



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

**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA  
MUKOZAL MAST HÜCRE ARTIŞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET KÜÇÜKÖNER**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. VEDAT GÖRAL**

**DIYARBAKIR-2008**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Ayşegül Jale Saraç ve İç Hastalıkları A.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Vedat Göral'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamam da emekleri olan Endoskopi ünitesi çalışanlarına, Patoloji bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Hüseyin Büyükbayram' a ve Aile hekimliği bilimdalı başkanı Doç.Dr. İsmail Hamdi Kara' ya teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.D. ve Biyokimya A.D. başkanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez vesilesi ile birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları A.D. çalışanlarına, anneme, babama, kardeşlerime, sevgilim hayatarkadaşım Rümeysama ve tüm sevdiklerime sonsuz şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekil ve Tablolar.....	iv
Özet.....	v
Summary.....	vi
1.Giriş ve Amaç .....	1
2.Genel Bilgiler .....	2
2.1. İrritabl Barsak Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Klinik bulgular.....	3
2.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	4
2.1.5. Patofizyoloji.....	10
2.1.5.1. Psikolojik faktörler .....	10
2.1.5.2. Visseral duyu algılama bozukluğu.....	11
2.1.5.3. Luminal faktörler.....	13
2.1.5.4. Santral sinir sistemi.....	14
2.1.5.5. Anormal motor aktivite.....	15
2.1.5.6. Genetik.....	15
2.1.6. Tedavi.....	16
2.1.6.1. Diyet önerileri.....	16
2.1.6.2. Antispazmotikler.....	17
2.1.6.3. Antidepresanlar.....	18
2.1.6.4. Seratoninerjik ilaçlar.....	19
2.2. Sitokinler.....	20
2.3. Mast hücrelerinin inflamasyondaki rolü.....	22
3. Gereç ve Yöntem.....	26
4. Bulgular.....	28
5. Tartışma.....	31
6. Kaynaklar.....	36

## SİMGELER ve KISILTMALAR

IBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
IBS-C	: İrritabl Bağırsak Sendromu (kabızlık baskın)
IBS-D	: İrritabl Bağırsak Sendromu (diyare baskın)
IBS-M	: İrritabl Bağırsak Sendromu (kabızlık ve diyare ile giden değişken, Miks)
GİS	: Gastrointestinal Sistem
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-Metil-D- Aspartam
IPAN	: İntrensek Primer Afferent Nöronlar
SERT	: Serotonin Geri Alım Taşıyıcısı
CRF	: Corticotropin releasin tactor
SSRI	: Selektif Serotonin Re uptake İnhibitörleri
5HT-3	: 5 Hidroksi Triptamin-3
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IL	: İnterlökin
CRP	: C Reaktif Protein
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle eden faktör
PNS	: Periferik Nöral Sistem
ENS	: Enterik Nöral Sistem

## TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER

Tablo 1. Fonksiyonel Bağırsak Hastalığı Sınıflandırması.

Tablo 2. İBS tanısı konulmadan önce yapılması gereken testler.

Tablo 3. İBS alt türünün belirlenmesi.

Tablo 4. Bristol Dışkı form skalası.

Tablo5. İBS tanısında alarm faktörler.

Tablo 6. İBS Aleyhine Bulgular.

Tablo 7. İBS'nin Ayırıcı Tanısı.

Tablo 8: İBS'de Baskın Semptomlar için olası ilaçlar.

Tablo 9. Kolon biopsi ve lokalizasyon bulguları.

Tablo 10. Olguların sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 11. Gruplar arasında sİL-2 karşılaştırması.

Şekil 1.Bristol Dışkı formu skalası.

Şekil 2. İBS patogenezinde mast hücrenin rolü.

Resim-1: Normal görünümde barsak kesitinin histolojik görünümü.

Resim-2: Mast hücrenin histopatoloik görüntüsü.

Resim-3: Mast hücrenin histopatolojik görüntüsü.

## ÖZET

İrritabl barsak sendromu (İBS), kronik ve tekrarlayıcı karın ağrısı, diyare, kabızlık ve/veya karında şişkinlik ile seyreden fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur. Kabızlık baskın (İBS-C), diyare baskın (İBS-D), karma tip (İBS-M) ve alt sınıfı olmayan şeklinde alt grupları tanımlanmıştır. Tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek için semptomaya dayalı Roma kriterleri geliştirilmiştir. İBS önemli biyolojik ve psikososyal faktörlerin etkileşimidir. Motilite değişikliği, visseral hiperaljezi, beyin barsak etkileşiminin bozulması, anormal merkezi işlem, otonom ve hormonal olaylar, genetik ve çevresel faktörler, postenfeksiyöz sekeller ve psikososyal bozuklukların bireye göre farklı katılımları olur.

Sistemik mastositozun GİS ve GİS dışı semptomlarının İBS ile benzerliği, kolonik mukozal mast hücrelerinin sorumlu olup olmayacağı hipotezini gündeme getirmiştir. Bu hipotezden hareketle yapılan çok sayıda araştırmalarda İBS' lu hastaların kolon mukozasında mast hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda yapılmış araştırmaların işaret ettiği gibi İBS' nun düşük dereceli organik bir hastalık olup olmadığını amaçladık. Bu amaç için yaş ve cinsiyet uyumlu, Roma-III kriterlerini karşılayan 72 İBS hastası ( İBS-D grup 40 kişi, İBS-K 32) ve 50 kontrol grubu oluşturuldu. Vakaların barsak temizliği lavman ile yapıldı, fleksibil kolonoskopi cihazı ile rektum ve çekum mukozasından forcepsle biopsiler alındı. Alınan biopsi materyeli Giemza ve Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Biopsi kesitlerinin histolojik değerlendirmesi, ışık mikroskopisinde 10 odakta mast hücresi sayılıp, ortalaması alınarak 4 basamaklı skala (yok, az, orta, çok) ile yapıldı. Yine her üç grubun serum sitokinleri çalışılıp analizleri yapıldı. Çalışmamızın sonucunda İBS-D gruptaki hastalarımızın rektum ve çekum mukozasında mast hücre artışı ile inflamatuvar sitokinlerden de sIL-2R düzeyinde artış saptandı.

Çalışmamız İBS'nin fizyopatolojisinde düşük dereceli inflamasyonun olduğunu göstermektedir. İBS' nin patogenezinin sorumlu tutulan inflamasyonda ve visseral hipersensitivitede mukozal mast hücre infiltrasyonunun rolü olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: İBS, mast hücre

## SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder characterized by chronic and recurrent abdominal pain, diarrhea, constipation and/or abdominal distention. Subtypes have been defined as IBS constipation predominant (IBS-C), IBS diarrhea predominant (IBS-D), IBS mixed type (IBS-M) and IBS unsubtyped (IBS-U). The Rome criteria based on symptoms have been improved in order to simplify and standardize the diagnose. IBS has been caused by the interactions of biological and psychosocial factors. Motility changing, visceral hyperalgesy, brain-gut axis interactions disorder, autonom and hormonal cases, genetic and environmental factors, post-infectious cases, psychosocial disorders affect every patient in a different way.

The similarity between GIS and non-GIS symptoms of systemic mastocytosis and IBS reveals the hypothesis whether colonic mucosal mast cells affect it or not. In many researches, made via this hypothesis, mast cell infiltration has been determined in colon mucosa of the patients with IBS. As pointed out in our study, we aim to determine whether IBS is a low graded organic disease or not. For this purpose, age and sex matched 72 patients who met the Rome-III criteria for IBS, and ( IBS-D group 40 patients, IBS-K 32) 50 control groups are made. The bowel cleaning of the cases are carried out via enema, and biopsies are taken with flexible colonoscopy apparatus from rectum and caecum mucosa. The material of the taken biopsy is coloured with 'Giemza ve Hematoksilen-Eozin'.The histological evaluation of the biopsy sections is accounted as mast cell in 10 focus in light microscop, and by taking its average is made with 4 graded scala (none, little, middle, much). Serum cytokines of every 3 groups have been studied again and analized. At the end of our study, mast cell increase in rectum and caecum mucosa and an increase in inflammatory cytokine at the level of sIL-2R are determined in patient with IBS-D group.

Our study has shown that a low-graded inflamatur is in the physiopathology of IBS. It is supported that mucosal mast cell infiltration has a role in the inflammation and visceral hypersensitivity leading the pathogenesis of the IBS.

