaritler (glukoz, fruktoz, galaktoz) ve polioller dâhil olmak üzere kısa zincirli fermente edilebilir karbonhidratların kısıtlanmasını içerir(44). Düşük FODMAP diyetlerinin ana etki mekanizması, osmotik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratların ince barsak emiliminde azalmasına neden olarak, barsak su içeriği ve kolon fermentasyonunun ve gaz üretiminin de birlikte azalmasıdır(42). Son çalışmalar, düşük FODMAP diyetlerinin bazal ile karşılaştırıldığında, proinflatuar interlökinlerin (IL) IL-6 ve IL-8'in serum seviyelerini, fekal bakteri, fekal total kısa-zincir yağ asitleri ve n-bütirik asit

seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir(45–48). Bazı İBS hastalarında laktoz intoleransı da gösterilmiştir(42).

YÜKSEK FODMAP İÇEREN BESİNLER				
FRUKTANLAR	GALAKTO-OLİGOSAKKARİTLER	LAKTOZ (DİSAKKARİTLER)	FRUKTOZ (MONOSAKKARİTLER)	POLYOLLER (ŞEKER ALKOLLERİ)
• SEBZELER • Enginar • Kuşkonmaz • Kırmızı pancar • Soğan • Sanımsak • Pırasa • Brüksel lahanası • Bamya • Bezelye • TAHİLLAR • Buğday • Çavdar • İnülin • Arpa	• BAKLAGİLLER • Barbunya • Kuru fasulye • Mercimek • Nohut • Soya fasulyesi • YAĞLI TOHUMLAR • Kaju • Antep fıstığı	• SÜT ÜRÜNLERİ • Süt (inek, keçi, koyun) • Muhallebi • Sütlü tatlılar • Dondurma • Margarin • Yoğurt • Taze peynirler	• MEYVELER • İncir • Elma • Mango • Armut • Karpuz • Bal • Yüksek fruktozlu mısır şurubu • Mısır şurubu şekerleri	• MEYVELER VE SEBZELER • Kiraz • Kayısı • Elma • Nektarin • Armut • Erik • Böğürtlen • Avokado • Mantar • Rezene • Karnabahar • Balkabağı • Yeşil biber • TATLANDIRICILAR • Sorbitol • Mannitol • Ksilitol • Maltitol • İzomalt

Şekil 5. Yüksek FODMAP içeren besinler.

DÜŞÜK FODMAP İÇEREN BESİNLER				
FRUKTANLAR	GALAKTO-OLİGOSAKKARİTLER	LAKTOZ (DİSAKKARİTLER)	FRUKTOZ (MONOSAKKARİTLER)	POLYOLLER (ŞEKER ALKOLLERİ)
• SEBZELER • Domates • Taze fasulye • Kırmızı biber • Kereviz • Havuç • Mısır • Ispanak • Patates • Patlıcan • Salatalık • Kabak • Marul • TAHİLLAR • Pirinç • Mısır ekmeği • Glutensiz ekmek ve tahıl ürünleri	• BAKLAGİLLER • Tofu	• SÜT ÜRÜNLERİ • Laktozsuz süt • Laktozsuz yoğurt • Pirinç sütü • Laktozsuz kefir • Tereyağı • Olgunlaşmış peynirler	• MEYVELER • Olgun muz • Yabanmersini • Üzüm • Limon • Çilek • Frambuaz • Kivi • Greyfurt • Mandalina • Kavun • Akçaağaç şurubu • Sofra şeker	• MEYVELER • Muz • Yabanmersini • Üzüm • Limon • Çilek • Frambuaz • Kivi • Greyfurt • Mandalina • Kavun • TATLANDIRICILAR • Sofra şeker • Glukoz

Şekil 6. Düşük FODMAP içeren besinler.

Çölyak hastalığının genetik, serolojik veya mukozal belirteçleri bulunmayan İBS hastalarının bir kısmının, gluten diyetlerinden çıkarıldıktan sonra semptomlarında düzelme olduğu görülmektedir(3). MRG çalışmaları, sağlıklı bireylerde glutensiz

veya gluten içeren diyetin ince barsak su içeriği üzerindeki etkisinde çok az fark olduğunu göstermiştir(43). Başka bir randomize çalışmada, glutensiz diyet veya gluten içeren bir diyet verilen ishal semptomları olan İBS'li 45 hastada, laktuloz ve mannitol atılımı ile ölçülen ince barsak mukozal geçirgenliğinin gluten içeren diyet alanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür(49).

1.1.3.8 Genetik

Yapılan ilk çalışmalar, İBS'nin ailesellik gösterdiğini, genlerin veya paylaşılan çevresel risklerin İBS'nin gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir(50). Aileler ve İBS'in ikiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlerde olduğundan daha yüksek oranda benzerlik göstermiştir, bu da genetik faktörlerin İBS'de rol oynayabileceğini göstermektedir(3). Whorwell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, İBS hastalarının % 33'ünün, kontrol grubunun ise yalnızca % 2'sinin İBS'li bir aile üyesine sahip olduğu bulunmuştur(51). Kalantar ve ark(52) ve Saito ve ark(53) tarafından yapılan çalışmalar, İBS hastalarının ve kontrollerinin akrabalarının incelendiği diğer örneklerdir ve İBS hastalarının akrabalarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek oranda İBS olduğu saptanmıştır.

İBS patogenezinde yer alan polimorfizmler; serotonerjik, adrenerjik ve opioiderjik sistemleri ve immünomodülatör ve / veya nöromodülatör özellikleri olan proteinleri kodlayan genleri içerir(54).

Nöral-immün-endokrin ağ mekanizması, özellikle serotonin (5-HT), substance P (SP), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi çeşitli nöroendokrin mediatörlerinin İBS-I'deki rolüyle ilgili olarak dikkat çekmektedir(55).

1.1.3.9 Voltaj bağımlı sodyum kanalı (SCN5A)

İBS hastalarının % 2'sinde sodyum kanalı geninde (SCN5A) spesifik bir mutasyon tanımlanmıştır(3,6). Mevcut gende mutasyonun daha önce de karın ağrısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(3). En az orta derecede şiddetli karın ağrısı şikayeti olan İBS'li 49 hastayı değerlendiren bir pilot çalışmada SCN5A'da 1500 sağlıklı kontrollün DNA'sında gözlenmeyen bir mutasyon gösterilmiştir(56). Bu mutasyonun kanalın fonksiyon kaybına neden olduğu görülmüştür(56). SCN5A mutasyonu olan

hastaların büyük bir kısmının İBS-K olduğu görüldü(3). Anti-aritmik ilaç olan meksiletinin, İBS-K'lı hastaya uygulanması sonrasında barsak alışkanlığının normalleşmesine yol açtığı gösterilmiştir(57).

1.1.3.10 miRNAs

miRNA'lar küçük (21-23 nükleotid) tek iplikli RNA molekülleridir. miRNA'lar, mRNA'ları parçalayan endonükleazları aktive ederek veya translasyonu bloke ederek proteinlerin ekspresyonunu önleyebilen RNA kaynaklı susturma kompleksini oluşturur(58). miRNA'lar proteinlere çevrilmez ve hedeflenen mRNA'ların translasyonel baskısı gibi düzenleyici bir işleve de sahiptir(54). miRNA'lar bağışıklık, hücre hareketi, hücre bölünmesi ve ölüm, hücrel metabolizma ve hücre içi sinyalleşme gibi fizyolojik olaylarla ilişkilidir(54). Bugüne kadar, İBS'de çoklu düzensiz miRNA bildirilmiştir(59). Örneğin, miRNA-29a, glutamat-amonyak ligaz geninin düzenlenmesi yoluyla barsak zarı geçirgenliğini etkiler ve miRNA-510, 5-HT3E ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(59).

1.1.3.11 Serotonerjik sistem

Serotonin [5-hidroksitriptamin (5-HT)], gastrointestinal sistemde en çok bulunan nörotransmitter moleküllerden biridir(60). Şimdiye kadar 5-HT1 ila 5-HT7 olarak tanımlanan yedi serotonin reseptörü vardır(50). 5-HT bu reseptörleri aktive ederek gastrointestinal sekresyon, motilite ve viseral algıyı kontrol eder(54). 5-HT'nin anormal seviyeleri ve aktiviteleri, fonksiyonel dispepsi (FD) ve İBS gibi fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda bildirilmiştir(60). Barsakta aşırı 5-HT salınımı ishal, bulantı ve kusmaya neden olabilir(60). Serotonin modülatörlerinde tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) İBS ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(60). Serotonin geri alım taşıyıcısının (SERT) gen promotöründeki polimorfizmler, transkripsiyon aktivitesine etki eder ve 5-HT geri alımını etkiler(54). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SERT'nin promotör bölgesindeki 9 polimorfizm arasında, İBS'li kadınlarda sadece bir polimorfizm diyare ile ilişkilendirilmiştir(54). Serotoninin biyosentezindeki hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz (TPH)'ın TPH1 ve TPH2 izoformları, İBS'li hastalarda klinik belirtilerle ilişki göstermiştir(60). TPH1, 11p15.3-p14 kromozomu üzerinde bulunur, 11 ekzondan oluşur ve esas olarak barsak ve periferik organlarda eksprese

edilir(60). TPH2 ise 12q21.1 kromozomunda bulunur, 11 eksondan oluşur ve MSS ve periferik nöronlarda eksprese edilir(60). TPH1 geninin tek nükleotid polimorfizmi ile İBS gelişme riski arasında bir ilişki bulunamamıştır, ancak İBS hastalarında ishali gün sayısı ve ciddiyeti ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur(61). TPH2 gen polimorfizminin ise İBS gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(61).

Serotonin, 5-HT₃ reseptörleri üzerindeki etkisiyle üst gastrointestinal sistemin duyuşal fonksiyonun modüle edilmesinde anahtar rol oynamaktadır(62). 5-HT₃ reseptörünün bir alt birimi (5-HT_{3A}), reseptör oluşumunda anahtar rol oynar ve depresyon ve anksiyete ile ilişkilendirilir. HTR3A geninde c.-42C> T (rs1062613) fonksiyonel bir polimorfizm tanımlanmıştır. T aleli, HTR3A transkriptinin 5-HT_{3A} alt ünitesinin üretimini artmasına neden olarak çevirisini desteklemektedir(63,64). HTR3A alt biriminde tanımlanan bu polimorfizm; daha şiddetli dispeptik semptomlar, artmış anksiyete, amigdala duyarlılığı ve artmış İBS şiddeti ile ilişkilidir(62,65).

1.1.3.12 Sitokinler

Sitokinler, inflamatuvar ve immün yanıtı aracılık etmektedir. Sitokinler, gastrointestinal sistem inflamasyonunda önemli bir yere sahiptir ancak İBS'deki rolü henüz net değildir. Çeşitli sitokinleri ve inflamatuvar yolları içeren genler incelenmiştir. Bunlar Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-10 (IL-10) genlerini içerir. Bu sitokinlerin üretimi genetik kontrol altındadır ve bu sitokinleri kodlayan genleri içeren polimorfizme dayalı, yüksek ve düşük sitokin üreten aleller tanımlanmıştır. Birçok çalışmada İBS'de sitokin gen polimorfizmleri bildirilmiştir(50).

G ve A alt tipini belirleyen 1082 pozisyonunda yer alan IL-10 gen polimorfizmi iki tür allel verir. Bunlardan yüksek IL-10 üretimi ile ilişkili allel G, düşük IL-10 üretimi ile ilişkili allel A'dır(66). Benzer şekilde, TNF- α için A alleli ve TGF- β 1 için T ve G alleli yüksek üreticiler olarak tanımlanmaktadır(67). İBS ve sitokinlerin ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle Bashashati ve ark.'nın, 529 İBS hastası ile yapılan beş çalışmadan oluşan ve IL-10, TNF- α ve TGF- β 1'i değerlendiren meta-analizinde IL-10'un (G/G) yüksek üretici genotipleri

arasında İBS riskinin azaldığını, TNF (G/A genotipi) ve Asya kökenli İBS hastaları arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiş ve İBS ile TGF- β 1 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır(68). Bashashati ve ark.'nın daha yeni ve daha büyük bir meta-analizinde IL-10 VE TNF- α 'nın cinsiyete özgü farklılıklar gösterdiğini sonucuna varmışlardır(69). Spesifik olarak dolaşımdaki IL-10 seviyeleri, İBS'li erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük iken dolaşımdaki TNF- α , İBS'li kadın hastalarda, kadın kontrollerine kıyasla anlamlı derecede yüksektir(69).

1.1.3.13 Endokannabinoid sistem

Endokannabinoidler iki kannabinoid reseptörü ile etki eder, CB1 ve CB2. CB1, periferik ve merkezi nöronal yollarda nörotransmitter salımına aracılık ederken, CB2, immün fonksiyonlarla ilişkilidir. CB1 reseptörleri, gastrointestinal sistem boyunca mevcuttur ve endokannabinoidlerin, gastrointestinal etkilerine bu reseptörler aracılık eder(70). Endokannabinoidlerin etkisi, yağ asidi amid hidrolaz enzimi (FAAH) tarafından sonlandırılır. FAAH genindeki polimorfizm (C385A), mutant bir FAAH enzimine yol açar ve anandamidin parçalanmasını azaltır(70). Kronik karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi olan tüm İBS alt gruplarında yapılan bir çalışmada, vahşi olmayan tip FAAH genotipinin fonksiyonel barsak hastalığı fenotipleriyle yakın ilişkisi olduğu ve İBS-İ hastalarında kolonik geçişi hızlandırdığı görülmüştür(71). CNR1 genindeki bir polimorfizm olan rs806378, İBS-İ'de kolonik geçiş ve gazın şiddeti gibi İBS semptom fenotipi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş, ancak ağrı ile ilişkisi gösterilememiştir(72).

1.1.3.14 Adrenerjik and opioiderjik sistemler

α 2-adrenerjik reseptörler (α 2-AR) sistemik sempatik aktivitenin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. α 2-AR, katekolaminler için hücre yüzeyi reseptörleridir ve hem merkezi hem de otonomik sinir sistemlerinde eksprese edilirler. Midede α 2-AR aktivasyonu, asit sekresyonunun, hareketliliğin ve boşalmanın azalmasına neden olurken; intestinal seviyede α 2-AR, mukozal sıvı sekresyonunda, kolonik ilerleme ve dışkı atılımında inhibe edici etkilere aracılık eder(73). α 2-AR'deki genetik varyasyonlar İBS'de duyuşal ve motor fonksiyonları değiştirebilir(74). İşlev kaybı fenotipine neden olan bir varyasyon olan α 2C Del 322-

325 delesyonu, İBS-K ile ilişkilidir(75). $\alpha 2A$ -1291 C> G polimorfizmi, İBS-İ ile ilişkilidir, ancak İBS-K ile ilişkili değildi(76).

1.1.3.15 Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK), protein ve yağ sindirimini uyarmak için duodenal ve jejunal mukozadaki endokrin I hücreleri tarafından salınır. Kolesistokinin iki reseptör aracılığı ile etki eder, CCK1 ve CCK2. Park ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CCK1'in genetik polimorfizmi İBS-K ve İBS-M hastalarında daha sık bulunmuştur(77). Bir CCK1 antagonistinin İBS-K hastalarındaki etkilerini değerlendiren bir başka çalışmada, gastrik boşalmanın hızlandığı görülmüş, ancak genel kolon hareketliliği üzerinde herhangi bir etki bulunamamıştır(78).

1.1.3.16 Katekol-o-metiltransferaz(COMT)

Katekol-o-metiltransferaz (COMT) adrenalin, noradrenalin ve dopamin içeren katekolaminleri parçalayan enzimdir. Farklı polimorfizmlerle değiştirilmiş COMT aktiviteleri, fibromiyalji gibi kronik ağrı ile ilişkiliyken, COMT Val158Met polimorfizmi İBS'nin yanı sıra panik bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (79–81).

1.1.3.17 Kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH)

CRH, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinden strese yanıt olarak salgılanır. CRH, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) ön hipofiz lobundan salınmasını ve adrenal korteksin serum kortizol salgılanmasını sağlar. CRH etkilerini CRH1 ve CRH2 reseptörü aracılığıyla gösterir. CRH-R1 uyarımı kolonik hareketliliği uyarır ve viseral noisepsiyona aracılık eder(82). Buna karşılık, CRH-R2 uyarımı mide boşalmasını geciktirir ve viseral algıyı azaltabilir(82). CRH-R1'in aktivasyonu proinflamatuvar bir cevaba neden olurken, CRHR2'nin uyarılması antiinflamatuvar değişikliklere neden olur(83). Spesifik bir CRH-R1 antagonisti ile tedavinin, anksiyeteyi hafiflettiği ve sıçanlarda stresli koşullarda kolonik motiliteyi arttırdığı görülmüştür(84). Sato ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada CRH1 geninin tek nükleotid polimorfizmini İBS semptomları ile anlamlı derecede ilişkili bulmuşlardır(85).

1.1.3.18 Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein Beta Polipeptid 3(GNB3)

G-proteini iyon kanalı, hareketlilik ve kontraksiyon gibi çeşitli fonksiyonlardan sorumludur. Guanin nükleotid bağlayıcı protein (G-protein) beta polipeptid 3 (GNB3), heterotrimerik G-proteinin beta 3 alt ünitesini kodlar. Lee ve ark., C825T'deki bir polimorfizmin Güney Kore'deki İBS-K hastaları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(86).

1.1.3.19 Stress

Stres, tüm insanları etkileyen her yerde bulunan bir durumdur ve bir organizmanın homeostazına ciddi bir tehdit olarak tanımlanmaktadır(87,88). Akut stres etkeni, organizmanın hayatta kalmasını sağlamak için kalp atış hızı ve solunumun artması, uyarılma, uyanıklık ve vejetatif fonksiyonların (beslenme, sindirim, büyüme ve üreme) inhibisyonuna yol açan sempatik bir aktivasyon ile “savaş ya da kaç ” tepkisini verir(89). Bununla birlikte, stres etkeni kronikleşirse ve / veya organizmanın stres tepkisini sürdürme kabiliyetini aşarsa, bazal homeostaza ulaşamayacağı için organizmaya zarar verir(88).

Stresle aktive olan yollaklardan CRH sinyal sistemi, beyinden gelen uyarıların fiziksel tepkiye çevrildiği biyokimyasal mekanizmada kilit rolü görmektedir(88). CRH peptid ailesi, MSS'de ve barsakta eksprese edilir(87). CRH ve ilişkili peptidleri ürokortinler (Ucn 1, Ucn 2, Ucn 3), biyolojik etkilerini, iki farklı gen tarafından kodlanan CRH reseptörü tip 1 (CRH1) ve CRH reseptörü tip 2 (CRH2) olarak bilinen iki reseptörün aktif hale getirilmesiyle gerçekleştirir(89). CRH, barsak üzerindeki etkilerini inflamasyonun düzenlenmesi, barsak geçirgenliğinin artması, viseral aşırı duyarlılık ve barsak hareketliliğinin düzenlenmesi yolları ile gerçekleştirir(87). CRH1, kaygı benzeri davranışlara aracılık ederken CRH2, anksiyolitik etkilere aracılık eder(89). Hipotalamustaki CRH salınımı, stres yanıtına katılan HPA aktivasyonunda ilk adımdır ve bu strese verilen ana endokrin tepki sistemini temsil eder. Hipofiz bezi, stres hormonu kortizolün adrenal bezlerden salgılanmasını uyarmak için adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınması ile CRH'ye yanıt verir. Ayrıca CRH hipokampus, korteks, locus coeruleus ve hipotalamik çekirdeklerdeki nöronlar üzerinde nörotransmitter görevi görür ve uyarıcı etkilere sahiptir(89). HPA eksenin regülasyonundaki işlev bozukluğu, İBS semptomlarının

patofizyolojisinde yer alan kronik strese cevaben CRH / CRH1 sinyallerinin aşırı aktivasyonuna bağlanabilir(89,90). Stres, her iki CRH reseptörünü aynı anda aktifleştirebilir ve CRH1 ve CRH2'nin sinyal dengesi, stres tarafından indüklenen gastrointestinal sistemin fonksiyonel değişikliklerini belirler. CRH sinyal balansı, CRH1'e doğru anormal şekilde kaydırılabilir, bu da İBS'de artmış kolonik hareketlilik ve viseral duyarlılık ve amigdala aktivasyonuna yol açar(91,92).

Stres durumunda, parasempatik sistem körelir örneğin vagal tonusta azalma ile ortaya çıkar(89). Sempatik sistem aktive olur ve kardiyovasküler, solunum, duygusal ve bilişsel sistemin stress durumuna adaptasyonunda iki ana mediyatör olan noradrenalin ve adrenalin salınımına yol açar(89). Dinlenme vagal tonunun, kalp atış hızı değişkenliği ile indekslenebileceği gibi, panik bozukluklarında endişe ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir(93). Böylece vagal tonus, otonomik sistemin dengesini yansıtan bir parmak izi veya “endofenotip” olarak görülebilir(89).

1.1.4 Risk faktörleri

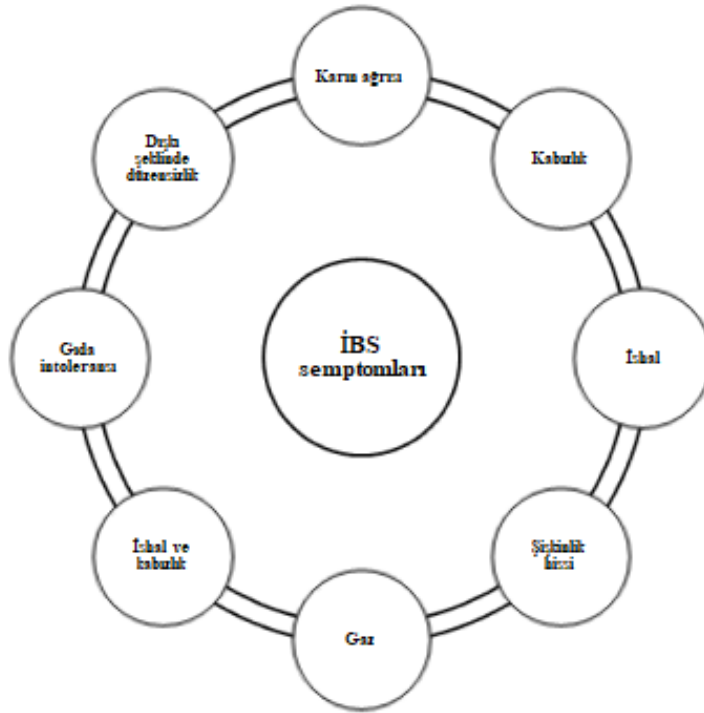
İBS için en iyi belgelenmiş risk faktörü kadın cinsiyettir(2). İBS insidansı ilerleyen yaşla (> 50 yıl) azalır, ancak çocuklarda ve ergenlerde erişkinlere kıyasla benzerdir ve çocukluktan erişkinliğe devam etmesi mutlak değildir(2). İBS sigara kullanımı, sık alkol tüketimi, östrojen kullanımı ve psikolojik stres ile de pozitif ilişki göstermektedir(94) (Şekil 7).

İrritabl barsak sendromu için risk faktörleri	Kadın cinsiyet
	Bakteriyel ve viral gastroenteritler
	Östrojen kullanımı
	Antibiyotik kullanımı
	Gıda intoleransı
	Kötü yaşam koşulları
	İskemik kolit hikayesi

Şekil 7. İBS için risk faktörleri.

1.1.5 Klinik bulgular

İBS, semptomların zaman içinde değişebileceği kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır(95). Semptomlar kişiden kişiye değişmekle birlikte en sık karın ağrısı, dışkı formunda veya sıklığında değişiklik, dışkılama ile hafifleyen karın ağrısı ve gözle görülür karın gerginliği veya şişkinlik hissi şeklinde prezente olur(96) (Şekil 8). Bu semptomlar İBS hastalarında yaygındır ancak spesifik değildir. Kronik yorgunluk, fibromiyalji, uyku bozukluğu ve psikiyatrik komorbidite gibi fonksiyonel ekstraintestinal semptomların veya sendromların yanı sıra diğer fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların varlığı bir İBS teşhisini desteklemektedir(20).



Şekil 8. İBS semptomları.

1.1.6 İBS alt tipleri

İBS'nin kabızlık ile İBS (İBS-K), ishal ile İBS (İBS-İ) ve karışık dışkı düzeninde İBS (İBS-M) olmak üzere üç karakteristik dışkılama paterni mevcuttur(20). İBS-K dışkılamasının % 25 veya daha fazlasında sert dışkı ve % 25inden azında sulu dışkı, İBS-İ dışkılamasının % 25 veya daha fazlasında sulu dışkı ve % 25inden azında sert

dışkı, İBS-M dışkılamasının % 25inde veya daha fazlasında sert dışkı ve % 25inde veya daha fazlasında sulu dışkı olarak tanımlanmaktadır(97). Zamanla, hastalar farklı İBS alt tipleri arasında, genellikle İBS-K veya İBS-İ'den İBS-M'ye; nadiren de İBS-K ve İBS-İ arasında geçiş gösterebilir(95).

İBS-K'lı hastalarda, klinisyenler kısmi kolonik tıkanıklığı veya İBS olmayan kolonik dismotilite nedenlerini göz önünde bulundurmalıdır(20). Kolonik semptomların obstruktif olmayan nedenleri arasında ilaçlara sekonder dismotilite, nörolojik hastalıklar, hipotiroidi, pelvik taban disfonksiyonu veya kolon tembelliği (kolon geçişi > 5 gün) sayılabilir(20).

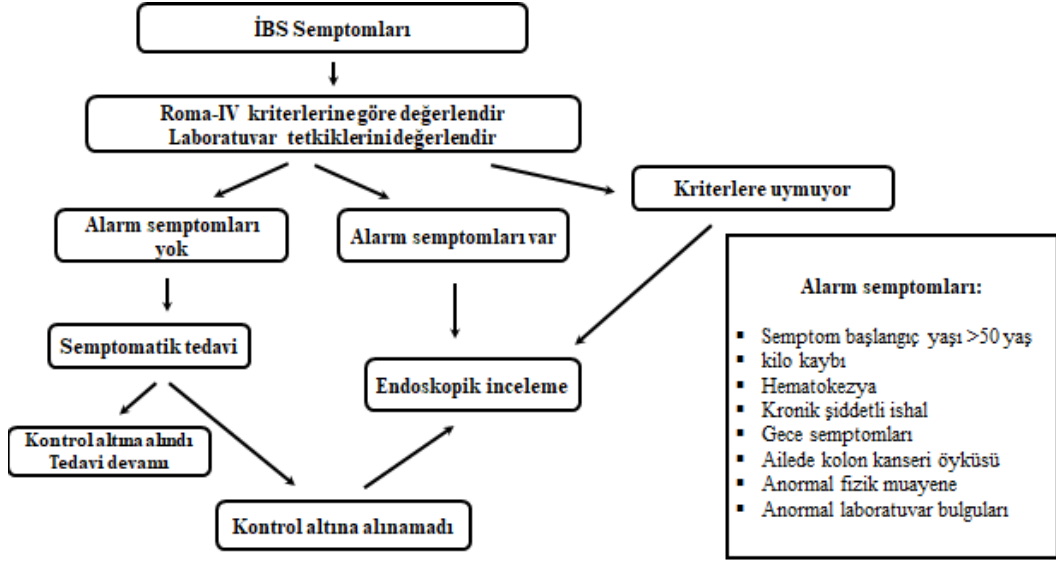
İBS-İ hastalarında ayırıcı tanıda inflamatuvar barsak hastalıkları, enfeksiyöz nedenler, malabsorpsiyon sendromları ve ilaç ve diyetin etkileri yer almaktadır(20). Aşırı laktoz, fruktoz ve kafein tüketimi hassas hastalarda sulu dışkı ile sonuçlanabilir(20).

Genellikle alarm semptomlarının varlığı tanıda İBS dışı hastalıkları akla getirmelidir. Alarm semptomları arasında kilo kaybı, gastrointestinal semptomların uykudan uyandırması, dışkıda kan, kolon kanseri veya inflamatuvar barsak hastalığının aile öyküsü, son zamanlarda antibiyotik kullanımı ve ateş sayılabilir.

1.1.7 Tanı

1.1.7.1 Öykü

İBS tanısı, karakteristik semptomların varlığına ve organik hastalıkların dışlanması dayanır. Günümüze kadar kesin İBS tanısında kullanılan spesifik biyomarkerlar mevcut değildir(98). Bu nedenle, diğer barsak hastalıkları ile semptomların benzerliği nedeniyle, İBS tanısı zordur. Alarm semptomları olan hastalarda diğer nedenleri dışlamak için ek değerlendirmeler yapılması gerekir. İBS için tanı kriterlerini karşılayan ve alarm semptomlarına sahip olmayan hastalarda, herhangi bir ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. Hastaların semptomları tedavi ile kontrol altına alınamadığı durumlarda ileri tetkik yapılması gerekebilir. İBS semptomları ile başvuran hastalara yaklaşım algoritması, Akyüz ve arkadaşları tarafından Güncel Gastroenteroloji Dergisi'nde 2016 yılında yayınlanan "İrritabl Barsak Sendromu" adlı makaleden uyarlanarak Şekil 9'da verilmiştir(97) (Şekil 9).

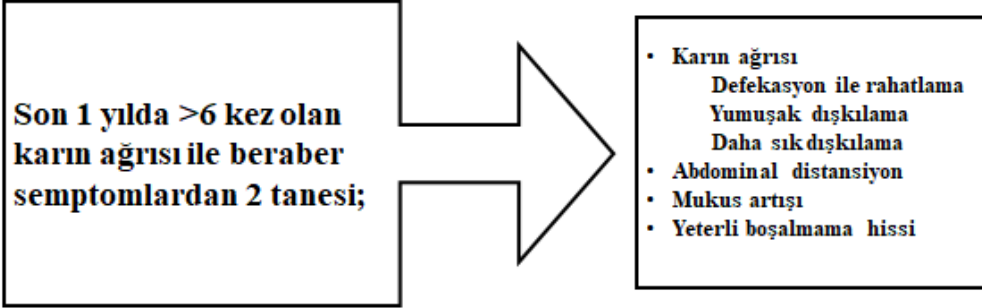


Şekil 9. İBS semptomları ile başvuran hastaya yaklaşım algoritması.

1.1.7.2 Tanı kriterleri

İBS için semptom bazlı tanı kriterlerinin ilki Manning ve ark. tarafından 1978'de tanımlanmıştır(99). Bu kesitsel çalışmada, 65 hasta semptomlarının araştırılması için gastroenteroloji kliniğinde değerlendirilerek semptom anketi doldurmaları istenmiş ve kesin tanı konana kadar takip edilmiştir. 32 hastaya (% 49,2) takip sonunda İBS tanısı konulmuş ve incelemeden sonra organik gastrointestinal sistem hastalığı olduğu saptananlara kıyasla karın şişkinliği, dışkılama ile hafifleyen karın ağrısı, karın ağrısının başlangıcından itibaren artan dışkılama sıklığı ve karın ağrısının başlangıcından itibaren gevşek dışkılama semptomlarının belirgin şekilde daha sık olduğu bulunmuştur(99). Kapsamlı bir çalışma sonucu oluşturulan Manning kriterleri kullanılan ilk küresel İBS tanı ölçütüdür (Şekil 10).

MANNİNG TANI KRİTERLERİ



Şekil 10. İBS tanısında kullanılmış olan Manning Kriterleri.

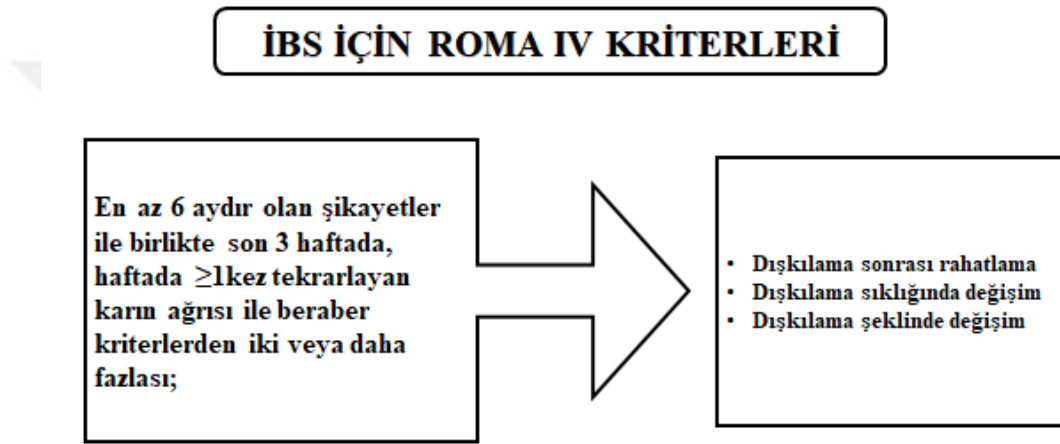
1989'da, bir uzman grubu Roma'da bir araya gelerek İBS ve diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların teşhisine yardımcı olmak için Roma ölçütleri olarak bilinen başka bir konsensüs bazlı kriter geliştirdi(20). Roma kriterleri, Manning kriterlerinden daha geniş bir semptom dizisine dayanıyordu ve ayrıca semptomların süresi ve sıklığı da göz önüne alınmıştı. 1990 yılında Roma I kriterleri yayınlandı. Bu kriter yayınlanmasının ardından iki kez revize edildi (Roma II-1999, Roma III-2006) ve Roma kriterlerinin en son versiyonu Roma IV Mayıs 2016'da yayınlandı(20).

Son on yılda, Roma III kriterleri İBS teşhisi için standart olarak kabul edilmiştir(98). Bununla birlikte, artan İBS bilgisiyle klinisyenler, İBS tanısı konulurken karın ağrısı ve dışkı alışkanlıklarındaki değişikliklere daha fazla odaklanmışlardı(100). Ayrıca, İBS hastalarında abdominal semptomların sıklığı yeniden değerlendirildi ve mevcut kriterlerdeki memnuniyetsizliğe göre, İBS tanısında semptom sıklığı ile ilgili kılavuzlar yeniden güncellendi(100,101).

Roma III kriterlerinden Roma IV'e kadar 3 ana değişiklik yapıldı. İlk olarak, abdominal rahatsızlık İBS tanımından çıkarıldı, çünkü bunun belirsiz bir terim olduğuna inanılıyordu(102). Ayrıca karın ağrısı veya karın rahatsızlığı teriminin kullanılmasına bakılmaksızın aynı kişilerin İBS tanı kriterlerini karşılayacağı varsayılmıştı. İkincisi, İBS tanı kriterlerini karşılaması gereken karın ağrısı sıklığı eşiği genel popülasyonda karın ağrısı görülme sıklığı anketine dayanılarak ayda 3

günden haftada 1 güne çıkarıldı(102). Sonuç olarak, Mayıs 2016'da yayınlanan Roma IV kriterleri yeni bir İBS tanımını sunmaktadır (Şekil 11).

Roma IV, İBS'yi tekrarlayan karın ağrısının dışkılama veya barsak alışkanlıklarında değişiklik ile ilişkili olan fonksiyonel bir barsak hastalığı olarak tanımlamıştır(103). Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce ortaya çıkmalı ve semptomlar son 3 ay içinde mevcut olmalıdır. Son 3 ayda, haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı ile beraber dışkılama sonrası rahatlama, dışkılama sıklığında değişiklik ve dışkılama şeklinde değişiklik semptomlarının en az ikisinin olması gerekmektedir(97).



Şekil 11. İBS tanısında kullanılmakta olan güncel ROMA IV kriterleri.

1.1.7.3 Görüntüleme yöntemleri

İBS ile uyumlu semptomları mevcut olan hastalarda alarm semptomlarının yokluğu ve laboratuvar testlerinin normal olduğu durumlarda ek invaziv incelemeler gerekmemektedir(20). Kolonoskopi, alarm özellikleri mevcut olduğunda veya laboratuvar testlerinde altta yatan bir inflamatuvar hastalıktan şüphelenildiğinde göz önünde bulundurulmalıdır(20).

1.1.8 Tedavi

İBS'de yer alan sayısız patofizyolojik mekanizmaya rağmen, klinik uygulamada bozukluğun altta yatan yapısal ya da biyokimyasal açıklaması olmadığı düşünülmektedir(104). Tedavi sıklıkla patofizyoloji temelinde geliştirilen diğer organik gastrointestinal sistem hastalıklarından farklı olarak, genellikle bireysel

olarak seçilir ve hastalığın ciddiyeti ve baskın semptomlarının belirlenmesi ile başlar(5,104). İBS benzeri semptomları olan hastaların sadece % 50'si tıbbi yardıma ihtiyaç duymaktadır(2).

Yaşam tarzı değişikliği, İBS yönetiminde iyi bir başlangıç noktasıdır ve düzenli egzersiz, düşük alkol alımı, diyet değişiklikleri ve düzenli uyku alışkanlıkları alınabilecek önlemlerdendir(4). İBS'nin yönetimi, etkili bir hasta-hekim ilişkisinin kurulması, eğitim, güvence, diyet değişiklikleri, farmakoterapi ve davranışsal ve psikolojik tedaviyi içeren çoklu bir yaklaşımı içerir(2).