Key Words: IBS, Mast cell

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS), abdominal ağrı ya da rahatsızlığın defekasyon ya da barsak hareketlerinde bir değişiklik ile ilişkili olduğu ve defekasyon bozukluklarının görüldüğü fonksiyonel bir barsak hastalığıdır. İBS önemli biyolojik ve psikososyal faktörlerin etkileşimidir. Motilite değişikliği, visseral hiperaljezi, beyin barsak etkileşiminin bozulması, anormal merkezi işlem, otonom ve hormonal olaylar, genetik ve çevresel faktörler, postenfeksiyöz sekeller ve psikososyal bozuklukların bireye göre farklı katılımları olur (1).

İBS için çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen semptomların oluşumu ve patofizyolojisi ile ilgili fikir birliği yoktur.

Son zamanlarda barsakta düşük dereceli inflamasyonun, İBS ile kuvvetli bir ilişkisinin olduğu rapor edilmiştir (2). İlk olarak Weston ve arkadaşlarının İBS'luların terminal ileum mukoza biopsilerinde artmış sayıda mast hücresi saptaması İBS'nun patofizyolojisinin mast hücresiyle açıklanabileceği tezini gündeme gelmiştir (3). Kemik iliğinden köken mast hücreleri sadece alerjik ve immünolojik reaksiyonlarda değil aynı zamanda enflamasyon olaylarında da rol alan hücrelerdir (4). Yine karın ağrısı, diyare, tenezm gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomları sistemik mastositozlu hastaların % 25'de bulunduğu bilinirken, sistemik mastositozu olmayan ancak GİS semptomları olan hastalarda artmış mast hücresi bulunması bu tezi desteklemiştir (5,6). Ayrıca İBS-Diyareli hastalarda oral mast hücre stabilizatörü, disodyum cromoglycate alımının semptomları düzeltilmesi de bu düşüncüyü kuvvetlendirmiştir (7). Bundan hareketle yapılan çok sayıda araştırmalarda İBS'lu hastaların terminal ileum, çekum, ascenden kolon descenden kolon ve rektum mukozasından alınan biopsilerde mast hücre infiltrasyonunda artış olduğu bulunmuştur (8,9,10,11).

İmmun sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup; başlıca görevleri organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynamaktadır. Yapılan bazı araştırmalarda postenfeksiyöz İBS'lu hastaların rektal biopsiler yapılmış, bu biopsilerde IL-1 $\beta$  ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır (12). Başka çalışmada da İBS' li hastalarda anormal IL-10/IL-12 oranı olduğu gösterilmiştir. IL-10 kontrinflamatuvar sitokin ken, IL-12 proinflamatuvar sitokindir. Yine İBS' lular da genetik polimorfizmden dolayı IL-10 düzeyi düşük bulunmuştur. Tüm bunlar İBS'de proinflamatuvar duruma işaret etmektedir.

Bu tez İBS'nun gerçekte bir inflamatuvar hastalık olup olmadığını, bunun için de kolon biopsilerinde mast hücre artışını saptamak ve serum sitokinleriyle ilişkinin olup olmadığını değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

#### 2.1.1.Tanım

IBS; Abdominal ağrı ya da rahatsızlığın defekasyon ya da bağırsak hareketlerinde bir değişiklik ile ilişkili olduğu ve defekasyon bozukluklarının görüldüğü fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır. İrritabl bağırsak sendromu, spastik kolon, labil veya anstabil kolon, nervöz kolon, mutsuz (unhappy) kolon gibi isimler, evvelce bu hastalara verilmiş isimlerdir. Bazıları da spastik kolit, nervöz kolit, müküslü ve mükömembranöz kolit isimlerini kullanmışlardır (13,14).

Fonksiyonel bağırsak hastalıkları orta yada alt gastrointestinal sisteme bağlanabilecek semptomların gözlemlendiği fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardır. Bu fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar tablo1’de gösterilmiştir (15).

FONKSİYONEL BAĞIRSAK HASTALIKLARI
1.İrritabl bağırsak sendromu
2.Fonksiyonel abdominal distansiyon
3.Fonksiyonel konstipasyon
4.Fonksiyonel diyare
5.Tanımlanmamış fonksiyonel bağırsak hastalığı

**Tablo 1.** Fonksiyonel barsak hastalıkları sınıflaması

#### 2.1.2 Epidemiyoloji:

Dünya genelinde IBS görülme sıklığı %4-35 arasında bildirilmektedir. ABD’de prevalans %15-20 arasındadır. Manning ve Roma kriterleri kullanılarak yapılan tarama çalışmalarında prevalans % 3- 22 arasında bulunmuştur. Bu farklılık daha çok tanımlama kriterlerine bağlanmaktadır. Manning kriterleri gibi duyarlılığı yüksek yöntem kullanıldığında prevalans % 20 iken; Roma kriterleriyle % 10 civarındadır (16). Türkiye’de ROMA-II kriterlerine göre yapılan populasyon çalışmalarında IBS prevalansı İzmir bölgesinde %12,4 bulunmuştur (17). Başka bir epidemiyolojik çalışmada, yetişkinlerin ve ergenlik çağındakilerin yaklaşık %10 ila %20’sinin IBS ile uyumlu semptomları olup, birçok çalışmada kadınların çoğunlukta olduğu (kadın erkek oranı 2/1- 3/1) saptanmıştır (18).

### 2.1.3 Klinik bulguları

IBS genç nüfuzun hastalığı olup olguların büyük çoğunluğu 45 yaşın altındadır. IBS'lu hastalar iki geniş klinik gruba ayrılırlar. Sıklıkla hastalarda karın ağrısı olup buna değişen barsak alışkanlığı ile birlikte kabızlık, diyare veya ikisi birden eşlik eder. İkinci grupta ağrılı diyare vardır. Son grup IBS'lu hastaların %20'ni kapsar ve durumları ayrı bir özellik gibi olsa da genelde IBS varyantı olarak değerlendirilir (19,20).

**Karın Ağrısı:** IBS'da karın ağrısı yoğunluk ve yerleşim açısından oldukça değişkendir. Ağrı hastaların %25'de hipogastriuma,%20'de karının sağ kısmına, %20'de karının sol kısmına, %10'da epigastriuma yerleşir. Ağrı sıklıkla dönemler halinde ve kramp şeklinde olup, zemininde süreklilik gösteren ağrı üzerine de eklenebilir. Karın ağrısı hemen daima gün içinde olduğu için uykusuzluk olağan değildir. Ağrı sıklıkla yemekle veya duygusal stresle alevlenirken, gaz ve gaita çıkarmakla hafifler (21).

**Değişen Barsak Alışkanlığı:** Barsak alışkanlığında değişiklik IBS'nun en belirgin klinik bulgusudur. En önemli özellik kabızlık olup diyare ile yer değiştirebilir fakat genelde bu semptomlardan biri hakimdir. İlk başta kabızlık dönemler halindeyken zamanla süreklilik kazanır ve laksatif ilaçlara karşı direnç kazanır. Gaita muhtemelen uzamış kolon retansiyonu ve spazm sonucu artmış dehidratasyona bağlı olarak daralmış çapı ile genellikle serttir. Başka bir grup hastada ise diyare hakim semptomdur. IBS'nun neden olduğu diyare yumuşak ve az hacimli olup birçok hastada gaita volümü < 200ml'dir. IBS'da nokturnal diyare gelişmez. Diyare duygusal stress ve yemekle artabilir. Gaitadan sonra büyük miktarda mukus glibilir ve bu nedenle müköz kolit terimi kullanılmıştır (22).

**Gaz ve Şişkinlik:** IBS'lu hastalar artmış gaza bağlanabilecek abdominal şişkinlik, artan geğirme veya şişkinlikten yakınırırlar. IBS'lu hastaların çoğunda semptomlar gelişirken barsak distansiyonu azdır, bu durumda şikayetlerin temelinde anormal gaz miktarından çok, distansiyona azalan tolerans olduğunu düşündürür. Ayrıca IBS'lu hastalarda geğirmeyi açıklayabilecek barsak proksimalinden distale doğru gaz reflüsü eğilimi vardır (23,24).