1.1.8.1 Non-Farmakolojik tedaviler

1.1.8.1.1 Psikoterapi

İBS'nin biyopsikososyal modeli, abdominal semptomların anksiyete ve depresyona sekonder geliştiğini göstermektedir ve psikososyal faktörler motor fonksiyon, duyuşal eşik ve barsağın stres reaktivitesi gibi fizyolojik faktörleri etkiler(105). İBS'li hastaların bu psikososyal faktörlerini hedef alan tedavi kavramları, aşağıdaki üç bileşeni hesaba katan kanıta dayalı modellere dayanmalıdır: barsak fonksiyonunun periferik düzenlenmesi, beyin-barsak sinyalinin ve psikolojik stresin düzenlenmesi(106). Bu modeller hasta eğitimi ve tedavi hedeflerine yardımcı olabilir. Ek olarak, İBS semptomları hastaların utanç ve korku hissi yaşamalarına neden olmaktadır. Hastalar, hekimlerinin yanı sıra aile üyeleri ve arkadaşları tarafından da anlaşılmadığını bildirmektedirler(107). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzları, 12 ay sonra semptomları farmakolojik tedavilere cevap vermeyen veya tekrar eden bir semptom profili geliştiren (refrakter İBS) hastaların hipnoterapi (barsaklara yönelik hipnoz) veya psikodinamik (kişilerarası) terapi ve dikkat temelli terapi gibi bilişsel-davranışçı terapilere (CBT) yönlendirilmesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini tavsiye eder(108).

1.1.8.1.2 Hasta hekim ilişkisi

Başarılı bir tedavinin ilk adımı, İBS'yi gerçek ve kalıcı bir hastalık olarak açıklayan, hastaya makul ve anlaşılır bir hastalık modeli sağlayan olumlu bir tanı ve tutumdur(109). “İyi klinik uygulamanın” bir bölümünün yanı sıra, pozitif bir hasta-hekim ilişkisi kurmak hastaların geri dönüş ziyaretlerini azaltır ve uzun vadeli sonuçları iyileştirir(109).

1.1.8.1.3 Barsaklara yönelik hiponoterapi

Sözlü veya diğer uyaranlara cevap olarak gelişen gevşeme veya trans durumuna (öznenin dikkatinin değiştirilmesi) geçiş ve iyileştirme önerilerine dayanır(110). Hastaya gevşeme, ego güçlendirme ve başa çıkma becerileri öğretilir(110). Terapi hastanın semptomatolojisine göre uyarlanır. Seanslar ideal olarak günlük olarak gerçekleştirilmeli ve maksimum faydayı sağlamak için 12 seans tedavi sağlanması genellikle gereklidir(111).

1.1.8.1.4 Diyet modifikasyonu

Besin alımı, İBS hastalarında semptomların alevlenmesiyle sonuçlandığı en sık bildirilen faktörlerden biridir(2). İBS'li birçok hasta semptomları için spesifik diyet tetikleyicilerini tanımlar(3). Diyet ile lifli gıdaların alımının arttırılması, İBS hastaları için geleneksel birinci basamak tedavidir, ancak kepek gibi çözünmeyen lif kaynakları, karın ağrısı ve şişkinliği şiddetlendirebilir(3). Fermente edilebilir oligosakaritler, disakaritler, monosakaritler ve poliollerden (FODMAP) düşük beslenmenin İBS'li hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir(5).

İBS'li bazı hastalar, semptomlarını, çölyak hastalığının immünolojik, serolojik veya histolojik belirteçlerinin olmamasına rağmen gluten alımına bağlar ve genellikle çölyak olmayan gluten duyarlılığına sahip olarak etiketlenirler. Glutensiz diyetin İBS hastalarının bir alt grubunda yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır(104). Nane yağının ana bileşeni antispazmotik özelliklere sahip mentoldür. Mentol, düz kas hücrelerinin plazma zarındaki L tipi kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışını bloke ederek gastrointestinal kanalındaki düz kasların kasılmasını önler(104). Yapılan bir meta-analizde plasebodan etkin bulunmuştur(112). Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan ince barsakta sürekli salınım için tasarlanmış yeni bir nane yağı formülasyonu mevcuttur.

1.1.8.2 Farmakolojik tedaviler

1.1.8.2.1 Antispazmotikler

İBS'li hastalarda düz kas spazmlarının sonucu olarak karın ağrısı görülür(2). Antispazmotikler, İBS hastalarında karın ağrısı için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir(4). Antispazmotik ajanlar farmakolojik olarak çeşitli olsalar da, hepsi düz kas kasılmasını azaltarak ağrıyı azaltır. Antispazmotikler, düz kas gevşetici

maddeler (örneğin, mebeverin), antikolinergik ajanlar (örneğin, butilskopolamin ve hiyosin) ve kalsiyum kanal blokerleri (örneğin, otilonyum ve pinaverium) gibi birkaç farklı ilaç sınıfını içerir(4). Antispazmotiklerin spesifik İBS alt tiplerinde daha etkili olup olmadığı belirsizdir, ancak kabızlığı olan hastalarda düzenli kullanım antikolinergik etkiler nedeniyle sınırlıdır(20). En sık görülen antikolinergik yan etkiler ağız kuruluğu, baş dönmesi ve bulanık görmedir(20,104,113).

1.1.8.2.2 Düşük doz antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA) veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar, antispazmodiklere ve diyet değişikliklerine dirençli olan hastalarda ağrı tedavisi için önerilmektedir(2). Bu ilaçların İBS'deki etki mekanizmaları belirsizdir(114). Etkinin başlaması birkaç hafta sürebilir ve gerekli dozaj, depresyon tedavisinde kullanılan dozdan çok daha düşüktür(20). Bu ilaçlar genellikle düşük dozlarda başlanır ve dozaj yavaş yavaş arttırılır. SSRI'lar genellikle daha iyi tolere edilir(2). TCA'larda kabızlık, ağız kuruluğu, uyku hali ve yorgunluk gibi yan etkiler bildirilmiştir(2). . Klinik rehberler, SSRI'ların İBS-K'da daha faydalı olabileceğini ve TCA'ların tüm barsak geçiş zamanları üzerindeki etkilerinden dolayı İBS-I'de daha fazla fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir(113).

1.1.8.2.3 Laksatifler ve motilite düzenleyicileri

İBS-K'lı hastalar spesifik kabızlık tedavisinden fayda görebilirler. Polietilen glikol (PEG) kabızlığın güvenli bir başlangıç tedavisidir ancak karın ağrısı, şişkinlik veya İBS ile ilişkili diğer semptomlar üzerine etkisi yoktur(5,113). Lubiprostone ve linaclotide, gastrointestinal kanallara, klorür ve bikarbonat salgılanmasıyla gastrointestinal geçişi hızlandırarak, barsak enterositleri üzerinde etkili olan yeni ilaçlardır(6). Bir guanilat siklaz C agonist peptidi olan Linaclotid barsaklardan minimal olarak emilir ve İBS-K hastalarında müshillerin başarısız olması ve semptomların > 1 yıl sürmesinin ardından ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir(2). Linaclotide, intralüminal sıvı salgısını artırarak ikili bir etkiye sahiptir, böylece laksasyon etkisiyle aynı zamanda kolonik nosiseptörlerin modülasyonu yoluyla azalmış karın ağrısı, şişkinlik ve barsak semptomlarına neden olur(115–117). Prostaglandin E1'in minimal olarak absorbe edilen, lokal olarak aktif, bisiklik bir yağ asidi türevi olan Lubiprostone, enterosit apikal membran üzerinde tip

2 klorür kanallarını aktive eder, böylece sıvı salgılanmasını uyarır. Lubiprostone'un İBS-K'daki barsak semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir(118).

1.1.8.2.4 Antidiyaretikler

Anormal 5-hidroksitriptamin (5-HT) ekspresyonu, İBS'nin patofizyolojisinde yer almaktadır. Alosetron, ramosetron ve ondansetron gibi 5-HT₃ reseptör antagonistleri, İBS-İ semptomlarının tedavisinde etkilidir(2). 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte peristaltizmin ve kontraksiyonların inhibisyonu yolu ile olduğu düşünülmektedir(119). Bununla birlikte, 5-HT₃ reseptörü antagonistlerinin ağrı üzerindeki merkezi etkisi de mevcuttur(120).

Opioid reseptörleri, gastrointestinal kanal boyunca bulunur ve bunlar üzerinde etkili olan ilaçlar, ağrı algısını azaltır ve barsak geçişini yavaşlatır. Loperamide yalnızca μ -opioid reseptörlerine etki eder ve İBS-İ'de etkinliğinin kanıtlarının kısıtlı olmasına rağmen birinci basamak tedavide sıkça kullanılır(113,121). Eluxadoline δ -, κ - ve μ -opioid reseptörleri üzerinde etkili olan yeni bir ilaçtır. Her iki ilaçta FDA tarafından İBS-İ tedavisi için onaylanmıştır, ancak alkol bağımlılığı veya önceden var olan pankreatikobiliyer hastalığı olan hastalarda tavsiye edilmemektedir(6).

1.1.8.2.5 Barsak mikroflorasının manipülasyonu

İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın neden olduğu konakçı ve barsak mikrobiyomu arasındaki ilişkinin bozulması, İBS'deki kabızlık, karın ağrısı ve şişkinlik ve barsak alışkanlığındaki değişiklik semptomlarına yol açabilir(113).

Prebiyotikler, frukto-oligosakaritler veya inülin gibi sindirilmemiş halde kalan ve daha sonra barsak bakterilerinin büyümesini veya aktivitesini uyan gıdalardaki bileşenlerdir. Probiyotikler ise, barsak mikrobiyotasının bileşimi üzerinde etkili, aynı zamanda da anti-inflamatuar ve anti-nosiseptif özelliklere sahip olabilen canlı veya zayıflatılmış mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin bireysel semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, karın ağrısı, gaz ve şişkinlikte anlamlı derecede gerileme olduğu, ancak aciliyet hissinde değişiklik olmadığı görülmüştür(104). Probiyotiklerin etki mekanizmaları arasında gastrointestinal kanalda artmış yararlı bakteri miktarı, pro- ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizliğin tersine çevrilmesi, barsak mukozal bariyerinin güçlendirilmesi, ince barsak geçirgenliğinin azalması, sindirim

sistemi hareketliliği ve içsel duyarlılığının normalleşmesi yer almaktadır(122,123). Prebiyotiklerin eklenmesi fermentasyon ve gaz üretimini indüklemeleri nedeni ile zararlı olabilir. Semptom relapsından benzer bir koruma sağladığı görülen diğer bir tedavi, FDA tarafından İBS-İ'nin tedavisi için onaylanan emilmeyen antibiyotik rifaksimindir(4). Rifaksimindir, ince barsakta aşırı bakteri çoğalmasını azaltarak, kolonik florayı modüle edebilen ve ayrıca anti-inflamatuvar etkiye sahip olabilen rifampin kaynaklı bir antibiyotiktir. Günlük alınan diğer tedavilerin aksine, rifaksimindir 14 gün boyunca günde 3 kez 550 mg uygulanır. Etkinliği zaman içerisinde azalabilir ve tekrarlanan tedaviyi gerektirebilir(20).

1.2 Nörotrofinler

Nörotrofinler; nöron büyümesini, nöronal hücre farklılaşmasını ve hem *in vivo* hem de *in vitro* hayatta kalmayı destekleyen proteinlerdir. Bu polipeptitler, doğal hücre ölümünden farklılaşma ve nöron büyümesine kadar sinir sistemi gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır(124). Nörotrofinlerin salgılanmasının düzenlenmesi, sinaptik plastisite, hafıza oluşumu, nörodejeneratif hastalıklar, demiyelinizasyon hastalığı ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçler için kritiktir (125).

Memeli nörotrofin ailesinin dört üyesi tanımlanmıştır; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5)(124–126).

Nörotrofinler fizyolojik fonksiyonlarını 2 farklı hücre yüzey reseptör sınıfına bağlanarak gösterir. Birinci sınıf, reseptör tirozin kinazların tropomiyosin ile ilişkili kinaz (Trk) ailesinin 3 üyesini içerir. Trk reseptörü, hücre dışına bakan bir domain, bir transmembran domain ve katalitik tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içine bakan bir domaine sahiptir. Spesifik bir Trk reseptörü, her bir nörotrofin aile üyesine yüksek afinite ile bağlanır; burada NGF Trk A ile, BDNF ve NT-4 Trk B ile, ve TR-3 Trk C ile etkileşime girer(125–127). NT-3 daha az afinite ile Trk A ve Trk B'ye de bağlanabilir. Sadece olgun nörotrofinler Trk reseptörlerini aktive eder. İkinci sınıf nörotrofin reseptörü, tümör nekrozu süper ailesine ait olan P75 nörotrofin reseptörüdür (P75NTR). Tüm nörotrofinler, aynı düşük afinite ile P75NTR ile etkileşime girer(125,127). Dört nörotrofin reseptöründen biri veya daha fazlası, hem

merkezi hem de otonomik sinir sisteminde ve ayrıca çeşitli nöral olmayan hücre tiplerinde, çeşitli nöron ve glia tiplerinde eksprese edilir. Böylece, nörotrofinler olağanüstü bir biyolojik fonksiyon aralığına sahip olurlar(127).

Diğer salgılanan aktif polipeptitlerin birçoğu gibi nörotrofinler de kaba endoplazmik retikulumda (ER) pre-pro-nörotrofinler olarak sentezlenir(125). Pre sekansı, yeni ortaya çıkan nörotrofinlerin polipeptit sentezini kaba ER'ye yönlendirmek için işlev görür ve ER'de pre sekansı hemen ayrılır ve uzunluğu yaklaşık 210 ila 270 amino asit kalıntısı arasında değişen pro-nörotrofinler, homodimerlere ve daha az ölçüde heterodimerlere dimerize olur. Post-translasyonel değişiklikler, pro-nörotrofinler Golgi aygıtından trans-Golgi ağına (TGN) taşınırken de gerçekleşebilir. Bu modifikasyonlar, pro-alanda N-bağlı glikosilasyon, bu N-bağlı oligosakaritlerin sülfasyonu ve olgun nörotrofinleri elde etmek için pro-alanın ayrılmasıdır. İki ayrı tip salgı vezikülü üretilir ve salgılanma mekanizmalarına dayanarak nörotrofinlerle doldurulur. Birinci veziküller küçük çaplı granüllerdir (50-100 nm) ve tetikleyici herhangi bir uyarıcı yokluğunda sürekli olarak Ca^{+2} bağımsız bir şekilde salınırlar(125). Bu yol, sekresyonun ana yolunu temsil eder. Sekresyon yolunu temsil eden ikinci tipte, veziküller daha büyüktür (100-300 nm), TGN'den tomurcuklanır ve plazma dışı bir tetikleme olayına karşılık olarak yalnızca Ca^{+2} bağımlı bir şekilde plazma zarı ile kaynaşır(125).

1.2.1 Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

Sinir büyüme faktörü (NGF), 1950'lerde *in vitro* olarak fare sarkom kültürlerinde Rita Levi-Montalcini ve Viktor Hamburger tarafından keşfedilen ilk nörotrofindir(128–130).

NGF sempatik ve sinirsel crest kaynaklı duyuşal nöronlar üzerine etki eder ve merkezi sinir sisteminde de (MSS) bulunarak bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının gelişiminde ve trofik fonksiyonların korunmasında görev alır(124). TrkA ve p75NTR reseptörleri ile NGF bağlanması, MAPK / ERK, PI3K / Akt ve PLC-ways yolları gibi aşağı akış sinyal yollarını aktive eder. MAPK / ERK ve PI3K / Akt'ın aktivasyonunun, nöronların farklılaşmasını ve hayatta kalmasını desteklediği bilinmektedir(128). NGF'nin farklılaşmış nöronların, yani çoğalmanın aksine büyümenin fonksiyonlarını düzenlemesi ve NGF'ye duyarlı nöronların aksonları ile

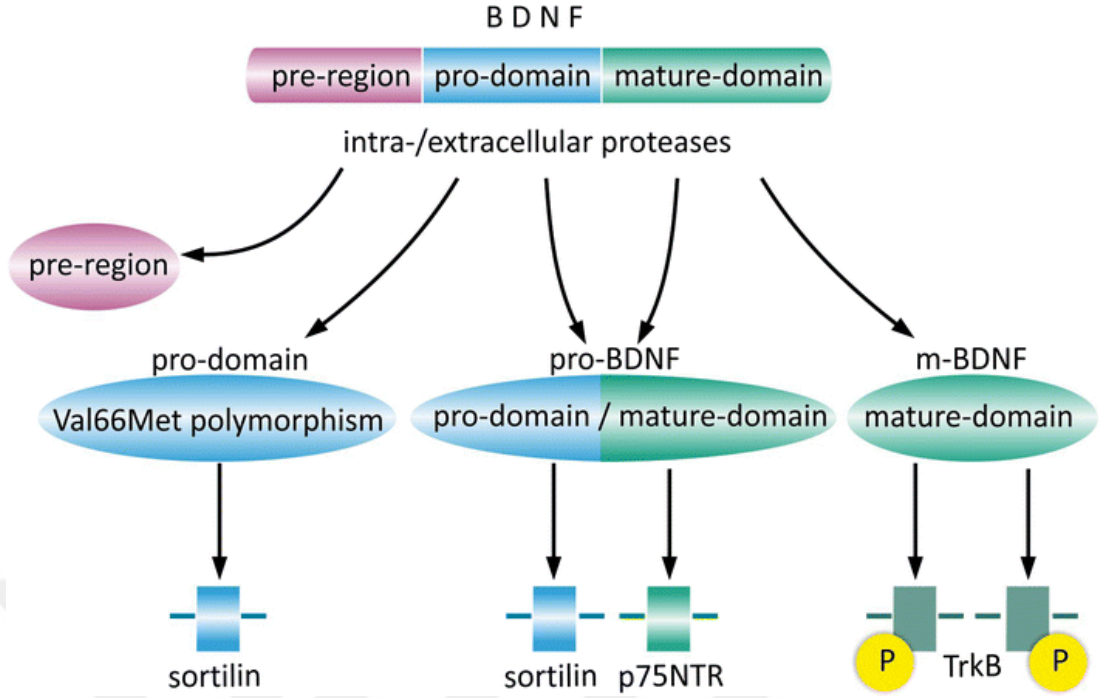
temas eden periferik dokular veya diğer nöronlar tarafından hücre gövdesinden önemli bir mesafede sentezlenmesi onu diğer büyüme faktörlerinden ayırır(124).