**Üst Gastrointestinal semptomlar:** IBS'u olan hastaların %25 ila %50'si dispepsi, göğüste yanma, bulantı kusmadan yakınırlar. Bu da tutulan bölgenin kolondan ziyade bütün barsaklar olduğunu gösterir. Gastroözefagiyal reflüye ait semptomlar ve dispepsi, IBS'li hastaların üçte birinde görülmektedir. Bazı hastalar yutma güçlüğünden şikayet ederler, bu özellikle yemekler arasında boğazda kitle (globus) şeklinde olur (24). IBS'lu hastalarda semptomlar sadece kolonla ilgili değildir. Sıklıkla genitoüriner sistemle ilgili şikayetler; dismenore, ağrılı cinsel ilişki, impotans, sık idrar, mesanenin tam boşalmaması hissi olarak

sayılabilir. Ayrıca fibromiyalji, bel ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu da sıklıkla IBS ile birlikte görülmektedir.

#### **2.1.4 Tanı ve Ayırıcı tanı**

İBS'de patognomik anormallik belirlenmeyen bir hastalık olduğundan, tanısı pozitif klinik bulguların belirlenmesi ve diğer organik hastalıkların elenmesine bağlıdır. Dikkatli bir hikaye ve fizik muayene tanı koymak için yeterlidir. İBS düşündürülen klinik bulgular şöyledir; zaman içerisinde progresif ilerleme göstermeyen ve değişen barsak alışkanlığı ile birlikte, tekrarlayan karın ağrısı, semptomların stress veya duygusal bozukluk dönemlerinde başlaması, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomların yokluğu, hiçbir kan bulgusu olmayan düşük miktarda gaita (24). Diğer taraftan hastalığın ileri yaşta başlaması, başlangıçtan itibaren ilerleme göstermesi, 48 saatlik açlığa rağmen sebat eden diyare, gece diyaresi varlığı veya steatore tarzı gaita, IBS tanısına karşı araştırmayı gerektirir.

İBS'nin başlıca semptomları olan karın ağrısı, karında şişkinlik, barsak alışkanlığında değişiklik birçok GIS'in organik hastalığının ortak şikayetleri olduğundan, ayırıcı tanı listesi uzundur. Ağrının özelliği, yerleşimi ve süresi spesifik hastalıkları düşünmede yardımcı olur. Epigastrik ve periumblikal bölgede olan IBS'na bağlı karın ağrısı, safra yolu hastalığı, peptik ülser hastalığı, intestinal iskemi, mide ve pankreas kanserinden ayırd edilmelidir. Eğer ağrı sadece alt karında ise kolonun divertiküler hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı), kolon kanseri ihtimali değerlendirilmelidir. Yemek sonrası oluşan şişkinlik, bulantı kusma gastroparezis veya kısmi intestinal tıkanıklığı düşündürür. Giardia lamblia veya diğer parazitlerle intestinal tutulum, benzer semptomlara neden olur. Başlıca yakınmanın diyare olduğu durumda laktaz eksikliği, laksatif suistimali, malabsorbsiyon, hipertroizim, inflamatuvar barsak hastalığı infeksiyöz diyare ihtimali ekarte edilmelidir. Diğer taraftan kabızlık antikolinerjik, antihipertansif, antidepresan gibi birçok ilacın yan etkisi olabilir. Ayırıcı tanıda hipotroidizm, hipoparatroidizm özellikle endokrinopatinin diğer sistemik bulgu ve semptomları varsa değerlendirilmelidir. Ek olarak akut intermitan porfiria ve kurşun zehirlenmesi IBS'na benzer şekilde belirgin yakınma kabızlık ile ortaya çıkabilir. Bütün bu ihtimaller klinik bulgular doğrultusunda şüphelenilir ve uygun tetkik ve incelemeler ile doğrulanır (22,23,24).

İBS tanısı bir ölçüde birçok hastalığın ekarte etmeye bağlı olduğundan bazı tanı yöntemleri rutin olarak uygulanır, diğerlerine ise özgün semptomların varlığında ihtiyaç duyulur. Tanısal değerlendirmenin önemini belirlerken göz önüne alınacak faktörler semptomların süresi, zaman içerisinde semptomların değişmesi, hastaların yaş ve cinsiyeti, hastanın başlangıç bulguları, daha önceki tanısal incelemeler, kolorektal malignite, aile

öyküsü, psikososyal fonksiyon bozukluğun derecesi olmalıdır. Bu durumda hafif semptomlu genç bireyler minimal tanısal inceleme gerektirirken, yaşlı kişiler veya semptomu hızla ilerleyen bireylerde organik hastalık daha titiz ayırt edilmelidir. Genellikle hastaların tam kan sayımı ve rektosigmoidoskopi incelemesi olmalı, ek olarak gaita örneği yumurta ve parazit yönünden değerlendirilmelidir. Olgular 40 yaş üstünde ise çift kontrastlı baryumlu inceleme veya kolonoskopi de yapılmalıdır. Belirgin semptomu diyare veya artmış gaz olan hastalarda, laktaz eksikliği ihtimali hidrojen nefes testi ile ayırd edilmeli veya 3 haftalık laktoz içermeyen diyet önerilmelidir. Dispepsi ile uyumlu semptomları olan hastalara üst GİS radyolojik incelemesi veya özofagogastroduodenoskopi önerilebilir. Postprandiyal sağ üst kadran karın ağrısı olan hastalara safra kesesi ultrasonu yapılmalıdır. IBS'na karşı olan laboratuvar bulguları, anemi, hızlı sedimentasyon hızı, gaitada kan veya lökosit varlığı ve gaita volümünün >200-300ml/dl olmasıdır. Bu bulguların varlığı diğer tanısal değerlendirmeleri düşündürür (22,23,24).

IBS'nin güvenilir bir biyolojik belirteci yoktur. Tanı anamnez, biyokimyasal normalite ve ekartasyona dayanır. IBS tanısında semptomlarla ilişkili bütün hastalıkları dışlama şeklindeki eski görüş, aşırı maliyet kaybı ve gereksiz hasta rahatsızlığı nedeniyle terkedilmiştir. Hekimler çoğu hastada belli tipik semptomları tanıyarak, alarm belirtilerini kontrol ederek, fizik muayeneyle bireyselleştirilmiş tanısal testler kullanmaktadır. Bu daha basit yaklaşım, çoğu hastada güvenilir bir tanı konulmasına ve kapsamlı testlerin özel durumlar için saklanması olanak sağlar. Her hastada basit laboratuvar testleri yapılmalıdır (Tablo 2.)(25).

**Tablo 2.** IBS tanısı konulmadan önce yapılması gereken testler

Her hastada	Dışkı muayenesi, Tam kan sayımı, sedimentasyon, sigmoidoskopi
Gerektiğinde	Batın Ultrasonografi, kolonoskopi, üst GİS endoskopisi

Hastadan hastaya semptomların özelliği değişmekle birlikte, aynı hastada genellikle benzerdir. IBS farklı semptomlarla kendini ortaya koyabildiği için, baskın ana semptomu göre alt gruplara ayrılmıştır;1. Konstipasyon dominant 2. Diyare dominant 3. Konstipasyon-Diyare dönüşümlü 4. Alt türe ayrılmamış IBS olarak ayrılmıştır (Tablo3) (26).

IBS-D, IBS-C ve IBS-M prevalans oranlarının yaklaşık %33 olduğu bir hasta popülasyonunda, hastaların %75'inde alt tip değişmekte ve %29'unda 1 yıl içinde IBS-C ile İ

IBS-D arasında dönüşüm olmaktadır (27). Diğer araştırmalarda hastaların yaklaşık %50'sinde IBS-M bildirilmiştir (28). Bristol Dışkı formu skalası kullanılarak diyare ve konstipasyon da kendi içinde sınıflandırılır (Tablo 4) (29).

### **IBS'nın Alt Türünün Belirlenmesi**

1. Konstipasyon gözlenen IBS (IBS-C): Bağırsak hareketlerinin  $\geq$ %25 sert yada topak dışkılamadan<sup>a</sup> ve  $\leq$ %25'i yumuşak(lapa gibi) ya da sulu dışkılamadan<sup>b</sup> oluşmaktadır.

2. Diyareli IBS (IBS-D): Bağırsak hareketlerinin  $\geq$ %25 yumuşak ya da sulu dışkılamadan<sup>b</sup> ve  $\leq$ %25 sert ya da topak dışkılamadan oluşmaktadır. 'c'

3. Karma IBS (IBS-M) Bağırsak hareketlerinin  $\geq$ %25'i sert ya da topak dışkılamadan<sup>a</sup> ve  $\geq$ %25'i yumuşak ya da sulu dışkılamadan<sup>c</sup> oluşmaktadır.

4. Alt türe ayrılmamış IBS: Dışkının kıvamında IBS-C, D ya da M kriterlerini karşılamak için yeterli düzeyde anormallik olmaması.

<sup>a</sup> Bristol dışkı form skalası 1-2

<sup>b</sup> Bristol dışkı form skalası 6-7

<sup>c</sup> Antidiyare ajanları ya da laksatifler kullanılmaksızın.

**Tablo 3.** IBS alt türünün belirlenmesi

### **Bristol Dışkı Form Skalası**

<b>Tip</b>	<b>Tanım</b>
1	Fındık gibi ayrı ve sert kümeler
2	Sosis biçimli ancak topak topak
3	Sosis biçimli ancak yüzeyinde çatlaklar var
4	Sosis yada yılan gibi, yumuşak ve düzgün yüzeyli
5	Sınırları keskin yumuşak kabarcıklar (çıkışı kolay)
6	Kenarları parçalanmış yumuşak parçalar, lapa gibi bir dışkı
7	Sulu, katı parça yok, tamamen sıvı

1-2 konstipasyonda, 6-7 diyare tipte olur.

**Tablo 4.** Bristol Dışkı formu skalası



**Şekil-1.** Bristol Dışkı formu skalası

IBS tanısındaki en önemli adım hastanın semptomlarını tanımlamasını elde etmektir. IBS tanısı semptomlara dayalı olarak, başka bir organik hastalığın olmadığı gösterilmesi ile konur. Mükemmel bir anamnez ve fizik muayene ile IBS tanısının konabileceğini konunun otoriteleri kabul etmektedir. Alarm faktörlerine sahip olgular organik hastalık açısından tetkik edilmelidir (Tablo5)(16). Tanı için semptom kriterleri, Manning ve ark.'nın 1978'de belli semptomların, IBS'li hastaların organik hastalığı olan hastalardan ayırt etmede yararlılığı gösterilmiştir (30). Akabinde, Kruis ve ark.'ları tarafından tanı için yeni bir skorlama sistemi aşağıda belirtilmiştir (31). Tanı için bu uğraşlar sonucunda 1992 de Roma I kriterleri, 1999'da Roma II kriterleri ve son olarak 2006'da Roma III kriterleri oluşturuldu (32).

1. Anlamlı kilo kaybı
2. Semptomlar ile uykudan uyanma
3. Kanlı dışkılama
4. Anemi
5. Aile anamnezi (kolorektal kanser, inflamatuvar barsak hastalığı, celiac sprue )
6. Semptomların yakın zamanda başlaması ve hızla ciddileşmesi
7. Semptomların 50 yaşından sonra başlaması
8. Ateş
9. Ciddi diyare ve kabızlık
10. Anormal fizik muayene bulgularının saptanması

**Tablo5.** IBS tanısında alarm faktörler

## **IBS'yi Organik hastalıktan ayırt edici semptomlar:**

### **Manning semptomları:**

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

### **Kruis skorlama sistemi:**

#### **Pozitif skor:**

a) Karın ağrısı

- Flatulans (bağırsakların gazla gerilmesi)
- Dışkılama düzensizlikleri
- Yukarıdakilerin hepsi

b) Yukarıdaki semptomların 2 yıldan uzun sürmesi

c) Karın ağrısının karakteristikleri

d) Birbirini izleyen kabızlık ve diyare

#### **Negatif skor:**

a) Anormal fizik muayene bulguları ve/veya IBS dışında herhangi bir hastalık için patognomonik anamnez

b) Eritrosit sedimentasyon hızının >20 mm/ 2 saat olması

c) Lökosit sayısının >10.000 / ml olması

d) Hemoglobin < 12 g /dl ( kadınlarda; <14 g /dl ( erkeklerde)

e) Dışkıda kan anamnezi olması

### **IBS için Roma tanısal semptom kriterleri:**

#### **Roma I kriterleri:**

En az 3 aydır devam eden tekrarlayan kesintisiz yada tekrarlayan aşağıdaki semptomlar

-Dışkılama ile rahatlayan ve/veya

-Dışkı sıklığında bir değişiklikte birlikte olan ve / veya

-Dışkıının kıvamında değişiklikle birlikte olan karın ağrısı yada rahatsızlık ve aşağıdaki kriterlerden ikisinin olması

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

### **Roma II kriterleri**

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

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

Roma I semptomlarının ikinci gurubu toplu olarak IBS tanısını destekler ve hastaları alt guruplara ayırmada kullanılabilir. Diyare baskın tipte, günde üçten fazla dışkılama, cıvık veya sulu dışkılama ve sıkışma hissinden birisinin olması şartı aranır. Konstipasyon baskın tipte ise; haftada üçten az dışkılama, sert veya topak dışkılama ve dışkılama sırasında ıkmama maddelerinden en az biri olmalıdır (32,33).

Bütün bu gelişmelerin ışığında 2006 yılında varılan ortak bir fikirle Roma III kriterleri yayınlanmıştır (15).

### **Roma-III Kriterleri:**

IBS için Roma-III tanı kriterleri\* ve son 3 ay içerisinde her ay en az 3 gün gözlenen, aşağıdaki kriterlerin en az 2'si ile ilişkili, nükseden abdominal ağrı yada rahatsızlık hissi\*\*

- Defekasyonla ile iyileşme
- Dışkılama sıklığındaki bir değişim ile ilişkili başlangıç
- Dışkıının formundaki (görünüm) bir değişim ile ilişkili başlangıç

\*Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce başlamak üzere, son 3 ay süresince karşılanan kriterler

\*\*Rahatsızlık, ağrı olarak tanımlanmayan, rahatsız edici bir his anlamına gelmektedir, patofizyoloji araştırmalarında ve klinik çalışmalarda, deneklerin uygunluğu için gerçekleştirilen tarama değerlendirmesi sırasında saptanan, haftada en az 2 günlük bir ağrı/sıkıntı görülme sıklığı.

Roma III kriterlerinde semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süre 6 aya indirilmiştir; bu durumun tanı alan hasta sayısında artışa neden olduğu belirtilmiştir.

IBS tanısı konulmadan önce mümkün olduğunca gereksiz tetkiklerden kaçınılmalıdır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında IBS tanısı aleyhine bulgular var ise araştırmalar genişletilmeli, ayırıcı tanıya girebilecek tüm hastalıklar gözden geçirilmelidir (Tablo 6,7) (22).

**Tablo 6. IBS Aleyhine Bulgular**

Hastalığın 50 yaşından sonra başlaması
Semptomların yeni başlamış olması
Rektal kanama, gece semptomları (uykudan uyandıran), hızlı kilo kaybı, ateş, kusma
Batında hafif hassasiyet dışında objektif fizik muayene bulgularının varlığı
Laboratuvar testlerinde anormallik; anemi, lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, dışkıda kan

**Tablo 7. IBS'nin Ayırıcı Tanısı**

Kolon kanseri	Mikroskopik ve kollajenöz kolit
Hipotroidizm	Safra asid malabsorbsiyonu
İlaca bağlı kabızlık	Yağ malabsorbsiyon
Mekanik obstrüksiyon	Hipertroidizm
İntestinal psödo-obstrüksiyon	Anksiyete
Rektal prolapsus	İlaca bağlı ishal
Depresyon	Laksatif alışkanlığı
İnflamatuvar barsak hastalığı	Bakteriyel aşırı gelişim
Laktoz, Fruktoz, Sorbitol entoleransı	Mekanik obstrüksiyon
İntestinal Parazitosis	İntestinal psödo-obstrüksiyon
	İntraabdominal tümör

### 2.1.5 PATOFİZYOLOJİ:

IBS'de patofizyoloji tam anlaşılmiş değildir. Etiyolojik faktör bilinmediğinden hastalığın oluşum mekanizmasında açıklığa kavuşmamıştır. Son yıllarda bilimsel gelişmeler IBS oluşumunda rolü olabilecek birçok faktörü gündeme getirmiştir (16).