1.2.2 Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ilk olarak 1980'lerde Hans Thoenen ve Yves Barde tarafından başlangıçta domuz beyninden saflaştırılmış ve düşük konsantrasyonlarda eksprese edildiği bulunmuştur(131). BDNF, otonomik(OSS) ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronların hayatta kalmasında, farklılaşmasında ve çoğalmasında kritik bir role sahiptir(132). Nörotrofinlerin biyolojik rolleri başlangıçta sinir sisteminin gelişimi sırasında tanımlanmış olsa da, özellikle BDNF'nin yetişkin sinir sisteminde sinaptik bağlantıları, sinap yapısı, nörotransmitter salınımını ve sinaptik plastisitesini düzenleme gibi birçok rolü olduğu görülmüştür(133).

mBDNF başlangıçta 270 amino asitten oluşan proBDNF olarak adlandırılan bir öncü protein olarak sentezlenir(132). Olgun formu oluşturmak için yaklaşık 120 amino asitten oluşan N-terminali parçası yani prodomain, hücre içi ve / veya hücre dışı furin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve metaloproteazlar gibi proteazlar ile trans-Golgi ve salgı granüllerinde proteolitik olarak parçalanır(132,134).

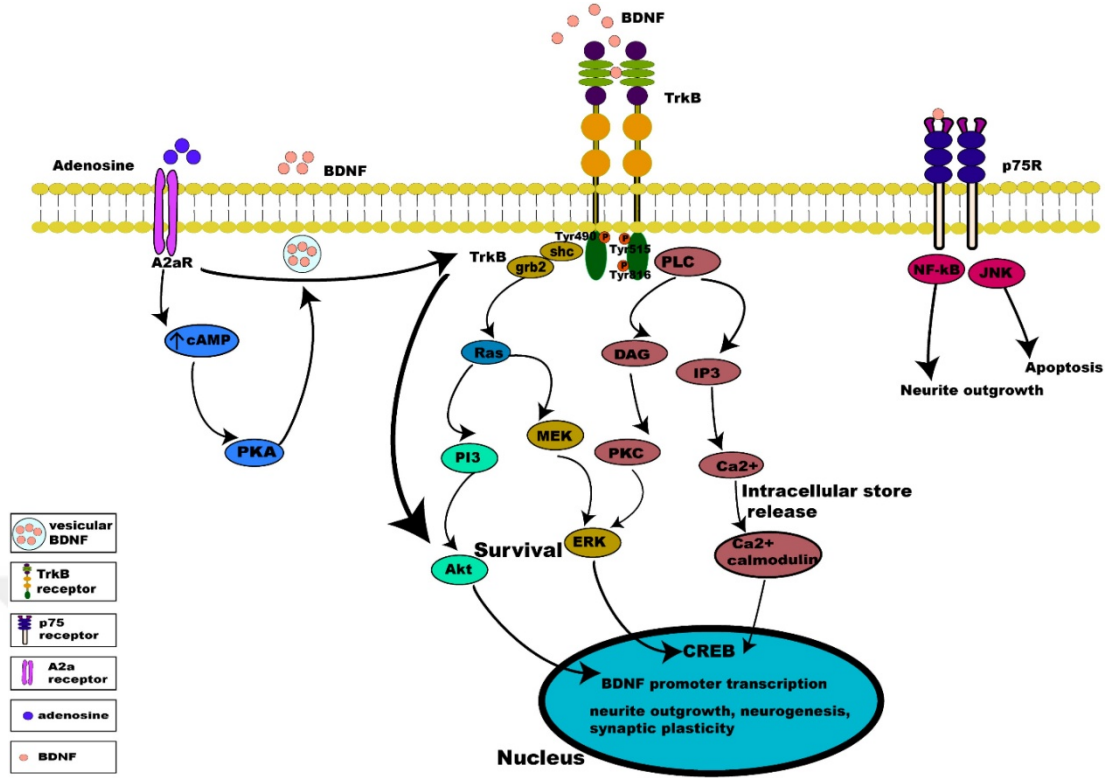
Golgi içinde bulunan hedef alıcı reseptör sortilin, BDNF prodomainine bağlanarak BDNF'nin golgi içi salgı yolunu düzenleyen kritik düzenleyicisidir. Özellikle, Golgi içi sortilin, proBDNF'nin salgı granüllerine doğru hedeflenmesi için zorunlu iken, sortilin p75NTR yoluyla proBDNF ve proNGF'nin pro-apoptotik sinyalleme sinin temel bir koruyucusudur(135) (Şekil 12). Böylece, Golgi içi serbest sortilin düzenlenmiş salgıyı uyarak olgun BDNF'nin sinyalini dolaylı olarak arttırabilirken, hücre zarına bağlı sortilin doğrudan proBDNF ve pro-NGF'nin sinyallemesine aracılık eder(135). Presinaptik terminalde, sinaptotagmin-IV ve SNARE, Syb2, SNAP25 ve SNAP47'nin BDNF'nin aktiviteye bağlı veziküler salınımını düzenlediği gösterilmiştir(133). Bu nedenle geleneksel olarak BDNF sentezinin ve sekresyonunun presinaptik nöronal bölgelerden oluştuğu varsayılmıştır. Ektopik olarak eksprese edilen ve endojen BDNF'nin lokalizasyonu sinaptotagmin ve sekretogranin II gibi veziküler markerler ile gösterilerek presinaptik depolanma ve salıverilmeye yönelik *in vitro* kanıtlar elde edilmiştir(133).



Şekil 12. BDNF izoformları ve hedeflediği moleküller.

Yeni kanıtlar BDNF'nin astrositler, mikroglia ve sinaps sonrası dendritler dahil olmak üzere sinapsın diğer bileşenlerinden de sentezlenebildiğini ve salgılanabildiğini göstermiştir(133).

BDNF'nin hücre biyolojik fonksiyonuna yüksek afiniteli reseptör TrkB aracılık eder ve düşük afiniteli reseptör p75NTR ile de modüle edilir (Şekil 13). Genel olarak, TrkB, BDNF sinyallerini Ras (bir GTPase) -ERK (hücre dışı sinyal regüle edilmiş kinaz), PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) / Akt (protein kinaz B) ve/veya PLC γ (fosfolipaz C-gama) yolları üzerinden iletir(136). Ras-ERK ve PI3K / Akt yolları, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde eksprese edilir ve büyüme ve hayatta kalmayı destekler(137,138). PLC γ 'nin aktivasyonu, hücre içi depodan Ca⁺² salınmasını kolaylaştırmak için ikincil haberci inositol trisfosfat (IP3) üretmek üzere PtdIns P2'yi hidrolize eder ve iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla Ca⁺² akışına yol açar, böylece hücre içi Ca⁺² seviyesini ve Ca⁺² bağımlı yolların aktivitesini artırır(139,140).



Şekil 13. Hücre içi BDNF-TrkB ve TrkB-A2a reseptörlerinin sinyal yolağı.

Yapılan ilk çalışmalarda BDNF santral fizyolojik ve patolojik ağırdaki temel bir modülatör olarak tanımlanmıştır(141). Sonraki çalışmalarda BDNF'nin enterik sinir sistemi (ENS) nöronları ve barsak mukozası epiteli ve interstisyum dâhil olmak üzere barsak kanalında bolca dağıldığı görülmüştür(142–145). Barsak epitel hücreleri gibi nöronal olmayan hücreler de BDNF salgırlar. BDNF'nin embriyonik kök hücrelerinden enterik sinir ağı oluşumunu güçlendirmede ve refleks sinir yolu rejenerasyonunu kolaylaştırmada önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir(146,147). Bu nedenle, BDNF ENS nöron sağkalımı ve intestinal fonksiyonun düzenlenmesinde önemlidir(148). BDNF, 5 HT (5-hidroksitriptamin), substant P ve CGRP (Kalsitonin gen ile ilgili peptid) gibi uyarıcı nörotransmitterlere nöronal tepkimeyi artırarak, sinaptik veziküllerin enterik sinir sisteminden salınmasının kolaylaştırılmasına yol açabilir(149).

BDNF'nin doku ekspresyonu yaşam süresi boyunca değişir. İnsan serum BDNF konsantrasyonu, yaşamın ilk birkaç yılında artar ve daha sonra yetişkinlikte hafif azalır. Yaş sadece BDNF ifadesini değil aynı zamanda proBDNF'nin olgun BDNF'ye dönüşümünü de etkiler(150).

BDNF genindeki tek bir nükleotit polimorfizmi (SNP) çalışmasında BDNF'nin prodomaininde kodon 66'da valini (Val66Met) metiyonine dönüştüren Val66Met mutasyonunun hafıza fonksiyonunu, BDNF'nin nöronal aktiviteye bağlı salgılanmasını ve BDNF'nin sinaps sıralamasını önemli ölçüde etkilediği görülmüştür(151).

1.2.3 Nörotropin-3 (NT-3)

Nörotrofin ailesinin üçüncü üyesi olan neurotrophin-3 (NT-3) 1990 yılında Max Planck Enstitüsünde bir grup tarafından keşfedildi(152). NT-3 böbrek, akciğer, karaciğer, serebellum, medulla ve hipokampusta izole edilmiştir(128). NT-3 işlevini TrkC reseptörü aracılığıyla gösterir(153). NT-3, kas ve tendon reseptörlerinin gelişimi için gereklidir. NT-3 ve propriyoseptif sistemlerin fonksiyonel etkinliği arasındaki ilişki uygun propriyoseptif innervasyon geliştirmeyen ve doğumdan kısa bir süre sonra ölen NT-3 fareler kullanılarak gösterilmiştir(154).

1.2.4 Nörotropin-4/5 (NT-4/5)

Neurotrophin-4/5 (NT-4/5), sinir büyüme faktörü ailesinin dördüncü üyesidir ve çeşitli yönleri ile nörotrofin ailesinin diğer üyelerinden ayrılmaktadır. NT-4/5 mRNA, çevresel sinyallerden daha az etkilenmesine rağmen diğer nörotrofinlerden daha düşük seviyelerde eksprese edilir(155). Özellikle beyinde, diğer nörotrofinlerin ekspresyonunu düzenleyen birçok uyaran NT-4/5'i etkilemez(155).

NT-4/5, otonomik ve merkezi sinir sistemlerinin nöronal sağkalım faktörüdür(156). Bazı deneyler, NT-4/5 lokal enjeksiyonunun, yaralanan sinirin aksonal yapısının rejenerasyonunu sağlayarak sinir fonksiyonunu önemli ölçüde düzelttiğini doğrulamıştı(157). NT-4 nöronal dejenerasyonu koruyabilir ve periferik motor nöron hasarını tedavi etmek için kullanılabilir. NT-4/5 merkezi sinir sisteminde yaygın bir şekilde dağılmıştır(156).

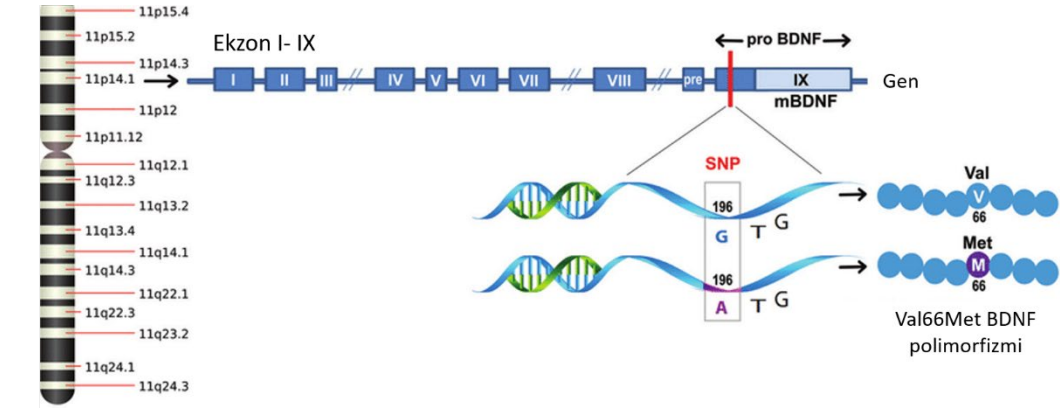
NT-4/5, düşük afiniteli p75 reseptörü ve yüksek afiniteli TrkB reseptörü olmak üzere iki tip spesifik reseptöre sahip olup, bunlardan TrkB reseptörü, NT-4 / 5'in spesifik sinyal iletim reseptörüdür(156).

1.3 Val66Met Polimorfizmi

BDNF geni (MIM:113505) 11.kromozomun kısa kolunun 13.bölgesinde (11p13) bulunmaktadır. 70 kb uzunluğunda olup 11 ekzon ve 9 fonksiyonel promotora sahiptir (Şekil 14). Çeşitli uyaranlara cevap olarak en az 34 mRNA transkript üretebilir. Guaninden Adenine tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ekzon 2'nin (rs6265) 196. pozisyonunda bulunur (G196A). Bu polimorfizm, insan BDNF proteininin 5' prodomaininde değişimine sebep olacak 66.kodonda Valin'den Metionine (Val66Met) değişim ile sonuçlanır. Bu polimorfizm proBDNF'nin hücre içi paketlenmesini ve aksonal iletimini ayrıca sinapslardaki aktivite bağımlı BDNF sekresyonunu etkiler. Bu değişiklik mutlaka olgun BDNF proteininin biyolojik aktivitesini değiştirmese de, polimorfizm uygunsuz protein katlanmasına ve olgun BDNF'nin reseptör TrkB'sine daha az bağlanmasına yol açarak hipokampal fonksiyonda bozulmalara neden olabilir(158). Polimorfizm potansiyel olarak BDNF protein-protein etkileşimlerini, bağlanma afinitelerini, lokalizasyonu veya proteinin konformasyonel stabilitesini değiştirebilir(158).

Val66met polimorfizminin hipokampal volüm değişiklikleri, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks aktivitesi major depresyon anksiyete, ünipolar/ bipolar bozukluk ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(159–163).

Val66Met polimorfizm sıklığı hem bölgeye hem de etnik kökene bağlı olarak değişmektedir. BDNF Val66Met polimorfizmi baskın (Met taşıyıcılar - Val / Val), kodominant (Met / Met vs. Val / Met vs. Val / Val) veya resesif (Met / Met vs. Val taşıyıcılar) olabilir(150) (Şekil 14). BDNF'nin popülasyon genetik çalışmasında % 0 ila 72 Met /Met allel sıklığı görülmüştür(158). Spesifik olarak, Asya popülasyonunda Çin'deki insanların yaklaşık % 70'i (% 69,5), Japonya (% 66,20) ve Kore (% 69,30), BDNF geninin Met varyant formunu taşımaktadır(158). Bununla birlikte, Met allelinin baskın, ortak ya da resesif olup olmadığı belirsizdir(150).



11. Kromozom

Şekil 14. BDNF gen konumu, yapısı ve Val66Met tek nükleotid polimorfizmini gösteren şema.

BDNF Val66Met polimorfizmi çalışmalarının birçok meta-analizi, bu polimorfizmin ilişkili olduğu semptomların da etnik kökene bağlı olduğunu göstermiştir(164–169). BDNF Val66Met polimorfizminin Avrupalılarda bipolar bozuklukla anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ancak Asyalılarda anlamlı bir ilişki bulunmadığını görülmüştür(170).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1.4 Çalışma Grubu

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (proje no: 2019.04.03.944) tarafından desteklenmektedir ve Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2018/205 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Prospektif olarak yapılan çalışmada, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine Ocak 2019 - Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran ve Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı alan 60 hasta ve 40 sağlıklı birey gönüllülük esasına dayanılarak belirlendi. Çalışma grubunda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, psikiyatrik geçmiş, psikiyatrik ilaç kullanımı, mevcut kronik hastalıklar, kronik ilaç kullanımı, Roma IV kriterleri ve klinik semptom skalası kaydedildi. Çalışmaya katılan bütün gönüllüler gönüllü onam formlarını ve anketlerini doldurdu.

1.5 Örneklerin Toplanması Ve Saklanması

Hasta ve sağlıklı gruplardan 5 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tam kan tüplerinde (TURKplast VaCarrier K3E) toplandı ve çalışmanın yapılacağı zamana kadar -80°C (Nüve DF-590,Türkiye)'de saklandı.

1.6 Örneklerin Değerlendirilmesi

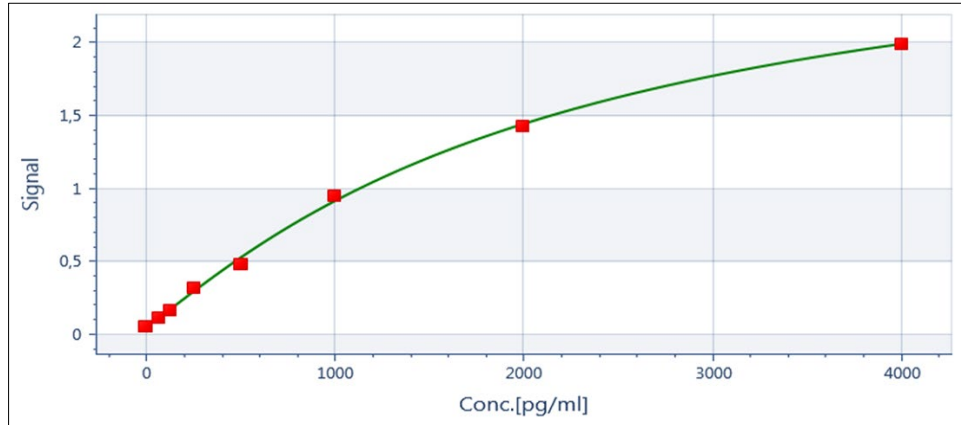
1.6.1 BDNF çalışma metodu

Kan örnekleri, tüm gönüllülerden 8 saatlik açlık sonrası, sabah 8:00 – 9:00 saatleri arasında, antekübital ven kullanılarak (~5 ml) serum ayırıcı tüplere (SST) (Sarstedt, Nümbrecht, Almanya) alındı. Kan serum örnekleri hazırlanmadan önce oda ısısında 30 dakika bekletilerek koagülasyonu sağlandı. Daha sonra kan örnekleri, serum eldesi için 1000 x g'de oda ısısında 10 dakika santrifüj edildi. Serum süpernatant kısmı 2 ml'lik eppendorf tüpler (Eppendorf, Hamburg, Almanya) içerisinde analiz edilecekleri zamana kadar -80 °C (Nüve DF-590,Türkiye)'de

saklandı. BDNF konsantrasyonlarının analiz edilmesinde ve uzun süreli saklanmasında stabilitesi açısından serum örneklerinin daha avantajlı olması nedeniyle plazma yerine serum çalışılmıştır(171,172).

Serum örneklerinde fBDNF (free-serbest BDNF) düzeyleri insan BDNF monoklonal antikorları ile kaplanmış 96 kuyucuklu ELISA plakalarında, ticari satın alınan “Human Free BDNF Quantikine ELISA” test kitiyle (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) üreticinin çalışma protokolüne uygun olarak kantitatif düzeyde analiz edilmiştir. ELISA test kitinin üretici verilerine göre duyarlılığı 20 pg/ml olup, çalışma – içi ve çalışmalar – arası varyasyon değerleri (% CV), sırasıyla 5 ve 9’dur. Örneklerdeki BDNF düzeyleri spektrofotometrik olarak (Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Thermo Fisher Scientific Inc., Finland) 450 nm dalga boyunda, standart BDNF miktarlarına karşılık elde edilen absorbans değerleri standart grafiği üzerinden dört parametrelili lojistik analiz (4-PL) ile hesaplanmıştır. Elde edilen grafiğin determinasyon katsayısı (R^2) 0,999’dur (Şekil 15).