1. Psikolojik faktörler

2. Visseral duyu algılama bozukluğu
3. Luminal faktörlerin rolü (Barsak enfeksiyonu ve intestinal inflamasyon)
4. Santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu
5. Anormal intestinal motor aktivite
6. Genetik

**2.1.5.1 Psikolojik faktörler:** Santral sinir sisteminin gastrointestinal motor fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi vardır. Normal kişilerde ağrılı somatik stimülasyon ve emosyonel stres rektal kontraksiyonları artırabilir, ince barsakların normal kontraksiyonlarını değiştirebilir ve mide boşalmasını geciktirebilir. Öte yandan, gastrointestinal sistemin motor aktivitesi gündüz hem santral sinir sistemi, hem de enterik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Oysa geceleri kontrol sadece enterik sinir sistemi tarafından düzenlenir, santral sinir sisteminin etkisi ortadan kalkar. IBS olan hastalarda da şikayetler hep gündüzdür, gece derin uykuda şikayet olmaz. IBS olan bir çok hasta şikayetlerinin çeşitli streslerle arttığını kabul eder ve IBS'lu hastalarda depresyon, anksiyete, panik atak ve çeşitli fobiler gibi psikiyatrik bozukluklar sıklıkla tesbit edilebilir (34,35). Kronik strese ve onunla ilgili varsayılan sonuçlarına maruz kalınması, hipotalamik hipofizer adrenal eksenin aktivasyonu ile giden otonom sinir sistemi ve ağrı modülasyonundaki değişimlerle ilişkilidir. Bazı kronik stres faktörlerinin adrenalini ve serotonin aracılığıyla feedback mekanizmaların cevaplarını değiştirdiği düşünülmektedir. Gastrointestinal kanal boyunca bulunan enterokromoffin hücreleri etkileyerek gastrointestinal motiliteyi değiştirirler (36). Stresin hastalığa etkisi, 'corticotropin releasing faktör'(CRF) üzerinden düşünülmektedir. Yapılmış bir araştırmada CRF salgılanmasıyla ve stresle, kolonik epitelyum hücrelerinin indüklendiği ve mast hücre aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. CRF'nin enterik sinir sistemindeki reseptörlere etki ederek barsak motor fonksiyonlarını, mukozal sekresyonu etkilemektedir (37). Kronik stresin gastrointestinal sistemde dengeleyici mekanizmaları değiştirerek, bağırsak ağrı duyarlılığını arttırdığı diğer bir teoridir (38,39). En sık ilişkili olan psikolojik durumlar anksiyete ve depresyondur. Bu hastalıkların IBS'nin prognozunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tedavide hangi semptomların olağan IBS tedavilerine yanıt vereceğini ve hangi semptomların psikolojik tedaviye yanıt vereceğini saptamak açısından psikolojik durumların tanısını koymak önemlidir. Ayrıca fonksiyonel bağırsak hastalıklarının aile içinde geçişli olduğu sıklıkla söylenmekte ise de buna ait kanıtlar yoktur. IBS' nin aile anemnezi ile ilgili sistemik bir çalışmada İBS hastalarının yakınlarında bağırsak semptomları beklenenden daha yaygın bulunmazken psikiyatrik semptomlar daha yaygındır (40). Bazı kesitsel çalışmalar psikiyatrik semptomların anlamlı bir şekilde karın ağrısının şiddeti, diyare ve şişkinlik ile

ilişkili olduğunu, fakat konstipasyon ile ilişkili olmadığını göstermiştir (41). Başka bir çalışmada inatçı yüksek anksiyetenin İBS ile ilişkili anahtar unsur olduğu bulunmuştur (42). Ayrıca başka çalışmalarda depresyon ve anksiyete, prognozun en önemli belirteçleri olarak değerlendirilmiştir. Bunlar anksiyolitik/antidepresanlarla tedavi edildiklerinde iyileşme oranları normal popülasyona göre düşüktür (43). Sonuç olarak kronik stresin ve bazı emasyonel durumların İBS nin alevlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu emasyonel durumlardan depresyon ve anksiyete bozukluğu ön plandadır.

**2.1.5.2 Visseral duyu algılama bozukluğu:** Birçok İBS olan hasta barsaklardaki fizyolojik motor aktiviteden rahatsızlık hisseder. Genellikle İBS'lu hasta aşırı gazdan yakındır. Oysa yapılmış birçok çalışmada bu hastalarda aşırı gaz oluşumunun olmadığı gösterilmiştir (44). İBS'de ağrı, gaz, şişkinlik gibi hislerin algılanmasında anormallikler olduğu konusundaki görüşler gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Ancak bu hastalarda çok az miktarda gaz infüzyonundan sonra rahatsızlık hissi oluşur. Aynı şekilde rektum yada kolonda balon şişirilmesi ile de hastalar da normale göre abartılı rahatsızlık hissi oluşmaktadır. Bu bulgular İBS olan hastalarda aşırı visseral duyarlılığın olduğunu göstermektedir (45). Visseral uyarılar kemoreseptörler (pH, ozmolarite, ısı), mekanoreseptörler (barsak duvarındaki basınca, gerilmeye duyarlı) ve mezenterde (ağrılı uyarılara) bulunan reseptörlerin aktive olmasıyla husule gelir. Aktive olmuş reseptörlerden bilgiler, afferent sinirlerle medulla spinalise gelir ve arka boynuzda sinaps yaparak merkezi sinir sistemine ulaşır. İBS'de afferent yolların aşırı duyarlı hale geldiği, normalde uyarılmadığı eşikte bilgileri yüklenip taşıdığı anlaşılmaktadır. İBS, arızalı intestinal motilite ve artmış duyarlılık bozukluğudur. Arızalı motilite semptomları, diyare, konstipasyon, şişkinlik ve abdominal rahatsızlıktır. Aşırı duyarlılık semptomları ise ağrı ve abdominal rahatsızlıktır. Duyarlılık değişikliği, bağırsaktaki sensorimotor reflex arklarını up regüle ederek motilite sorunlarını alevlendirebilir. Benzer şekilde motilite bozukluğu da iletinin bozulması veya spazmlara bağlı yüksek basınç oluşturarak aşırı duyarlılığı alevlendirebilir (46,47). Aşırı duyarlılığın ve bozulmuş motilitenin kaynağı; periferde, bağırsakta veya beyin ve omirilik gibi merkezlerde olabilir. Özellikle ağrı oluşturan visseral duyuların işlenişinde bozulmanın merkezi sinir sisteminde olmadığı görüşü yaygındır. Bu görüşü destekleyen veriler mevcuttur. Bunlar; semptomların, uykuda iken, MSS daha az etkinken görülmemesi, psikoterapi, hipnoz ve antidepresanlar gibi santral etkili ilaçlardan fayda görülmesi ve psikososyal faktörlerin İBS'yi MSS üzerinden etki ettiği ile ilgili görüşlerdir.

İntestinal duyular diğer visseral organlarda olduğu gibi yavaş başlangıçlı, zor karakterize edilen, çok kritik olmayan duyulardır. Bu da semptomların yorumlanmasını

güçleştirmektedir. İntestinal sistemin afferent kolunu vagal / sakral parasempatik sistem ve spinal sistem oluşturur. Vagal / sakral afferent liflerin esas olarak rahatsızlık vermeyen duyuları taşıdığı; spinal sistemin ise rahatsızlık veren mesajları taşıdığı varsayılmaktadır. Buradan alınan iletiler spinal kordun arka tarafındaki gangliyonda nöron değiştirir (48). Her bir sinir intestinal ağrının diffüz yapısını güçlendirecek şekilde birden fazla dendritle dallanarak yukarıya iletilir. Deri hipersensitivitesi ile ilgili hayvan deneylerinde bu yolaktaki aksamaların arka boynuzdaki internöronlar, substance P ve NMDA nörotransmitterleri sayesinde, normal duyunun abartılarak MSS' yle taşındığı gösterilmiştir. Devamında, arka boynuz nöronları ile beyin sapı retiküler aktive edici sisteme ve talamusa taşınan bilgiler, ayırt edici işlemler için insulaya, şiddet ve emasyonel kodlama için de anterior singulata iletilir. En sonunda her iki kaynaktan gelen mesajlar bilişsel işlenişin gerçekleştiği prefrontal kortexe ulaşır. Anterior singulat kortex ağrıda rol alan kritik bir merkezdir. Yapılan bazı çalışmalarda rektal ağrı ve visseral ağrıların subjektif yoğunluğuyla bu merkezdeki kan akımı artışı arasında ilişki saptanmıştır. Buranın hasarlanması durumunda ağrının yorumlanmasının bozulduğu verileri IBS ile ilişkilendirilmiştir (49,50,51).

İntestinal duyulanmaların sıradışı ve abartılı somatik yansıması IBS ve diğer fonksiyonel bağırsak hastalıklarında kuraldır. Yansıma genelde daha geniş bir alandadır (52). Sağlıklı gönüllülerde tekrarlayan ağrılı rektal distansiyon karında giderek daha yoğun ve geniş bir yansıma paternine yol açar (53). Bu sensitizasyonun spinal düzeyde oluştuğunu düşündürür. Yapılan deneysel çalışmalarda tekrarlayan ağrılı sigmoid kolon distansiyonunun IBS hastalarında ağrı eşiklerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (54). Bu da IBS hastalarının bağırsakta sensitize edici olaylara karşı daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Stressin indüklediği intestinal aşırı duyarlılık için bir başka mekanizma kortikotropin serbestleştirici faktörün uyarılmış salınımıdır. Hipotalamustan stres sırasında kortizol salınımı uyarmak için salınan bu faktörün, kolonik motiliteyi locus ceruleus aracılığıyla etkileyebildiği bilinmektedir. İBS hastalarında bu faktörün visseral aşırı duyarlılık yaptığı kabul edilmektedir (55).

Beyin ve barsak arasındaki ilişkilerdeki fonksiyon bozukluğunda nöropeptitlerin ve reseptörlerinde rolü vardır. Bu nedenle 5-HT, enkephalinler, opioid agonistler, substance-P, calcitonine gene related peptid, kolesistokinin, corticotrophin releasing hormon antagonistleri gibi ajanlar tedavide gündeme getirmiştir.

Sonuç olarak visseral hipersensitiviteden sorumlu mekanizmalar açık değildir.

**2.1.5.3 Luminal faktörler (İnflamasyon ve bağırsak enfeksiyonu):** IBS ile infeksiyonlar arasındaki ilişki çok eskiden beri araştırılmış bir konudur. 1962'de Chauhary ve

Truelove ilk kez IBS ile enfeksiyöz gastroenterit arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir. 130 olgunun %26'sında IBS'in gastroenteritis sonucu geliştiğini tespit etmişlerdir. Başka bir araştırmada 1997 yılında Mc Kendrick tarafından bir salmonella salgınına takip eden bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre infeksyondan altı ay sonra Roma kriterlerini karşılayan hasta sayısı yaklaşık dörtte bir oranında yüksek bulunmuştur. (56). Daha sonra yapılan başka çalışmaların benzer sonuçlar vermesi nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların, önemli bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Meksika'ya tatile giden Kanada'lıları inceleyen Illnyckyj ve arkadaşları turist diayaresine yakalanan hastaların 3 ay içerisinde İBS gelişme oranı %17,5 saptarken, infeksyonu olmayan turistlerdeki yeni İBS gelişimini %2,7 olarak saptamıştır. İlişkilendirilen bakteriyel enfeksiyonlar arasında salmonella, shigella, campylobacter, vb. vardır. Son zamanlarda yapılan histopatolojik araştırmalarda; postenfeksiyöz IBS'da entero-endokrin hücrelerde ve T lenfositlerde belirgin artış bildirilmektedir. Bu olgularda ayrıca intraepitelyal lenfositlerde ve makrofajlarda artış tespit edilmiştir. IBS'li hastaların %10'unun IBS semptomlarının, geçirilen barsak enfeksiyondan sonra ortaya çıktığı bildirmekte ise de geçirilmiş gastroenterit ile ilişkisi %7-33 sıklığındadır. Postenfeksiyöz IBS olgularında karın ağrısı, acil dışkılama ihtiyacı, şişkinlik, mukus dışkılama görülür. Bunlarda gastrointestinal transit hızlanmış ve visseral sensitivite artmıştır. İleum-kolon-rektumda mukozal immünolojik hücreler artmıştır. Enterochromaffin hücrelerde hiperplazi postprandiyal serotonin salınımında artış vardır. Postenfeksiyöz IBS olgularının %40'nun 5 yıl içinde asemptomatik hale geldiği bildirilmektedir. Bu bulgular, minimal inflamasyon alanından açığa çıkan sitokinlerin ve diğer aktif maddelerin motor ve duyu nöronlarını uyarabileceği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar da enterochromaffin hücrelerindeki artışın 5-HT artışına yol açarak IBS'e neden olduğunu öne sürmektedirler. Yapılan birçok çalışma düşük dereceli mukozal inflamasyonun rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. ROMA-II kriterlerine göre IBS tanısı konmuş olguların %10'unda mikroskopik kolitis(lenfositik kolitis)saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda IBS olgularında T hücre (CD-25), mast hücre, makrofaj ve intraepitelyal hücrelerde artış tespit edilmiştir. Mast hücre orjinli histamin, tryptazin yanı sıra IL-10'nun fizyopatolojik mekanizmalarda rolü olabileceği bildirilmiştir. IBS'li olguların dörtte üçünde düşük dereceli mukozal inflamasyon olduğunu bildiren otörlerde mevcuttur. Kronik minimal inflamasyon alanından açığa çıkan biyoaktif ajanların motilite ve intestinal duyarlılık üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür (57).

**2.1.5.4 Santral Sinir Sistemi:** IBS patogenezinde; duygusal düzensizlik ve stresle semptomların alevlenmesinin klinikle uyumu, serebral kortikal bölgelere etki eden tedaviden cevap alınması, SSS faktörlerinin rolünü güçlü şekilde düşündürmektedir. Pozitron emisyon

tomografisi IBS'lu hastalarda bölgesel serebral kan akımında değişiklikler gösterir. Sağlıklı erişkinlerde rektal distansiyon, opiyat reseptörleri ile zengin bir bölge olan ve uyarıldığında duyuşal iletileri azaltmaya yardımcı ön singulat kortekste kan akımını artırır. Aksine, IBS'lu hastalar rektal uyarıya ve rektal distansiyonun algılanmasına ön singulat girusta artmış kan akımı göstermezken prefrontal kortekste uyarılma gösterirler. Frontal lobların uyarılması beyin içinde uyarılmayı arttıran uyanıklık ağını aktive eder. Ön singulat korteksin ve prefrontal korteksin karşılıklı inhiye edici özelliğı var görünmektedir. IBS'lu hastalarda ön singulat korteksin uyarılması olmadan prefrontal lobun tercihli uyarılması, visseral ağrının artmış algılanmasına neden olan serebral disfonksiyonu gösterir (24). Barsakların duyarlılığı ve motor fonksiyonları beyin tarafından düzenlenir. Rektal distansiyona cevap olarak, nörotransmitterler ön singulat girusu (sensoryal impulsu azaltmaya yarayan limbik sistemin bir bölümüdür) uyararak aktive eder, fakat IBS'lu hastalarda bu aktivasyon olmayabilir (58). Daha önceleri intestinal motilitenin motor kontrolünün bütünü ile vagal innervasyona bağılı olduğı görüşü ileri sürülmüştü. Vagotomi operasyonları sonrası bağırsağın felç olmaması ve normal işlevine devam ettiğinin görülmesi ile, enterik sinir sisteminin önemi anlaşılmıştır. ESS'nin bağımsızlığı, özgün beyine benzer özelliklerinden ve submukozal ve myenterik plexuslardaki İntrensek primer afferent nöronlar (IPAN) dan dolayıdır. Submukozal IPAN2'lar peristaltik ve sekretuar reflexleri aktive ederler. Enteroendokrin hücreler luminal koşulları algılayıp parakrin salgı ile IPAN ların mukozal çıkıntılarını uyarırlar. Lümen basınç artışları enteroendokrin hücrelerden seratonin salınımına neden olur. Seratonin peristaltik ve sekretuar reflexleri başlatmak üzere submukozal IPAN ları uyarır. IPAN lar seratonin 1p ve seratonin 4 ile aktive edilirler. Seratonin 4 agonistleri (tegasorid) bu mekanizmayla motiliteyi arttırmak suretiyle kabızlık dominant IBS de kullanılmıştır. Seratoninin enterik nöronal etkileri, seratonin geri alım taşıyıcısı (SERT) ile sonlandırılır. IBS nin dışkılama paternini taklit eden değışken diyare ve konstipasyon SERT taşımayan farelerde gösterilmiştir (59). Öte yandan seratonin 5HT-3 reseptörleri ile duyuşal sinirleri uyarabilir. Bu durum 5 HT-3 antagonisti olan alosetronun IBS de güvenli kullanılabilmesini gündeme getirmiştir.