BDNF analizi ELISA testi Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD laboratuvarında çalışılmıştır.



Şekil 15. İnsan fBDNF Standart – Absorbans Eğrisi.

1.6.2 BDNF genotiplendirme

DNA ekstraksiyon kiti (GeneAll Exgene™, Güney Kore) kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda DNA izole edilerek, 150 µl elüsyon solüsyonunda toplandı. Elde edilen DNA kalitesi ve konsantrasyonu 260, 230 ve 280 nm UV’de

spektrofotometrik ölçüm (DeNovix, USA) ile kontrol edildi. Elde edilen DNA moleküllerini içeren tüpler PCR amplifikasyonu yapılana kadar -20°C'de dondurularak saklandı. BDNF Val66Met mutasyonunun genotiplendirmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) tekniği kullanıldı ve deney Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarındaki araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi. DNA fragmanları termal döngü cihazı kullanılarak PCR ile çoğaltıldı. BDNF Val66Met polimorfizmi için kullanılan primer dizileri(173,174):

Forward primer: 5'-ATCCGAGGACAAGGTGGC- 3'

Reverse primer: 5'-CCTCATGGACATGTTTGCAG-3'

20-µLPCR reaksiyonu içerisinde: 25-50 ng DNA (yaklaşık 2µl), 10 x DreamTaq buffer [100 mM Tris-HCl (pH 8.3), 500 mM KCl (pH8.3) ve 20 mM MgCl₂], 0.2 mM dNTP, 1,25 U DreamTaq DNA Polimeraz enzimi (Thermo Fisher Scientific Inc., ABD) ve forward ve reverse primerin herbirinden 10 pmol (Sentebiolab, Türkiye) olacak şekilde reaksiyon tüpleri hazırlandı. PCR döngüleri başlamadan önce termal döngü cihazında PCR tüplerindeki örnekler 95°C'de 5 dakika denatürasyona bırakıldı. Bunu takiben 95°C'de 30 saniye, 60°C'de 15 saniye ve 72°C'de 30 saniye olacak şekilde 35 döngü şeklinde tekrarlandı. Döngülerin tamamlanmasından sonra PCR tüpleri 72°C'de 5 dakika son uzama evresi için bırakıldı. Oluşan PCR ürünleri (304 bp) % 2'lik agaroz jel üzerinde 90V'de 40 dk elektroforez uygulanarak ayrıştırıldı ve SYBRTM Safe DNA boyası (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., ABD) (1 x TBE içinde 1:10000) ile 15dk oda sıcaklığında çalkalamalı inkübatörde bekletilerek boyandı. RFLP için, her bir hastaya ve kontrole ait PCR ürünlerinin alıquotları 8 U *PmlI* (*Eco72I*) (10U/µl) (Thermo Fisher Scientific Inc., ABD) ile enzimatik reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon için, 10µl PCR ürünü, 18µl dH₂O, 2µl 1X Thermo Scientific Tango Buffer (*Eco72I* aktivitesi % 100) [33 mM Tris-acetate (pH 7,9), 10 mM magnesium acetate, 66 mM potassium acetate, 0,1 mg/ml BSA] ve 8 U *PmlI* (*Eco72I*) (10U/µl) 1,5 ml ependorf tüplerinde toplandı ve 37°C'de inkübe edildi. Oluşan sindirilmiş BDNF fragmanları % 2,5'lik agaroz jel üzerinde 90V'de 40dk elektroforez uygulanarak yürütüldü ve SYBRTM Safe DNA boyası (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., ABD) (1 x

TBE içinde 1:10000) ile 15dk oda sıcaklığında çalkalamalı inkübatörde bekletilerek boyandı. DNA bantları jel görüntüleme sistemi kullanılarak (GEN-BOX ImagER Fx, Türkiye) görüntülendi ve BDNF geni için polimorfizm varlığı veya yokluğu belirlendi. Val/Val allellerine sahip olan örneklerde iki adet (124 ve 180 bp), Val/Met allellerine sahip örneklerde üç adet (304, 180, 124 bp) ve Met/Met allellerine sahip örneklerde tek (304 bp) DNA bandı oluşması beklenildi.

1.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme çalışmaya dâhil edilen 60 hasta ve 40 kontrol grubu ile yapılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS Inc., IL, Chicago) paket programı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilks testiyle incelenmiş ve grupların karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak, iki grup karşılaştırmaları için Independent Samples t test veya Mann-Whitney U test, hastalık evrelerinin karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde beklenen değer kuralına bağlı olarak Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Tüm gruplardaki genotip ve allel frekanslarının Hardy-Weinberg dengesine uygunluğu ki kare testi ile analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki genotip ve allel frekansları ki kare testi ile analiz edilmiştir. Sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak; ölçümle elde edilen veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. Önem derecesinin tespitinde, p değeri 0,05'ten küçük ise istatistiki olarak önemli, yüksek ise önemsiz olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

1.8 Demografik Özellikler

Çalışmaya 60 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 olgu alınmıştır. Olguların % 60'ı (n=60) İBS tanılı ve % 40'ı (n=40) sağlıklı kontrol grubundan oluşmuştur. Toplam olgularımızın % 57'si (n=57) kadın, % 43'ü (n=43) erkek vakalardan oluşurken, sağlıklı grubun % 60'ı (n=24) kadın, % 40'ı (n=16) erkek vakalardan, İBS olgularının ise % 55'i (n=33) kadın, % 45'i (n=27) erkek vakalardan oluşmaktaydı. Cinsiyete göre İBS olan ve olmayan hastaların dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (p=0,387) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.

		Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet n (%)	Kadın	33 (%55)	24 (%60)	0,387
	Erkek	27 (%45)	16 (%40)	

Tüm olgu gruplarının yaş ortalaması $40,35 \pm 13,6$ (18-71) , İBS hastalarının yaş ortalaması $38 \pm 13,69$ (18-71) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $42 \pm 13,36$ (18-69) olarak saptanmıştır. Yaş ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,139) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları.

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	$38 \pm 13,69(18-71)$	$42 \pm 13,36(18-69)$	0,139

Çalışmaya dâhil edilen hastaların % 36,7 (n=22)'sında psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu ve hastaların % 21,7 (n=13)'sı aktif olarak psikiyatrik tedavi almaktaydı. Kontrol grubunda psikiyatrik hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olan hasta bulunmamaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanımı.

n(%)		Psikiyatrik Hastalık Öyküsü		Psikiyatrik İlaç Kullanımı	
		Var	Yok	Var	Yok
Grup	Hasta (n=60)	22 (%36,7)	38 (%63,3)	13 (%21,7)	47 (%78,3)
	Kontrol (n=40)	0 (%0)	40 (%100)	0 (%0)	40 (%100)
Toplam (n=100)		22 (%22)	78 (%78)	13 (%13)	87 (%87)

Tüm olguların % 27 sini sigara kullanan, % 8'ini daha önce kullanmış ve % 65'ini hiç sigara kullanmamış kişiler oluşmaktaydı. Hasta grubunda aktif sigara içme oranı % 35 iken kontrol grubunda % 15 idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sigara içme özellikleri.

		Sigara			Total
		Var	Yok	Bırakmış	
Grup	Hasta n(%)	21 (%35)	33 (%55)	6 (%10)	60
	Kontrol n(%)	6 (%15)	32 (%80)	2 (%5)	40
Total n(%)		27 (%27)	65 (%65)	8 (%8)	100

Çalışmaya dâhil edilen 60 hastanın İBS alt gruplaması yapıldığında hastaların % 43,3'ünün ishal ile İBS, % 38,3'ünün kabızlık ile İBS ve % 18,3'ünün karışık dışkı düzeninde İBS olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların İBS alt grup dağılımları.

		İBS alt gruplama		
		İBS-İ	İBS-K	İBS-M
Cinsiyet n(%)	Kadın	13 (%21,7)	13 (%21,7)	7 (%11,6)
	Erkek	13 (%21,7)	10 (%16,7)	4 (%6,6)
Toplam		26 (%43,3)	23 (%38,3)	11 (%18,3)

Klinik semptom skalaları değerlendirildiğinde hastaların % 13,3'ünde karın ağrısı, % 18,3'inde karın şişkinliği, % 33,3'ünde rahatsızlık hissi, % 18,3'inde yemek sonrası karın ağrısı, % 30'unda şişkinlik, % 38,3'inde mide,barsak gazı, % 33,3'ünde yorgunluk, % 15'inde anksiyete, % 5'inde depresyon, % 18,3'inde stress ve % 23,3'ünde aciliyet en yüksek puanı alan semptomlar olarak görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Klinik semptomlar ve hasta oranları.

Semptomlar n (%)	1 nadiren	2	3	4	5 daima
Karın ağrısı	16 (%26,7)	11 (%18,3)	14 (%23,3)	11 (%18,3)	8 (%13,3)
Karın şişkinliği	10 (%16,7)	8 (%13,3)	22 (%36,7)	9 (%15)	11 (%18,3)
Rahatsızlık hissi	5 (%8,3)	7 (%11,7)	12 (%20)	16 (%26,7)	20 (%33,3)
Yemek sonrası karın ağrısı	19 (%31,7)	10 (%16,7)	10 (%16,7)	10 (%16,7)	11 (%18,3)
Şişkinlik	7 (%11,7)	4 (%6,7)	21 (%35)	10 (%16,7)	18 (%30)
Mide, barsak gazı	4 (%6,7)	6 (%10)	12 (%20)	15 (%25)	23 (%38,3)
Yorgunluk	5 (%8,3)	6 (%10)	16 (%26,7)	13 (%21,7)	20 (%33,3)
Anksiyete	14 (%23,3)	10 (%16,7)	17 (%28,3)	10 (%16,7)	9 (%15)
Depresyon	21 (%35)	18 (%30)	13 (%21,7)	5 (%8,3)	3 (%5)
Stress	8 (%13,3)	9 (%15)	20 (%33,3)	12 (%20)	11 (%18,3)
Aciliyet	10 (%16,7)	15 (%25)	10 (%16,7)	11 (%18,3)	14 (%23,3)

1.9 BDNF Düzeyi

BDNF düzeyi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan ELISA ölçüm kitinin kapasitesi nedeni ile çalışmaya dâhil edilen 100 hastadan 55'i İBS tanılı ve 33'ü sağlıklı kontrol olmak üzere 88 hastadan BDNF serum düzeyi ölçümü yapıldı. 12 hasta rastgele seçim ile işlem dışı bırakıldı.

Serum BDNF düzeyleri hasta grubunda ortalama $781,888 \pm 254,758$ pg/mL (128,48-1501,6) idi. Kontrol grubunda ise $988,715 \pm 445,232$ pg/mL (66,1-1948,8) olarak tespit edildi. Ortalama serum BDNF düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,019$). İBS alt gruplarının BDNF düzeylerine bakıldığında ishal baskın grupta ortalama 695,147 (128,48-1100,6), kabızlık baskın grupta 844,270 (544,2-1501,6) ve karışık tipte olan grupta 873,98 (431,0-1268,6) olup İBS-İ ile İBS-M arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,032$). Ancak İBS-İ ile İBS-K ve İBS-K ile İBS-M arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,061$, $p=0,788$). Ayrıca İBS-M ve İBS-K ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,204$, $p=0,444$) (Tablo 7).

Tablo 7. İBS alt grupları ve kontrol gruplarının BDNF düzeyleri.

		Ortalama	Minimum	Maksimum
Hasta	İBS-İ	$695,1472 \pm 196,464$	128,48	1100,60
	İBS-K	$844,2700 \pm 294,571$	544,20	1501,60
	İBS-M	$873,9800 \pm 253,623$	431,0	1268,60
	Toplam	$781,8887 \pm 254,758$	128,48	1501,60
Kontrol		$988,7158 \pm 445,232$	66,10	1948,80

BDNF düzeyinin semptomlarla ilişkisi değerlendirildiğinde sadece rahatsızlık hissi ve şişkinlik semptomlarının en düşük ve en yüksek şiddeti arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,028$, $p=0,02$). Rahatsızlık hissi ve şişkinlik semptom şiddeti fazla olan hastalarda BDNF düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer semptomlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,06$) (Tablo 8).

Tablo 8. İBS hastalarının semptom şiddetine göre ortalama BDNF düzeyleri.

	Semptom Şiddeti – Ortalama BDNF Düzeyi			p
		1	5	
Semptomlar	Karın ağrısı	631,538±212,585	805,90±223,414	0,08
	Karın şişkinliği	744,266±254,165	742,86 ±141,571	0,988
	Rahatsızlık hissi	607,200±195,976	834,736±192,442	0,028
	Yemek sonrası karın ağrısı	748,698±299,699	795,418±197,233	0,652
	Şişkinlik	606,571±127,169	786,647±170,993	0,02
	Mide barsak gazı	788,000±237,829	836,617±234,417	0,706
	Yorgunluk	694,400±218,882	823,764±308,301	0,436
	Anksiyete	765,984±256,819	786,244±231,047	0,852
	Depresyon	784,978±204,672	938,733±291,905	0,263
	Stress	732,885±212,801	790,781±219,069	0,534
	Aciliyet	753,650±209,408	760,200±215,494	0,945

İBS tanılı hastalar, kontrol grubu ve tüm hastalarda BDNF düzeyi kadın ve erkek cinsiyete göre ayrı ayrı karşılaştırılmış, hiçbir grupta BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,06$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre BDNF düzeyleri.

		Ortalama	Minimum	Maksimum	p
Hasta	Kadın (n=30)	831,360±278,77	481,60	1501,60	0,115
	Erkek (n=25)	722,523±213,05	128,48	1230,60	
Kontrol	Kadın (n=21)	1005,171±410,48	286,40	1948,80	0,784
	Erkek (n=12)	959,918±518,54	66,10	1887,00	
Toplam	Kadın (n=51)	902,929±346,32	286,40	1948,80	0,174
	Erkek (n=37)	799,516±353,71	66,10	1887,00	

Tüm olguların BDNF düzeyi kronik hastalıklarına göre değerlendirildiğinde; kronik hastalığı olmayanlarda ortalama BDNF düzeyi 409,825±158,463 iken kronik hastalığı olanlarda 501,989±217,117 olarak görüldü. Kronik hastalığı olanlarda BDNF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,042). Hipertansiyon, hipotroidi, diyabetes mellitus ve psikiyatrik hastalıklar birlikte değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,147) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların kronik hastalıklarına göre BDNF düzeyleri.

	Kronik Hastalık		p
	Var (n=19)	Yok (n=69)	
BDNF Düzeyi	1003,978±434,235	819,650±316,927	0,042

Tüm olguların psikiyatrik hastalık öyküsü değerlendirildiğinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanların ortalama BDNF düzeyi 371,282±119,944 iken olmayanlarda 448,041±186,704 idi. Gruplar arasında fark vardı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,08) (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm olguların psikiyatrik hastalık öyküsüne göre ortalama BDNF düzeyleri.

	Psikiyatrik Hastalık Öyküsü		p
	Var (n=21)	Yok (n=67)	
BDNF Düzeyi	742,565±239,889	896,083±373,408	0,08

Psikiyatrik ilaç kullanımı tüm olgular için değerlendirildiğinde ilaç kullanımı olan 12 hastanın ortalama BDNF düzeyi 373,553±155,377, ilaç kullanımı olmayan 76 hastanın ortalama BDNF düzeyi 438,593±177,883 olarak görüldü ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,235) (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm olguların psikiyatrik ilaç kullanımına göre ortalama BDNF düzeyleri.

	Psikiyatrik İlaç Kullanımı		p
	Var (n=12)	Yok (n=76)	
BDNF Düzeyi	747,106±310,755	877,187±355,767	0,235

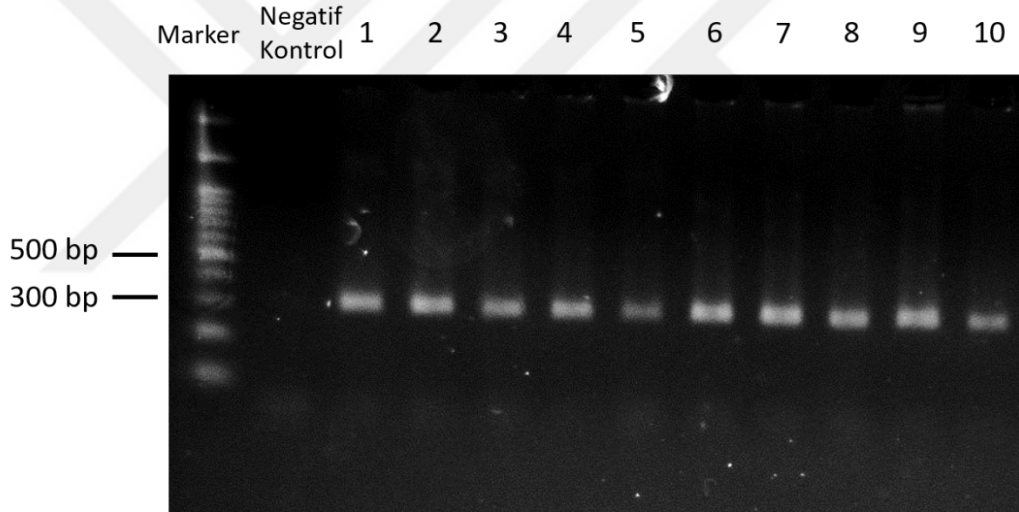
Sigara kullanımına göre tüm olguların BDNF düzeyi karşılaştırıldığında aktif sigara kullanımı olanlarda ortalama BDNF düzeyi 441,218±131,392, sigarayı bırakanlarda 341,585±227,401 ve hiç sigara kullanımı olmayanlarda 433,697±188,764 olarak görüldü. Sigarayı bırakan hastalarda BDNF düzeyi daha düşüktü ama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,442) (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm olguların sigara kullanımına göre ortalama BDNF düzeyleri.