**2.1.5.5. Anormal Motor Aktivite:** IBS generalize bir düz kas fonksiyon bozukluğudur. Kolon, ince barsak, üst gastrointestinal sistem, safra kesesi ve üriner sistemi etkileyebilir. IBS'de bazal kolon motilitesi normaldir, fakat bu hastalarda yiyeceklere, ilaçlara, barsak hormonlarına (örn; kolesistokinin) ve strese karşı anormal bir yanıt vardır. İBS'lu hastalarda yemek sonrası distal kolon motilitesi (gastrokolonik cevap) artmıştır, bu da postprandiyal krampların ve rahatsızlığın neden bu kadar sık olduğunu açıklamaktadır. proksimal kolondaki artmış kontraksiyonlar ve hızlı transit diyareyle, sol kolondaki yüksek

amplitüdü yayılıcı kontraksiyonlardaki azalma da konstipasyonla ilişkilendirilmiştir. İBS’unda karın ağrısı, abartılmış ileal cevap ile postprandiyal basınç dalgalarıyla birlikte bulunmaktadır. Bazı İBS’lu hastalarda karın ağrısı ile eşzamanlı olan ve uyku sırasında kaybolan hızlanmış jejunal basınç dalga kümeleri bulunmaktadır (58).

**2.1.5.6 Genetik:** İkiz çalışmaları ve aile çalışmaları, İBS’de genetik bir katkının olabileceğini düşündürmekle birlikte, genetik konusu tartışmalıdır (60). Genetik faktörler birkaç yolda rol oynayabilirler. Bunlar arasında bir inflamatuvar sitokin olan IL-10’un düşük seviyeleri, serotonin reuptake transporter polimorfizmi (5-HT veya 5-HT blokerlerine cevabı etkiler), g-protein polimorfizmi (SSS ve bağırsak ilişkili aksiyonları etkiler) ve  $\mu$ 2-adreno reseptör polimorfizmi (motiliteyi etkiler) sayılabilir (61). Aday genler ile ilgili çalışmalarla beraber, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin patogeneze önemli rol oynayabileceklerine ilişkin hipotez çalışmaları devam etmektedir. Yuri A. Saito ve arkadaşları İBS’de genetik temeli düşündüren araştırmalar yapmışlardır. Bu araştırmalarında Na<sup>+</sup> iyon kanal mutasyonu gösteren SCN5A aday geni tesbit etmişlerdir. Yaptıkları araştırmada İBS’li 49 kişiden birinde SCN5A mutasyonu tesbit edilmiş ve 1500 sağlıklı kontrol grubunda bu mutasyon gözlenmemiş. Bu mutasyonu olanlarda Na<sup>+</sup> akım yoğunluğu %49-77 kadar daha azdı. Bu sonuçlar belirgin azalma İBS patofizyolojisinde SCN5A’nın aday bir gen mutasyonu olduğunu düşündürür (62).

### 2.1.6. TEDAVİ

Tedavi doğru bir tanıya, semptomların neden ortaya çıktığının açıklamasına ve bunlarla baş etme yönündeki önerilere dayanır. Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına yönelik eğitim, semptomların kanser gibi yaşamı tehdit edici bir rahatsızlığa bağlı olmadığı yönünde telkin ve terapötik bir ilişkinin kurulması büyük önem taşır ve hastalar da ilaçlardan ziyade yaşam biçimiyle ilgili düzenlemelerin daha yararlı olacağı yönünde beklenti taşırlar (63).

**2.1.6.1 Diyet Önerileri:** İşlenmemiş miktar kepekli diyetdeki lif miktarının artırılması dışkı miktarını artırır, kıvamını yumuşatır ve geçişini kolaylaştırarak konstipasyonu azaltır. Genellikle başlangıçta görülen şişkinlik ve gaz şikayetlerini azaltmak için, lif içeriği yavaş yavaş artırılmalıdır. Diyare ve karın ağrısı şikayetleri bulunan İBS hastalarının bir kısmında diyetle lif miktarının artırılması şikayetleri azaltırken, bazı hastalarda tam tersine şikayetleri artırmıştır. Pek çok hasta hacim artırıcı ajanları (Ör: psyllium lifleri) tercih etmektedir. Bu ajanlar günlük 5 gram gibi düşük dozlarda başlanmalı, toplam 15-20 gram doza kadar 1 ya da 2 haftada bir yavaş yavaş artırılmalı ve günde 2 yada 3 seferde verilmelidir.

Yüksek yağ içerikli diyetlerden kaçınılmalıdır, Lahana, fasülye, bakliyat, mercimek gibi kolonda fermente olarak gaz miktarını arttırdıklarından, yenmemeleri faydalı olabilir. Süt ürünlerinden kaçınmak, laktoz intoleransı olmayan hastalarda dahi faydalı olabilir (64).

İlaç tedavisi baskın semptomlara yöneliktir. İlaçlar yalnızca belirli hastalardaki bazı semptomları düzeltir (Tablo 8) (65).

**Tablo 8:** IBS’de Baskın Semptomlar için olası ilaçlar

Semptom	İlaç	Doz
Diyare	Loperamid	Gerektiğinde 2-4mgr, en fazla 12mgr/gün
	Kolestiramin reçinesi	Öğünle birlikte 4 gram
	Alosteron	0.5-1 mgr (şiddetli İBS için, kadınlar)
Konstipasyon	Karniyarik otu kabuğu	Öğünlerle birlikte 3.4gr, doz ayarlanır
	Metil selüloz	Öğünlerle birlikte 2gr, doz ayarlanır
	Kalsiyum Polikarbofil	1 gram günde 4 defa
	Laktüloz Şurubu	10-20 gram günde 2 defa
	%70 Sorbitol	15 ml günde 2 defa
	Polietilen glikol 3350	235 ml suda 17 gram günde 4 defa
	Tegaserod	6 mg günde 2 dera
Abdominal Ağrı	Magnezyum hidroksit	2-4 yemek kaşığı gd
	Düz kas gevşeticisi	gd ila gid ac
	Trisiklik antidepresanlar	25-50 mg hs başlanır, doz ayarlanır
	SSRİ	Düşük dozla başlanır, doz ayarlanır

**2.1.6.2Antispazmotikler:** Antikolinergik ilaçlar intestinal spazma bağlı ağrılı kramplar gibi semptomlarda geçici hafifleme sağlar. Kontrollü çalışmaların karışık sonuçlar vermesine karşın bulgular genellikle ağrı için antikolinergiklerin kullanılmasından yanadır. IBS’da antispazmotik ilaçlarla yapılmış çift kontrollü 26 klinik çalışmanın meta-analiz sonuçları karşılaştırıldığında, plaseboya göre daha üstün genel iyileşme (%62), karın ağrısında azalma (%64) göstermiştir. İlaçlar tahmin edilerek ağrıdan önce verildiğinde daha etkilidir. Birçok antikolinergikler ağız kuruluğu, idrarda kesiklik ve retansiyon, bulanık görme, uyuklama gibi yan etkilere neden olurlar. Bazı doktorlar disiklomin gibi müköz membran salgılarında daha

az etkili ve daha az istenmeyen yan etkileri olan sentetik antikolinergikleri kullanmayı tercih eder (21).