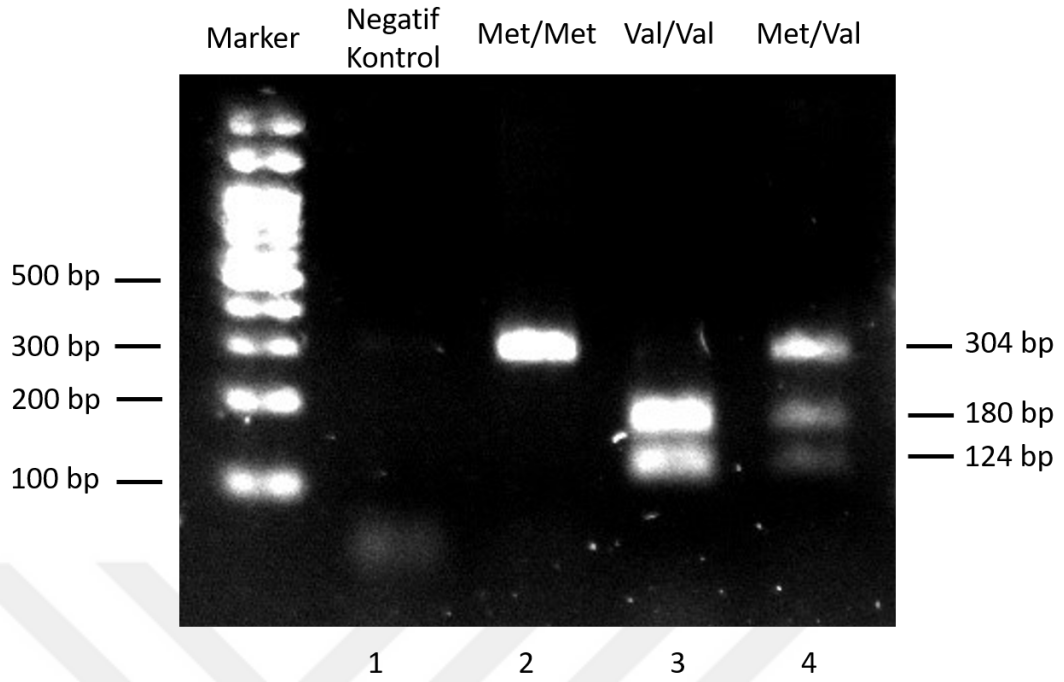
	Sigara Kullanımı			p
	Var (n=27)	Yok (n=55)	Bırakmış (n=6)	
BDNF Düzeyi	882,437±262,784	867,394±377,529	683,170±454,803	0,442

1.10 BDNF Val66Met Polimorfizmi

BDNF geninde polimorfizmin bulunduğu yaklaşık 300 nükleotidlik DNA fragmanı özgül primerler kullanılarak PZR ile çoğaltılarak (Şekil 16) *PmlI* restriksiyon enzimi ile kesildi ve agaroz jel üzerinde analiz edildi. Enzimatik sindirim ile oluşan DNA fragmanlarının büyüklükleri belirlenerek Val/Val(GG), Val/Met(GA), Met/Met(AA) allellere sahip hasta ve kontrol grupları tespit edildi. Val/Val allellere sahip örneklerde PCR-RFLP sonucunda 180 ve 124 bp büyüklüğünde iki adet, Met/Met allellere sahip örneklerde 304 bp büyüklüğünde bir adet, Val/Met heterozigotlarında ise 304,180 ve 124 bp büyüklüğünde üç adet DNA fragmanı gözlemlendi(Şekil 17). 59 hasta ve 40 kontrol olmak üzere toplam 99 olgudan BDNF genotip verileri elde edildi.



Şekil 16. BDNF gen bölgesine özgül primerler kullanılarak gerçekleştirilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR) sonucunda çoğaltılan yaklaşık 300 baz çifti ürünlerin % 2'lik agaroz jelde gösterilmesi. Negatif kontrol, kalıp DNA ilave edilmemiş PCR reaksiyonuna ait örneği içermektedir. 1-10 numaralı kuyucuklara çalışmaya dahil edilen 100 olgudan 10'una ait DNA örnekleri kullanılarak gerçekleştirilen PCR ürünleri yüklenmiştir.



Şekil 17. BDNF gen polimorfizm (Val66Met) analiz (RFLP) sonuçlarının % 2,5'lik agaroz jel üzerinde gösterilmesi. 1-Negatif kontrol (BDNF geninin PCR ile çoğaltılması esnasında kalıp DNA kullanılmamış olan reaksiyona ait örneğin kullanılarak gerçekleştirildiği restriksiyon reaksiyonu), 2- Met/Met (Homozigot, 2 adet 304 bp büyüklüklerinde Met alleleline sahip örnek), 3- Val/Val (Homozigot, restriksiyon sindirimi sonucu 180 bp ve 124 bp uzunluğunda DNA fragmentlerinin oluşumu), 5- Met/Val (heterozigot, 304, 180 ve 124 bp büyüklüklerinde DNA fragmentlerine sahip örnek).

Genotiplendirmesi yapılan 99 olgunun genotip dağılımı; 71 kişide Val/Val (% 71,7), 26 kişide Val/Met (% 26,2) ve 2 kişide Met/Met (% 2,1) olarak saptanmıştır. Allel frekansları ise; Val alleli için % 84,85, Met alleli için % 15,15 olarak bulunmuştur. Ayrıca genotip oranları Hardy-Weinberg eşitliğine (HWE) uyum açısından gözlenen ve beklenen genotip oranları kıyaslanmıştır ($\chi^2=0,045$; $df=2$; $p=0,977$). Çalışılan bu toplumda genotip dağılımı $p>0,05$ ile Hardy-Weinberg eşitliğine uyduğu saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Val66Met genotiplerinin dağılımı.

Genotip	n	Gözlenen Frekans %	Beklenen Frekans % ($\chi^2=0,045$)
Val/Val (GG)	71	71,7	71,27
Val/Met (GA)	26	26,2	25,45
Met/Met (AA)	2	2,1	2,27

İBS tanılı hasta grubuna bakıldığında 40 hastanın Val/Val (% 67,8), 18 hastanın Val/Met (% 30,5) ve 1 hastanın Met/Met (% 1,7) genotipine sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 31 hastada Val/Val (% 77,5), 8 hastada Val/Met (% 20) ve 1 hastada Met/Met (% 2,5) genotipi mevcuttu. Hasta grubunda allel frekansları Val alleli için % 83, Met alleli için % 17; Kontrol grubunda ise Val alleli için % 88, Met alleli için % 12 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında genotip sıklığı bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($\chi^2=1,391$; $df=2$; $p=0,499$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm olgular için genotip sıklığı ve allel frekansı.

	BDNF Genotip Sıklığı (n/%)			Allel Sıklığı (%)		p
	Val/Val (GG)	Val/Met (GA)	Met/Met (AA)	Val (G)	Met (A)	
Hasta (n=59)	40 %67,8	18 %30,5	1 %1,7	%83	%17	0,49
Kontrol (n=40)	31 %77,5	8 % 20	1 %2,5	%87,5	%12,5	
Toplam	71 %71,7	26 %26,3	2 %2	%84,85	%15,15	

BDNF genindeki Val66Met polimorfizmi cinsiyet yönünden incelendiğinde kadınlardaki toplam Val ve Met allel frekansları sırasıyla % 84,2, % 15,8 ve erkeklerde sırasıyla % 85,7, % 14,3 olarak belirlenmiştir. Kadınlar ve erkekler arasında allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hasta kadınlarda Met allel frekansı kontrol kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen (sırasıyla % 18,2 ve % 12,5), aralarında anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=0,803$; $df=2$; $p=0,669$) (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyete göre genotip sıklığı ve allel frekansı.

		BDNF Genotip Sıklığı n (%)			Allel Sıklığı (%)	
		Val/Val (GG)	Val/Met(GA)	Met/Met(AA)	Val (G)	Met (A)
Hasta	Kadın (n=33)	22 (%66,7)	10 (%3,3)	1 (%3)	%81,8	%18,2
	Erkek (n=26)	18 (%69,2)	8 (%30,8)	0 (%0)	%84,6	%15,4
Kontrol	Kadın(n=24)	19 (%79,2)	4 (%16,7)	1 (%4,2)	%87,5	%12,5
	Erkek(n=16)	12 (%75)	4 (%25)	0 (%0)	%87,5	%12,5
Toplam	Kadın(n=57)	41 (%71,9)	14(%26,4)	2 (%3,5)	%84,2	%15,8
	Erkek (n=42)	30 (%71,4)	12(%28,6)	0 (%0)	%85,7	%14,3

Hastaların İBS alt gruplarına göre genotipleri incelendiğinde; ishal ile İBS grubunda 16 hastada Val/Val (% 64) ve 9 hastada Val/Met (% 36), kabızlık ile İBS grubunda 18 hastada Val/Val (% 78,3) ve 5 hastada Val/Met (% 21,7) genotipi saptanmış ve bu iki alt grupta Met/Met genotipine rastlanmamıştır. Karışık dışkılama ile İBS grubunda ise 6 hastada Val/Val (% 54,5), 4 hastada Val/Met (% 36,4) ve 1 hastada Met/Met (% 9,1) genotipi saptanmıştır. İBS-İ, İBS-K ve İBS-M alt gruplarında Met allel frekansı bakımından (sırasıyla % 18, % 11 ve % 27,3) anlamlı fark tespit edilmedi ($\chi^2=6,023$; $df=2$; $p=0,197$) (Tablo 17).

Tablo 17. İBS alt gruplarına göre genotip sıklığı ve allel frekansı.

	BDNF Genotip Sıklığı (n/%)			Allel Sıklığı (%)		p
	Val/Val (GG)	Val/Met (GA)	Met/Met (AA)	Val (G)	Met (A)	
İBS-İ (n=25)	16 (%64)	9 (%36)	0 (%0)	%82	%18	0,197
İBS-K (n=23)	18 (%78,3)	5 (%21,7)	0 (%0)	%89	%11	
İBS-M (n=11)	6 (%54,5)	4 (%36,4)	1 (%9,1)	%72,7	%27,3	

BDNF genindeki Val66Met polimorfizminin hastaların serum BDNF düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildi. Ortalama BDNF düzeyleri Val/Val genotipinde $870,011 \pm 329,096$, Val/Met genotipinde $860,759 \pm 400,802$, Met/Met genotipinde $877,80 \pm 316,218$ olarak görüldü. Üç genotipin ortalama BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,993$) (Tablo 18).

Tablo 18. Val66Met genotipine göre ortalama BDNF düzeyleri.

Val66Met Polimorfizmi	Ortalama	Minimum	Maksimum	p
Val/Val (GG)	$870,011 \pm 329,096$	180,72	1948,80	0,993
Val/Met (GA)	$860,759 \pm 400,802$	66,10	1818,20	
Met/Met (AA)	$877,80 \pm 316,218$	654,20	1101,40	

Hasta ve kontrol grubunun BDNF polimorfizmleri ve serum BDNF düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hasta grubunda Val/Val genotipinde $801,378 \pm 244,324$, Val/Met genotipinde $785,637 \pm 244,699$, Met/Met genotipinde $654,20 \pm 0$ olarak görüldü. Met/Met genotipinde BDNF düzeyi düşük olarak görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,82$). Kontrol grubunda da genotiplere göre BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,87$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun Val66Met genotipine göre ortalama BDNF düzeyleri.

			Ortalama	Minimum	Maksimum	p
BDNF	Hasta	Val/Val (n=37)	801,378±244,324	481,60	1501,60	0,82
		Val/Met (n=16)	785,637±244,699	431,00	1268,60	
		Met/Met (n=1)	654,20±0	654,20	654,20	
	Kontrol	Val/Val (n=26)	967,681±407,114	180,72	1948,80	0,87
		Val/Met (n=6)	1061,083±654,867	66,10	1818,20	
		Met/Met (n=1)	1101,40±0	1101,40	1101,40	

5. TARTIŞMA

İBS, tekrarlayan karın ağrısı, barsak alışkanlıklarının değişmesi ve karın ağrısının dışkılama ile düzelmesi ile karakterize yaygın bir gastrointestinal bozukluktur(2,3). İBS patofizyolojisi bilinmemekle birlikte İBS'yi barsak motilitesinde ve viseral hipersensitivitede değişiklikler, beyin-barsak düzenleyici yollardaki değişiklikler, sindirim nöroimmün fonksiyonunda postenfeksiyöz veya postenflamatuvar değişiklikler ve olası mekanizmalar olarak barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler dâhil olmak üzere birçok hipotez önerilmiştir. Bu çalışma, İBS'li hastalarda serum BDNF düzeyini ve Val66Met polimorfizmi ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışmada İBS patofizyolojisi hakkında bilgi ortaya çıkarabilecek genetik bir faktör hakkında yeni kanıtlar sunulmuştur.

Kore'de yapılmış olan nüfus temelli çalışmalarda her iki cinsiyette benzer(175,176) bir İBS prevalansı bildirilmiş olmasına karşın batı popülasyonlarında yapılan çalışmalarda kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir(177–179). Türkiye'de Yılmaz ve ark. yapmış olduğu Diyarbakır, Batman, Şanlıurfa ve Mardin illerini kapsayan çalışmada hastaların %50.7'sini kadınlar oluşturmaktaydı(180). İBS'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesinin nedeni bilinmemektedir. Ancak kadınların doktora daha sık başvurmaları, psikolojik streslere daha duyarlı olmaları, kadın steroidlerinin visseral duyarlılığı etkilemesi ve ağrı eşiğini azaltması, cinsiyetler arasında santral sinir sistemindeki serotonin sentezindeki farklılıklar, İBS'nin kadınlarda daha sık görülmesine neden olan faktörler olduğu düşünülmektedir(181). Bizim çalışmamızda da İBS hastalarının çoğunluğunu (%55) kadınlar oluşturmaktaydı.

İBS genç yaşta daha sık görülmektedir ve 50 yaş üzerinde İBS sıklığı azalmaktadır(5,20,182). Özden ve ark. yapmış olduğu çalışmada İBS hastalarının yaklaşık yarısının (%46,9) 25-55 yaş arasında olduğu görmüşlerdir(183). Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması da $40,35 \pm 13,6$ idi.

İBS alt tiplerinin dağılımı; değerlendirilen popülasyona, coğrafi konuma ve her alt tipin tanımına bağlı olarak çalışmalarda farklılık göstermektedir. Nagasako ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen İBS alt tipi İBS-İ (% 46), ardından İBS-K (% 32) ve

İBS-M (% 22) olarak görülmüştür(184). İBS-M, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan popülasyon temelli çalışmalarda en sık görülen İBS alt grubuyken(185,186); İBS-K İranlı yetişkinler arasında(187), İBS-İ ise Çin'deki üçüncü basamak hastanelerde en sık görülen alt gruptur(188). Bizim çalışmamızda da %43,3 ile İBS-İ en sık görülen alt grubu oluşturmaktaydı. İshal şikâyeti ile başvuran hasta yönetiminin daha zor olması, ayırıcı tanısında enfektif durumlardan iltihabi barsak hastalıklarına kadar geniş tanı grubu bulunması hastaların üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmelerine neden olmaktadır. Kabızlık şikâyeti birinci basamak merkezlerde yönetilebildiğinden üçüncü basamak merkezlere daha nadir yönlendirilmektedir. Çalışmamızda İBS-İ alt grubunun daha fazla olmasında bu durumun etkili olduğu düşünülmektedir.

Anksiyete bozukluğu, depresyon ve panik bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklara İBS'li hastalarda sık olarak rastlanmaktadır. Sertbaş ve ark. yapmış olduğu çalışmada İBS'li hastaların %34'ünde bir ya da daha fazla psikiyatrik bozukluk saptanmıştır(189). Tolletson ve ark.(190) İBS'li hastaların %29'unda major depresyon, %37'sinde genel anksiyete bozukluğu, Kaplan ve ark. (191) ise % 46 oranında panik hastalıklarına rastlamışlardır. Lydiard ve ark.(192) %29, Walker ve arkadaşları(101) ise %25 oranında İBS'li hastalarda panik bozukluğa rastlamışlardır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde hastaların %36,6'sında psikiyatrik hastalık öyküsü, %21,6'sında da aktif psikiyatrik ilaç kullanımı mevcuttu.

BDNF, merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronların hayatta kalmasında, farklılaşmasında ve çoğalmasında kritik bir role sahiptir. Kısa süreli nikotin uygulamasının sağlıklı bireylerde öğrenme, hafıza ve dikkat dâhil olmak üzere bilişim yönleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Buna karşın, kronik sigara kullanımının, bilişsel işlev, belirgin sözel bellek ve işlem hızı eksiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(193,194). Çalışmamızda sigara içen olguların BDNF düzeylerini de inceledik. Sigara kullanımı ve BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiğini gördük. Zalabany ve ark. 2010 yılında Mısır'da alerji, kronik fiziksel hastalık, düzenli ilaç kullanımı ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 88 hastayı dâhil ettikleri çalışmada BDNF düzeyleri ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır(195). Yalnızca sigara kullanımına erken yaşta başlayanlarda BDNF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Benzer

şekilde Kenny ve ark. yaptıkları çalışmada sigaranın kronik kullanımında BDNF düzeylerinde bir artış tespit etmişlerdir(196). Kim ve ark. ise 2007 yılında yaptıkları çalışmada kronik sigara kullanan, sigarayı bırakan ve hiç kullanmayan kişilerin kan BDNF düzeylerini araştırmış ve BDNF düzeylerini sigara içenlerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır(197). Sigara kullanımının yapısal beyin hasarına yol açtığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(198,199). Nöron sayısının azalması veya fonksiyonunun bozulması sonucu BDNF ekspresyonunun azaldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda sigara kullanan, sigarayı bırakan ve hiç kullanmayan kişilerin kan BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda kontrol grubunda sadece 6 hasta sigara kullanmaktaydı ve 2 hasta sigarayı bırakmıştı. Sigara kullanımı veya öyküsü olan hastaların çoğunu İBS tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle sonuçların iki grup arasında benzer olduğu düşünülmektedir. Daha güvenilir bir analiz için kontrol grubunun genişletilmesi, dolayısı ile de sigara kullanan veya bırakmış olan kişilerin bu grupta artmış olması gerekmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotasının kolonik ve periferik 5-HT'deki değişikliklere aracılık ettiği, gastrointestinal sistem motilitesi ve homeostazının düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Bercik ve ark. yapmış olduğu çalışmada farelere non-invaziv parazit *Trichuris muris*'in sokulmasının BDNF mRNA'sının hipokampal seviyelerini azalttığını göstermiştir(200). Bununla birlikte, probiyotik *Bifidobacterium longum* uygulanması ile hipokampal BDNF mRNA seviyelerini geri kazandırılmıştır. Bu bulgular barsak mikrobiyotasının bağışıklık yanıtının modülasyonunda aktif bir rol oynadığına dair güçlü bir kanıt sağlamıştır.

İBS'li hastalarda mukozal BDNF düzeyini araştıran çalışmalar olmasına karşın bizim çalışmamız taradığımız literatür araştırmasına göre serum BDNF düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Yu Zhang ve ark. 31 İBS-İ tanılı ve 21 kontrol hastasını dâhil ettikleri çalışmada, tüm hastalardan kolonoskopi yapılarak alınan rektosigmoid bölge biyopsi örneklerinde intesitinal mukoza BDNF düzeyini anlamlı yüksek bulmuşlardır(201). Benzer şekilde Peng Wang ve ark. 30 İBS ve 30 kontrol hastasını içeren çalışmalarında yine kolonoskopik yöntemle alınan biyopsi örneklerinde BDNF düzeylerini hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır(149). Ancak Cheung ve ark. ilk kez fonksiyonel dispepsi hastalarında BDNF düzeyini kan

dolaşımından ELİSA yöntemi ile ölçmüştür(202). Bu çalışmada 43 fonksiyonel dispepsi hastası ve 23 sağlıklı kontrolün periferik damar yolundan alınan kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile BDNF ölçümü yapılmıştır. Hasta grubunda serum BDNF düzeyi çalışmamızla benzer şekilde anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum hastaların alt grupları değerlendirildiğinde özellikle İBS-İ hastalarında İBS-K ve İBS-M ye göre anlamlı derecede daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Daha önce de bahsedildiği gibi BDNF proteinini kodlayan çok sayıda BDNF mRNA'sı mevcuttur. Bu mRNAların doku ve bölgeye göre değişen bazal BDNF ekspresyon ve stimülasyonunun regülasyonu sağladıkları düşünülmektedir. Bununla birlikte mRNA içeren I, II ve III eksonlar ağırlıklı olarak beyinde, promoter IV ise periferik dokularda aktiftir(203). BDNF, beyinde özellikle serebral korteks ve hipokampüste yaygın olarak eksprese edilir(158). MSS'de aktivite bağımlı BDNF regülasyonu glutamat, asetilkolin ve serotonin ile "up-regüle" olurken, gama amino bütirik asit (GABA) ile "down-regüle" olmaktadır(203). Schaaf ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada stresin ya da eksojen kortikosteron uygulamasının hipokampusta BDNF protein miktarını azalttığını göstermiştir(204). Karege ve ark ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada beyin ve serum BDNF seviyelerinin benzer olduğunu göstermişlerdir(205). Buda BDNF'nin kan beyin bariyerini geçebildiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir(206). Birçok çalışmada majör depresyon(207), Alzheimer hastalığı(208) ve Parkinson sendromunda(209) BDNF düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir.

BDNF ve TrkB'nin daha önce insanlar da dâhil olmak üzere birçok türün gastrointestinal sisteminde mevcut olduğu ve BDNF'nin barsak mukozasında yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Birkaç çalışma, periferik nöronlar tarafından salgılanan sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF ve glial türevli nörotrofik faktör dâhil olmak üzere çeşitli faktörlerin, kan-sinir bariyerinin bütünlüğünü veya geçirgenliğini korumak için gerekli olabileceğini göstermiştir(210). Yetişkin vasküler endotel (VE) hücrelerinde, BDNF'nin inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak VE-cadherin ekspresyonunu arttırarak endotel bariyer disfonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(211). Ancak BDNF'nin barsak epitelyal bariyer oluşumuna veya bakımına katkıda bulunup bulunmadığı henüz araştırılmamıştır.

Önceki çalışmalarda elde edilen veriler göz önüne alındığında özellikle İBS-İ hastalarının mukozal örneklerinde BDNF seviyesi yüksek bulunurken bizim çalışmamızda hastaların BDNF serum seviyesinin düşük olması İBS’de BDNF’nin daha önce belirtildiği gibi ekson I, II, III’ün etkisi ile merkezi sinir sisteminde ve BDNF’nin kan beyin bariyerini geçtiği göz önüne alındığında periferik kan dolaşımında down-regüle olurken, enterik sinir sisteminde promoter IV aracılığı ile up-regule olduğunu ancak BDNF nin barsak-epitel bariyerden kan dolaşımına geçemediğini düşündürmektedir. Dolayısı ile farklı ekzonlardan mRNA’nın transkripte edilmesi BDNF düzeylerinin dokular arasında farklı oranlarda ekspresyon kontrolünün gerçekleştirilmesini açıklayabilir.

BDNF geninin Val66Met polimorfizmi nöropsikiyatrik hastalıklar, obezite, dismenore, meme kanseri ve mesane kanseri gibi hasta gruplarında araştırılmıştır(150,212–217). Bizim çalışmamız literatür araştırmamızda gördüğümüz kadarı ile İBS ile Val66Met polimorfizm ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

BDNF Val66Met polimorfizminin 58 farklı popülasyon üzerinde incelendiği bir çalışmada Met allel frekansının coğrafyaya ve etnik yapıya göre %0 - %72 arasında dağılım gösterdiği ifade edilmiştir(218).

Pivac ve ark. Hırvat ve Koreli sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları bir çalışmada BDNF Val66Met polimorfizmini Korelilerde: %23,4 Met/Met, %45,9 Val/Met ve %30,7 Val/Val; Hırvatlarda ise: %3,4 Met/Met , %32,4 Val/Met ve %64,2 Val/Val olarak bulmuşlardır(219).

Karnik ve ark. ABD’de Avrupalı 116 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada G allel frekansını %82,8 ve A allel frekansını %17,2 olarak bulmuşlardır(220). Yine ABD’de Avrupalı 128 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise G allel frekansını %86,4; A allel frekansını %13,6 şeklinde bulunmuştur(221). İngiltere’de 401 kişi üzerinde yapılan bir başka çalışmada G allel frekansını %80,5; A allel frekansını ise %19,5(222); Portekiz’de 287 kişi üzerinde yapılan çalışmada G allel frekansını %80,3; A allel frekansını ise %19,7(223) olarak saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalar ile Met allel frekansının etnik yapı ve coğrafyaya göre değiştiği desteklemektedir.

1000 Genom projesinin faz-III sonuçlarına göre; BDNF Val66Met polimorfizminin toplum geneli frekans değerleri; Avrupa toplumunda Val (G) alleli için %80,3 ve Met (A) alleli için %19,7 dir. (www.ensembl.org Erişim tarihi 17.02.2020)

Kaymaz ve ark. Türkiye’de 376 sağlıklı bireyde BDNF Val66Met polimorfizmini değerlendirdikleri çalışmada mutant Met/Met genotipinin dağılımını %1,6 ve Met allel frekansı ise %15 olarak bulunmuştur(224). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise G ve A allel frekansları sırası ile %87,1 , %12,9 ve %86, %14 olarak bulunmuştur (225,226). Çalışmamıza dâhil edilen 40 sağlıklı bireyin BDNF Val66Met polimorfizmi değerlendirildiğinde Met allel frekansı Sözüğüzel ve ark. yapmış oldukları çalışma verileri ile bezerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun genotipleri ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p=0,49$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İrritabl barsak sendromu (İBS) herhangi bir organik nedene dayanmaksızın karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, dışkılamanın formundaki ve sıklığındaki değişiklikler ile karakterize fonksiyonel bir barsak hastalığıdır. İBS patogeneğinde barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma, viseral aşırı duyarlılık, barsak mukozal immün aktivasyonu, diyet intoleransı, artan barsak geçirgenliği, beyin-barsak aksının bozulması ve psikososyal rahatsızlıklar dâhil olmak üzere birçok faktör mevcuttur.

Bu çalışmamızda 60 İBS tanılı hasta ve 40 sağlıklı bireyin serum BDNF düzeyleri ile Val66Met polimorfizminin hastalıkla ve birbirleri ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda temel olarak İBS'li hastalarda kontrol grubuna göre serum BDNF düzeyini anlamlı düşük saptadık. Ancak hasta ve kontrol grubunun genotipleri ve allel frekansları arasında ve BDNF gen polimorfizmi ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. Bu durum BDNF geninin dinamik fonksiyonel regülasyon göstermesi sonucu farklı doku ve patolojilerde çeşitli ekspresyon paternine sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle çalışmanın daha geniş hasta grubunda yapılması ve dolayısı ile Met allel sıklığının arttırılması istatistiksel olarak daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Çalışmamızın, bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Celebi S, Açık Y, Deveci SE, Bahçecioğlu IH, Ayar A, Demir A, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Jul;19(7):738–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2004.03367.x>
2. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome HHS Public Access. *Nat Rev palDisease Prim* [Internet]. 2016;2:16014. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201614%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001845/pdf/nihms-811071.pdf>
3. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(2):133–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1)
4. Gwee KA, Ghoshal UC, Chen M. Irritable bowel syndrome in Asia: Pathogenesis, natural history, epidemiology, and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):99–110.
5. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2017;44(4):655–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.009>
6. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Diagnostic Algorithm for the Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med*. 2017;376:2566–78.
7. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* [Internet]. 2017 Jun;66(6):1075–82. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-311240>

8. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries - A disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(3):317–24.
9. Zhou H, Yao M, Cheng GY, Chen YP, Li DG. Prevalence and associated factors of functional gastrointestinal disorders and bowel habits in chinese adolescents: A school-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):168–73.
10. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Rahman MM, Hasan MQ. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(3):265–73.
11. Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, Goswami A, Singh P, Agnihotri A, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome: A community based study from northern India. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(1):82–7.
12. Husain N, Chaudhry IB, Jafri F, Niaz SK, Tomenson B, Creed F. A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(9):1022–9.
13. Ghoshal UC, Singh R. Frequency and risk factors of functional gastrointestinal disorders in a rural Indian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(2):378–87.
14. Camilleri M. Mechanisms of disease: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1626–35.
15. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1–25.
16. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165–73.

17. Wallon C, Yang PC, Keita Å V., Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut*. 2008;57(1):50–8.
18. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Rezzi S, Martínez C, et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):1–9.
19. Laugerette F, Vors C, Gélœn A, Chauvin MA, Soulage C, Lambert-Porcheron S, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: Possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2011;22(1):53–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.011>
20. Sultan S, Malhotra A. In the Clinic ® Irritable Bowel Syndrome Physician Writers Annals of Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 2017;
21. Lee YY, Annamalai C, Rao SSC. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Hosp Mater Manage*. 2000;25(5).
22. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017;4(1):1–7.
23. Sidhu M, Van Der Poorten D. The gut microbiome Microbiome in health. *Focus 206 Afp* [Internet]. 2017;46(4):206–11. Available from: <http://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2017/April/AFP-Focus-van-de-Poorten.pdf>
24. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11.
25. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: A relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*. 2015;64(1):84–92.

26. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65(12):1951–9.
27. Mckelvey STD. Bile acids and post-vagotomy diarrhoea. 1983;70:177–9.
28. Gälman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1445–53.
29. Manuscript A, Bile I, Biosynthesis A, Associated I, Irritable W, Syndrome B, et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. 2013;10(9):1–15.
30. Camilleri M, Busciglio I, Acosta A, Shin A, Carlson P, Burton D, et al. Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1621–30.
31. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(4):349–59.
32. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, et al. Mast Cell-Dependent Excitation of Visceral-Nociceptive Sensory Neurons in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26–37.
33. Martin-Viñas JJ, Quigley EMM. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis*. 2016;17(9):572–81.
34. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* [Internet]. 2016;7(5):365–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2016.1218585>
35. Moloney RD, Johnson AC, O’Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther*.

2016;22(2):102–17.

36. Carabottia M, Scirocco A, Masellib MA, Severia C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Biol Med.* 2009;1(4):75–81.
37. Rhee, Sang H, Pothoulakis, C and Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306–14.
38. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105–25.
39. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinale Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse und Reizdarmsyndrom. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2018;168(3–4):62–6.
40. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(8):473–86.
41. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8837–45.
42. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(9):1–19.
43. Coletta M, Gates FK, Marciani L, Shiwani H, Major G, Hoad CL, et al. Effect of bread gluten content on gastrointestinal function: A crossover MRI study on healthy humans. *Br J Nutr.* 2016;115(1):55–61.
44. Dimidi E, Rossi M, Whelan K. Irritable bowel syndrome and diet: Where are we in 2018? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(6):456–63.
45. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on

- symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):1–9.
46. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Nutr* [Internet]. 2012;(8). Available from: <https://webvpn.ucr.edu/+CSCO+00756767633A2F2F6A6A6A2E77666762652E626574++/stable/20445860>
 47. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(4):256–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.259>
 48. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: Probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):306–18.
 49. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 May;144(5):903–911.e3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633663/>
 50. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndRome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11353–61.
 51. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut.* 1986;27(1):37–40.
 52. Kalantar JS, Locke GR, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A prospective study. *Gut.* 2003;52(12):1703–7.
 53. Saito YA, Zimmerman JM, S. Harmsen W, De Andrade M, Locke GR, Petersen GM, et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families:

- A family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(7):790–7.
54. Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):376–83.
 55. Xu X juan, Liu L, Yao S kun. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): A potential therapeutic target? *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(1):1–9.
 56. Saito YA, Strege PR, Tester DJ, Locke GR, Talley NJ, Bernard CE, et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: Evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(2):211–8.
 57. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, Tester DJ, Saito YA, Bernard CE, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jun;146(7):1659–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613995>
 58. Hobert O. Gene regulation by transcription factors and MicroRNAs. *Science* (80-). 2008;319(5871):1785–6.
 59. Ren HX, Zhang FC, Luo HS, Zhang G, Liang LX. Role of mast cell-miR-490-5p in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):93–102.
 60. Cheung CKY, Wu JCY. Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17693–8.
 61. Jun S, Kohen R, Cain KC, Jarrett ME, Heitkemper MM. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2011 Mar;23(3):233–9, e116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073637>
 62. Mujakovic S, ter Linde JJM, de Wit NJ, van Marrewijk CJ, Fransen GAJ, Onland-Moret NC, et al. Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C > T is associated with severe dyspepsia. *BMC Med Genet* [Internet]. 2011;12(1):140.

Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/140>

63. Niesler B, Flohr T, Nöthen MM, Fischer C, Rietschel M, Franzek E, et al. Association between the 5' utr variant c178t of the serotonin receptor gene htr3a and bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics*. 2001;11(6):471–5.
64. Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, et al. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008;17(19):2967–77.
65. Kilpatrick LA, Labus JS, Coveleskie K, Hammer C, Rappold G, Tillisch K, et al. The HTR3A polymorphism c. -42C>T is associated with amygdala responsiveness in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Jun;140(7):1943–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420406>
66. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson I V. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* [Internet]. 1997 Feb;24(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043871>
67. Perrey C, Pravica V, Sinnott PJ, Hutchinson I V. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report. *Transpl Immunol* [Internet]. 1998 Sep;6(3):193–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848226>
68. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, Shafieyoun A, Daryani NE, Sharkey KA, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(12).
69. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, Mckernan DP, Chang L, Öhman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(7):1036–48.

70. C. H, U. T, M. S, R. S. The gastrointestinal tract – a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2016;28(12):1765–80. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611888295%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/nmo.12931>
71. Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Grudell A, Busciglio I, Burton D, et al. Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility, and sensation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2008 Jan;294(1):G13-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962356>
72. Camilleri M, Kolar GJ, Vazquez-Roque MI, Carlson P, Burton DD, Zinsmeister AR. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: phenotype and quantitative traits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 Mar 1;304(5):G553-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306084>
73. Uğur Kantar F, Şimşek I, Ercal D, Ülgenalp A, Bora E. Alpha-2-adrenergic receptor gene polymorphism in Turkish population with irritable bowel syndrome. *Turkish J Gastroenterol*. 2013;24(6):483–8.
74. Viramontes BE, Malcolm A, Camilleri M, Szarka LA, McKinzie S, Burton DD, et al. Effects of an alpha(2)-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2001 Dec;281(6):G1468-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705752>
75. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* [Internet]. 2004 Jun;53(6):829–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138209>
76. Sikander A, Rana SV, Sharma SK, Sinha SK, Arora SK, Prasad KK, et al. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A)

- polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2010 Jan;411(1–2):59–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833115>
77. Park S-Y, Rew J-S, Lee S-M, Ki H-S, Lee K-R, Cheo J-H, et al. Association of CCK Receptor Gene Polymorphisms and Irritable Bowel Syndrome in Korean. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):71–6.
 78. Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, Carlson P, Camilleri CE, Burton D, et al. Effect of CCK-1 antagonist, dexloxiglumide, in female patients with irritable bowel syndrome: A pharmacodynamic and pharmacogenomic study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):652–63.
 79. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşchirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* [Internet]. 2003 May;23(3):104–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12739038>
 80. Domschke K, Deckert J, O'donovan MC, Glatt SJ. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2007 Jul 5;144B(5):667–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357147>
 81. Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, Söderström I, Del-Favero J, Adolfsson R, et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2011 Mar 18;6(3):e18035. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437260>
 82. Fukudo S. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Gastrointestinal Physiology [Internet]. First Edit. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier Inc.; 2012. 791–816 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-382026-6.00028-2>
 83. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome. 2007;48–51.

84. Saito K, Kasai T, Nagura Y, Ito H, Kanazawa M, Fukudo S. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Antagonist Blocks Brain–Gut Activation Induced by Colonic Distention in Rats. 2005;1533–43.
85. Sato N, Suzuki N, Sasaki A, Aizawa E, Obayashi T, Kanazawa M. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome. 2012;7(9):1–8.
86. Lee HJ, Lee SY, Choi JE, Kim JH, Sung IK, Park HS, et al. G protein $\beta 3$ subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(7):758–63.
87. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2011 Dec;62(6):591–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314561>
88. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14126–31.
89. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome [Internet]. 1st ed. Vol. 103, Vitamins and Hormones. Elsevier Inc.; 2017. 327–354 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
90. Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(5):666–83.
91. Nozu T, Okumura T. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 interaction in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2015;50(8):819–30.
92. Taché Y, Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(1):8–24.
93. Friedman BH, Thayer JF. Autonomic Balance Revisited: Panic Anxiety and HRV. *J Psychosom Res* [Internet]. 1998;44(1):133–51. Available from:

https://ac-els-cdn-com.spot.lib.auburn.edu/S002239999700202X/1-s2.0-S002239999700202X-main.pdf?_tid=1a418834-d394-11e7-bcb6-00000aabb0f02&acdnat=1511802051_25e89300a5b06d58804d2c9d75ae6bc7

94. Nam SY, Kim BC, Ryu KH, Park BJ. Prevalence and Risk Factors of Irritable Bowel Syndrome in Healthy Screeners Undergoing Colonoscopy and Laboratory Tests. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):47–51.
95. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(9):949–58.
96. Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: Symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or ‘psychomarkers’? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):683–91.
97. Akyüz F. irritable Barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* [Internet]. 2016;20(4):415–20. Available from: <http://guncel.tgv.org.tr/journal/68/pdf/100501.pdf>
98. Bai T, Xia J, Jiang Y, Cao H, Zhao Y, Zhang L, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(5):1018–25.
99. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* [Internet]. 1978 Sep 2;2(6138):653–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/698649>
100. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Feb 19; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144617>
101. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Feb 13; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144634>
102. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, Ford AC. Epidemiological, Clinical, and Psychological Characteristics of Individuals with Self-reported Irritable

- Bowel Syndrome Based on the Rome IV vs Rome III Criteria. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;(June). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.037>
103. Lacy B, Patel N. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 2017;6(11):99.
 104. Camilleri M, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. In: Handbook of Experimental Pharmacology [Internet]. 2016. p. 75–113. Available from: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_102
 105. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2014 Dec;264(8):651–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705634>
 106. Hungin APS, Becher A, Cayley B, Heidelbaugh JJ, Muris JWM, Rubin G, et al. Irritable bowel syndrome: an integrated explanatory model for clinical practice. Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2015 Jun;27(6):750–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703486>
 107. Drossman DA, Chang L, Schneck S, Blackman C, Norton WF, Norton NJ. A focus group assessment of patient perspectives on irritable bowel syndrome and illness severity. Dig Dis Sci [Internet]. 2009 Jul;54(7):1532–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337833>
 108. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Institute for Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Heal (San Fransisco) [Internet]. 2008;(August):1–27. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/history>
 109. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. 2014;49(8):1193–205.

110. Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11439–49.
111. Whorwell PJ. Effective management of irritable bowel syndrome--the Manchester Model. *Int J Clin Exp Hypn* [Internet]. 2006 Jan;54(1):21–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316881>
112. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2008 Nov 13;337:a2313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008265>
113. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8796–806.
114. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Jan;132(1):397–414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241888>
115. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Dec;145(6):1334-46.e1-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958540>
116. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov;107(11):1702–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986437>
117. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to

- evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov;107(11):1714–24; quiz p.1725. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986440>
118. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Feb 1;29(3):329–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006537>
 119. Clavé P. Treatment of IBS-D with 5-HT₃ receptor antagonists vs spasmolytic agents: similar therapeutical effects from heterogeneous pharmacological targets. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2011 Dec;23(12):1051–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093116>
 120. Berman SM, Chang L, Suyenobu B, Derbyshire SW, Stains J, Fitzgerald L, et al. Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT₃ receptor antagonist Alosetron. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Oct;123(4):969–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360456>
 121. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug;109 Suppl:S2-26; quiz S27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091148>
 122. Ghoshal UC, Gwee KA, Holtmann G, Li Y, Park SJ, Simadibrata M, et al. The role of the microbiome and the use of probiotics in gastrointestinal disorders in adults in the Asia-Pacific region - background and recommendations of a regional consensus meeting. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):57–69.
 123. Quigley EMM. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: The Science and the Evidence. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 49 Suppl 1:S60-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447967>
 124. Skaper SD. Neurotrophic factors: An overview. *Methods Mol Biol*. 2018;1727:1–17.

125. Al-Qudah MA, Al-Dwairi A. Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion. *Neurosciences*. 2016;21(4):306–13.
126. Pezet S, McMahon SB. NEUROTROPHINS: Mediators and Modulators of Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29(1):507–38.
127. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. In 2014. p. 3–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-45106-5>
128. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):1–17.
129. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2006;361(1473):1545–64.
130. LEVI-MONTALCINI R, HAMBURGER V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* [Internet]. 1951 Mar;116(2):321–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14824426>
131. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1982;363(11):1295–6.
132. Lim Y, Zhong JH, Zhou XF. Development of mature BDNF-specific sandwich ELISA. *J Neurochem*. 2015;134(1):75–85.
133. Song M, Martinowich K, Lee FS. BDNF at the synapse: Why location matters. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1370–5.
134. Kojima M, Mizui T. BDNF Propeptide: A Novel Modulator of Synaptic Plasticity [Internet]. 1st ed. Vol. 104, Vitamins and Hormones. Elsevier Inc.; 2017. 19–28 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2016.11.006>
135. Leßmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neurosci Res*. 2009;65(1):11–22.
136. Xia C, Shen S, Hashmi F, Qiao L-Y. Colitis-induced bladder afferent neuronal

- activation is regulated by BDNF through PLC γ pathway. *Exp Neurol* [Internet]. 2016 Nov;285(5):126–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488615301333>
137. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EWT, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2007 Aug;1773(8):1263–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488906003156>
 138. Brendan D. Manning, Lewis C. Cantley. AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. 2009;129(7):1261–74.
 139. Mizoguchi Y, Monji A, Nabekura J. Brain-derived neurotrophic factor induces long-lasting Ca²⁺-activated K⁺ currents in rat visual cortex neurons. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2002 Oct;16(8):1417–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12405954>
 140. Numakawa T, Matsumoto T, Adachi N, Yokomaku D, Kojima M, Takei N, et al. Brain-derived neurotrophic factor triggers a rapid glutamate release through increase of intracellular Ca(2+) and Na(+) in cultured cerebellar neurons. *J Neurosci Res* [Internet]. 2001 Oct 1;66(1):96–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599006>
 141. MERIGHI A, SALIO C, GHIRRI A, LOSSI L, FERRINI F, BETELLI C, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2008 Jul;85(3):297–317. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008208000439>
 142. Hoehner J, Wester T, Pahlman S, Olsen L. Localization of neurotrophins and their high-affinity receptors during human enteric nervous system development. *Gastroenterology* [Internet]. 1996 Mar;110(3):756–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508596001205>
 143. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva N V, Paus R, et al. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by

- adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol* [Internet]. 1999 Oct;155(4):1183–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514401>
144. Lucini C, Maruccio L, de Girolamo P, Vega JA, Castaldo L. Localisation of neurotrophin - containing cells in higher vertebrate intestine. *Anat Embryol (Berl)* [Internet]. 2002 May;205(2):135–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12021915>
 145. Radaelli G, Domeneghini C, Arrighi S, Castaldo L, Lucini C, Mascarello F. Neurotransmitters, neuromodulators, and neurotrophin receptors in the gut of pantex, a hybrid sparid fish (*Pagrus major* x *Dentex dentex*). Localizations in the enteric nervous and endocrine systems. *Histol Histopathol* [Internet]. 2001;16(3):845–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510976>
 146. Takaki M, Nakayama S, Misawa H, Nakagawa T, Kuniyasu H. In vitro formation of enteric neural network structure in a gut-like organ differentiated from mouse embryonic stem cells. *Stem Cells* [Internet]. 2006 Jun;24(6):1414–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527901>
 147. Katsui R, Kojima Y, Kuniyasu H, Shimizu J, Koyama F, Fujii H, et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2008 Apr;294(4):G1084–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308859>
 148. Chen F, Yu Y, Wang P, Dong Y, Wang T, Zuo X, et al. Brain-derived neurotrophic factor accelerates gut motility in slow-transit constipation. *Acta Physiol*. 2014;212(3):226–38.
 149. Wang P, Chen FX, Du C, Li CQ, Yu YB, Zuo XL, et al. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(November 2014):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep10121>

150. Tsai SJ. Critical issues in BDNF Val66met genetic studies of neuropsychiatric disorders. *Front Mol Neurosci*. 2018;11(May):1–15.
151. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–69.
152. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. Vol. 344, *Nature*. 1990. p. 339–41.
153. Li R, Wu Y, Jiang D. NT-3 attenuates the growth of human neuron cells through the ERK pathway. *Cytotechnology* [Internet]. 2016;68(4):659–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10616-014-9813-1>
154. Tafreshi AP, Zhou XF, Rush RA. Endogenous nerve growth factor and neurotrophin-3 act simultaneously to ensure the survival of postnatal sympathetic neurons in vivo. *Neuroscience*. 1998;83(2):373–80.
155. D'Angelo L, Avallone L, Cellerino A, de Girolamo P, Paolucci M, Varricchio E, et al. Neurotrophin-4 in the brain of adult *Nothobranchius furzeri*. *Ann Anat* [Internet]. 2016;207:47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aanat.2016.02.005>
156. Zhang H, Qian HY, Li L. Expression of neurotrophin-4/5 in streptococcus pneumoniae meningitis. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2994–3001.
157. Yin Q, Kemp GJ, Yu LG, Wagstaff SC, Frostick SP. Neurotrophin-4 delivered by fibrin glue promotes peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* [Internet]. 2001 Mar;24(3):345–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353418>
158. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis*. 2018;9(3):523–36.
159. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF,

- et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* [Internet]. 2003 Jul 30;23(17):6690–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890761>
160. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* [Internet]. 2003 Dec;5(6):468–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636373>
 161. Savitz J, Solms M, Ramesar R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2006 Jun;5(4):311–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716201>
 162. Cowansage KK, LeDoux JE, Monfils M-H. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2010 Jan;3(1):12–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030625>
 163. da Rocha FF, Malloy-Diniz L, Lage N V, Corrêa H. The relationship between the Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism and impairments in decision making under ambiguity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2011 Jul;10(5):523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401876>
 164. Chen K, Wang N, Zhang J, Hong X, Xu H, Zhao X, et al. Is the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene associated with panic disorder? A meta-analysis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2017;9(2):1–7.
 165. Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA, Ophoff R, Slof-Op't Landt MCT, Middeldorp CM, et al. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: New data and a meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Aug 21;14(6):441–51. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622975.2011.605470>

166. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Apr;61(7):911–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306010729>
167. Terrazzino S, Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism Impacts on Migraine Susceptibility: A Meta-analysis of Case–Control Studies. *Front Neurol* [Internet]. 2017 May 1;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00159/full>
168. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai S-J, Matsushita S, et al. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer’s disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2009;9999B:n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30986>
169. Lin Y, Cheng S, Xie Z, Zhang D. Association of rs6265 and rs2030324 Polymorphisms in Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene with Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. Chen Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 14;9(4):e94961. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0094961>
170. Li M, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Sep;68:218–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763415303286>
171. Polyakova M, Schlögl H, Sacher J, Schmidt-Kassow M, Kaiser J, Stumvoll M, et al. Stability of BDNF in Human Samples Stored Up to 6 Months and Correlations of Serum and EDTA-Plasma Concentrations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jun 3;18(6). Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587193>

172. Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde Y-A. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eNeuro* [Internet]. 5(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29662942>
173. Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Thawnasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014 Jan 21;6(1):6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444121>
174. Al-Hatamleh MAI, Hussin TMAR, Taib WRW, Ismail I. The Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene Val66Met (rs6265) polymorphism and stress among preclinical medical students in Malaysia. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2019 Oct;14(5):431–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31728141>
175. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: A population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201.
176. Han SH, Lee OY, Bae SC, Lee SH, Chang YK, Yang SY, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in Korea: Population-based survey using the Rome II criteria. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(11):1687–92.
177. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: Results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):935–42.
178. Gómez Álvarez DF, Morales Vargas JG, Rojas Medina LMA, Mújica Oviedo SC, Camacho López PA, Rueda Jaimes GE. Factores sociosanitarios y prevalencia del síndrome del intestino irritable según los criterios diagnósticos de Roma III en una población general de Colombia. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(6):395–400.

179. Katsinelos P, Lazaraki G, Kountouras J, Paroutoglou G, Oikonomidou I, Mimidis K, et al. Prevalence, bowel habit subtypes and medical care-seeking behaviour of patients with irritable bowel syndrome in Northern Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(2):183–9.
180. Yilmaz Ş, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoglu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: A stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract*. 2005;59(3):361–9.
181. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F, et al. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(SUPPL.2):10–22.
182. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(7):712-721.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
183. Özden A, Köksal A, Oğuz D, Çiçek B, Yilmaz U, Dağlı Ü, et al. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı* The frequency of irritable bowel syndrome in primary care centers of Turkey. *Akad Gastroenteroloji Dergisi* [Internet]. 2006;5(1):4–15. Available from: <http://www.akademik.tgv.org.tr/journal/13/pdf/28.pdf>
184. Kibune-Nagasako C, Garcia-Montes C, Silva-Lorena SL, Aparecida-Mesquita M. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2016;108(2):59–64.
185. Lin S, Mooney PD, Kurien M, Aziz I, Leeds JS, Sanders DS. Prevalence, investigational pathways and diagnostic outcomes in differing irritable bowel syndrome subtypes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1176–80.
186. Su AM, Shih W, Presson AP, Chang L. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 Jan;26(1):36–45. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.12220>

187. Keshteli AH, Dehestani B, Daghighzadeh H, Adibi P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome and its subtypes among iranian adults. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):253–8.
188. Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Apr;27(4):760–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2011.06930.x>
189. Sertbas Y, Belli H, Piskinpasa N, Ural C, Akbudak M, Sertbas M, et al. Assesment of psychiatric symptoms and co-morbidities in patients with irritable bowel syndrome. *West Indian Med J* [Internet]. 2012 Aug;61(5):544–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441380>
190. Tollefson GD, Luxenberg M, Valentine R, Dunsmore G, Tollefson SL. An open label trial of alprazolam in comorbid irritable bowel syndrome and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1991 Dec;52(12):502–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1752852>
191. Kaplan DS, Masand PS, Gupta S, Kaplan DS, Masand MDPS, Gupta S. *Annals of Clinical Psychiatry The Relationship of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Panic Disorder The Relationship of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Panic Disorder*1. 2016;1237(November).
192. Lydiard RB, Laraia MT, Howell EF, Ballenger JC. Can panic disorder present as irritable bowel syndrome? *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1986 Sep;47(9):470–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3745130>
193. Boksa P. Smoking, psychiatric illness and the brain. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(3):147–9.
194. Campos MW, Serebrisky D, Castaldelli-Maia JM. Smoking and Cognition. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet]. 2017 May 17;9(2):76–9. Available from:

<http://www.eurekaselect.com/node/144467/article>

195. El-Zalabany L, El-Morsi D, El-Dakrory S, Aba El -Hassan A, Yousef ARY. Smoking And Brain Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) Level In Serum. Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol. 2010;18(2):15–25.
196. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. Mol Brain Res [Internet]. 2000 Dec;85(1–2):234–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169328X00002461>
197. Kim T-S, Kim D-J, Lee H, Kim Y-K. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. Neurosci Lett [Internet]. 2007 Aug;423(1):53–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030439400700643X>
198. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, et al. Smoking and structural brain deficits: A volumetric MR investigation. Eur J Neurosci. 2006;24(6):1744–50.
199. Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, Slikker J, Slotkin TA. Fetal and adolescent nicotine administration: Effects on CNS serotonergic systems. Brain Res. 2001;914(1–2):166–78.
200. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, MacRi J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. Gastroenterology. 2010;139(6):2102–12.
201. Zhang Y, Qin G, Liu DR, Wang Y, Yao SK. Increased expression of Brain-derived neurotrophic factor is correlated with Visceral hypersensitivity in patients with diarrheapredominant irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2019;25(2):269–81.
202. Cheung CKY, Lan LL, Kyaw M, Mak ADP, Chan A, Chan Y, et al. Up-regulation of transient receptor potential vanilloid (TRPV) and down-regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in patients

- with functional dyspepsia (FD). *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(2):1–9.
203. Nair A, Vadodaria KC, Banerjee SB, Benekareddy M, Dias BG, Duman RS, et al. Stressor-Specific Regulation of Distinct Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts and Cyclic AMP Response Element-Binding Protein Expression in the Postnatal and Adult Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2007 Jul 13;32(7):1504–19. Available from: <http://www.nature.com/articles/1301276>
 204. Schaaf MJM, De Jong J, De Kloet ER, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res.* 1998;813(1):112–20.
 205. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261–4.
 206. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology* [Internet]. 1998 Dec;37(12):1553–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390898001415>
 207. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Jul;54(1):70–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322303001811>
 208. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U. Region-Specific Neurotrophin Imbalances in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2000 Jun 1;57(6):846. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.57.6.846>
 209. Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 1999 Jul;270(1):45–8. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394099004632>

210. Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, et al. Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. *J Cell Physiol* [Internet]. 2011 Jan;226(1):255–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.22337>
211. Matsuda S, Fujita T, Kajiya M, Kashiwai K, Takeda K, Shiba H, et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents the endothelial barrier dysfunction induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *J Periodontal Res* [Internet]. 2015 Aug;50(4):444–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jre.12226>
212. Yin Y, Su X, Pan L, Li C. BDNF Val66Met polymorphism and cognitive impairment in Parkinson's disease—a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1901–7.
213. Zamani M, Hosseini SV, Behrouj H, Erfani M, Dastghaib S, Ahmadi M, et al. BDNF Val66Met genetic variation and its plasma level in patients with morbid obesity: A case-control study. *Gene* [Internet]. 2019;705(March):51–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.045>
214. Li C, Zeng X, Liu Z, Li F, Wang K, Wu B. BDNF VAL66MET Polymorphism Elevates the Risk of Bladder Cancer via MiRNA-146b in Micro-Vehicles. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):366–77.
215. Leibovici A, Sharon R, Azoulay D. Bdnf val66met is associated with pre-existing but not with paclitaxel-induced peripheral neuropathy in an israeli cohort of breast cancer patients. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(12):746–8.
216. Olgu BS, Okçu ON, Onuk OMD, Polat M. Budd-Chiari Sendromu (3 Olgu). 1993;1–4.
217. Low I, Kuo PC, Tsai CL, Liu YH, Lin MW, Chao HT, et al. Interactions of BDNF Val66Met polymorphism and menstrual pain on brain complexity. *Front Neurosci*. 2018;12(NOV):1–17.

218. Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA, Fry B, Fan JB, Schaffner SF, et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):810–5.
219. Pivac N, Kim B, Joo H, Hong JP, Muck-seler D. Ethnic Differences in Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism in Croatian and Korean Healthy Participants. 2009;43–8.
220. Karnik MS, Wang L, Barch DM, Morris J, Csernansky JG. memory performance in healthy control subjects. 2011;178(2):425–9.
221. Huang R, Huang J, Cathcart H, Smith S, Poduslo SE. Genetic variants in brain-derived neurotrophic factor associated with Alzheimer’s disease. *J Med Genet* [Internet]. 2006 Aug 11;44(2):e66–e66. Available from: <http://jmg.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jmg.2006.044883>
222. Goodyer IM, Croudace T, Dudbridge F, Ban M, Herbert J. Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):365–71.
223. Lemos C, Mendonc D. BDNF and CGRP interaction : Implications in migraine susceptibility. 2010;30(11):1375–82.
224. Kaymaz B, Altintoprak A, Kayahan B, Aktan C, Coskunol H, Kosova B. The effect of brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism upon alcohol dependence tendency in Turkish alcohol dependents. *Anatol J Psychiatry* [Internet]. 2013;14(1):1. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=34461>
225. Sözügüzel MD. Şiöfreni ve Bipolar Hastalıklarında Rol Oynayan Genlerin Araştırılması. 2008.
226. Özdemir K, Mir S. Mesane Disfonksiyonlu Çocuklarda Tanıda ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde İdrar Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Düzeyleri İle NGF(Ala35Val) Ve BDNF (Val66Met) Genetik Polimorfizmlerinin Rolü. 2013;