Çeşitli antikolinergik ajanlar gastroinrestinal semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında: atropin, hyoscine ve hyocyamine gibi tersiyer amin alkaloidleri; dicyclomine hidroklorür ve oxybutinin hidroklorür gibi sentetik tersiyer aminler; vecimetropium bromür, pinaverium bromür, clidinium bromür, prifinium bromür, otilonyum bromür, probantheline bromür ve glycopyrrolate gibi sentetik dördüncül amonyum aminlerini içerir. Yukarıda listelenen ajanların çoğu, atropin, hyoscine ve hyocyamine dahil, non-selektif muskarinik reseptör blokajı oluşturmak üzere geliştirilmiştir. Bu tür non selektif muskarinik reseptör aktivitesi de özellikle yaşlılarda, taşikardi, sedasyon, konfüzyon, bulanık görme ve ısı intoleransı gibi kabul edilemeyen yan etkilere sıklıkla neden olmaktadır. Bağırsağa spesifik olarak adlandırılan antikolinergikler bu ekstra-intestinal yan etkileri en aza indirmeyi amaçlamıştır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri; Hem nifedipine, diltiazem ve verapamil gibi klasik kalsiyum kanal blokerleri hem de otilonyum ve pinaverium gibi kuaterner aminler, IBS hastalarında terapötik kullanılabilirlik açısından incelenmiştir. Kalsiyum kanalları kalsiyum iyonlarının dış ortamdan düz adale hücreleri ve nöronlar içerisine geçişini düzenlerler. Kalsiyum kanal blokerleri barsak motilitesini kalsiyum akımlarını düz adale hücresinde doğrudan veya enterik nöronlarda dolaylı olarak değiştirerek inhibe ederler. Klasik kardiyovasküler blokerlerinin istenmeyen kardiyovasküler ve sistemik etkileri nedeniyle IBS'nin tedavisi için bağırsağa spesifik kalsiyum kanal blokerlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Otilonyum bromür ve pinaverium bromür her ikisi de sistemik antikolinergik etkilerden arınmışlardır. Anlamli sistemik veya yan etkilen yoktur. Otilonyum bromür distansiyon sırasında sigmoid motiliteyi azaltır. Ağrı ve şişkinliği anlamli bir şekilde iyileştirdiği bildirilmektedir.

Nane yağı, esansiyel bir yağdır. İleal ve kolonik düz adaleyi in vitro olarak gevşemektir. Aktif etken maddesi olan mentol, dihidropendine benzeyen kalsiyum kanal blokajı karakteristikleri olan bir siklik monoterpindir. Nane yağı IBS'nin ağrı semptomlarının tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur.

Antidiyaretik olarak yaygın bir şekilde kullanılan opioid reseptör ligandları aynı zamanda antispazmodik olarak ve periferik ağrı modifikasyonunda da kullanılmaktadır. En iyi bilinen örnek trimebutindir. Opiat reseptörleri merkez sinir sistemi, otonom ve enterik sinirler boyunca ve intestinal düz adale hücreleri üzerinde bulunurlar. Hem merkezi hem de periferik

opiat reseptörlerinin barsak motilitesinde rolleri olması olasıdır. Gastrik ve kolonik motiliteyi azalttıkları çalışmalarla gösterilmiştir (66).

**2.1.6.3 Antidepresan tedavi:** Fonksiyonel GİS bozuklukları üzerine etkileri, antidepresan mekanizmalardan bağımsızdır ve antikolinergik etkilerine veya Santral Sinir Sistemi'ndeki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalara bağlı olabilir (67). Antidepresanlar patolojik temeli olmayan, çeşitli somatik semptomlar ve sendromlar için kullanılmaktadır. Antidepresanlar artık IBS tedavi yelpazesinin önemli bir komponentini oluşturmaktadır. Antidepresanların IBS'da kullanımları iki ayrı nedene dayanmaktadır. Birincisi depresyon ve anksiyetenin IBS li hastalardaki prevalansının yüksek olması; ikincisi bu ilaçların somatik ağrı üzerinde psikiyatrik etkilerinden bağımsız faydalarının olmasıdır (68).

İlk deneyimler amitriptilin ile yapılmıştır. Yapılan kontrollü birçok çalışmada her ne kadar plasebo yanıt oranları yüksek ise de, antidepresanlarla tedavide yanıt hızlı başlamış, kalıcı yanıt ve önceki tedavi başarısızlığı sonrası fayda görmüş hasta gurubu saptanmıştır. Trisiklik ilaç dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 50 miligramdan düşük dozlar aynı etkiye sahip bulunmuştur.

Trisiklik antidepresanların etkinliği IBS semptom paternine bağlı değildir. Bu ajanlar intestinal iletiyi yavaşlatırlar. Bundan dolayı, diyarenin baskın olduğu IBS hastaları için çok uygun gibi görünebilirler. Desipramin ile bu etki gösterilmiştir. Klinik uygulamalarda en iyi etkiyi, baskın semptomu ağrı olan hastalarda gösteriyorken; kabızlık veya ishal baskın tip arasında fark bulunamamıştır. Sonuçta bunların etkileri spesifik bir semptom paterniyle sınırlandırılmamalıdır (69).

Trisiklik antidepresanların yan etkileri siktir ve optimal kullanımlarını anlamlı bir şekilde bozabilir. Hastaların % 40 kadarı ilaçlarının değişmesini veya kesilmesini talep ederler. En sık görülen yan etkiler; ürüner retansiyon, taşikardi, diaforez ve ortostatik hipotansiyondur (70).

SSRI olan paroksetin ile yapılan bir çalışmada ağır IBS semptomlu hastaların yaşam kalitesini iyi yönde etkilemiştir. Bununla birlikte bugüne kadar, SSRI'lerinin plasebo kontrollü çalışmaları bildirilmemiştir (71). SSRI ların yan etki profilleri, trisiklik antidepresanlardan daha iyidir. Bunlar bulantı, diyare, uykusuzluk ve seksüel disfonksyonlardır. Bunların tercih edilebilirliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görünmektedir (72).

**2.1.6.4 Seratoninerjik ilaçlar:** Serotonin, sindirim sisteminde duyuşal motor işlevlerin sinir ileticisi olarak işlev gören bir biyolojik amindir (73). Serotonin reseptörlerinin 7 tane alt sınıfı vardır. SSRI inhibitörlerinin IBS de etkili olmasından yola çıkılarak

araştırılmıştır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda ve IBS de semptomlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir (74). Yapılan çalışmalar üst gastrointestinal transitle ilişkili dispepsinin ve konstipasyonun baskın olduğu IBS'nin tedavisinde yararlı bulunmuştur. Alosetron hidroklorür ve cilasetron 5HT3 reseptör antagonistleridir. Alosetron, ağrının giderilmesi ve dışkılama sıklığının normalleşmesinde, ayrıca diyarenin baskın olduğu kadınlardaki sıkışma hissinin azaltılmasında etkili bulunmuştur (75). Bu etkiler alesteronun sağlıklı ve IBS li hastalarda kolon transit zamanını uzatmasıyla sonuçlanan araştırmalara dayandırılmıştır.

Kısmi 5HT4 agonisti tegasorid iv vitro bir modelde peristaltizmi arttırdığı saptanmıştır. Motiliteyi her düzeyde arttırdığı için tedavide konstipasyonun baskın olduğu kadın hastalardaki IBS semptomlarında total bir düzelmeye yol açmaktadır. Etki dozları günde iki doz halinde 2 mg veya 6 mg olarak belirtilmiştir. Total rahatlama 4 hafta içinde oturmuştur. Günlük ağrı skoru, şişkinlik skoru, dışkılamanın sıklığı ve kıvamı ile ilgili etkileri plasebodan çok üstün bulunmuştur. Semptom iyileşmesi üzerinde anlamlı etki sadece tegasoridle gösterilebilmiştir. Önceleri altı aylık çalışmalarda güvenli olduğu belirtilmişse de yakın bir zamanda aritmojenik etkisi olduğu söylenerek piyasadan kaldırılmıştır (76).

## 2.2. SİTOKİNLER

Sitokinler, peptid veya glikoprotein tabiatında solübl maddelerdir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup; başlıca görevleri organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve imflamatuar olaylarda önemli rol oynamaktır (77).

**İnterlökin-1:** IL-1'in başlıca kaynağı, aktif MN fagositter ve tüm yerleşik makrofajlardır. Ancak bütün çekirdekli hücrelerin üretebileceği bildirilmiştir. 17500 mol ağırlığında bir glikoproteindir. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  olmak üzere 2 yapı göstermekte ancak ikisi arasında %25-26 homoloji olup ikisininde biyolojik etkinlikleri reseptöre bağlanma afiniteleri aynıdır ve aynı reseptöre bağlanırlar.

IL-1'in biyolojik etkileri pek çok yönüyle TNF- $\alpha$ 'ya benzer en başta T lenfosit aktivasyonunu sağlamaktadır ayrıca B cell proliferasyonu hemen hemen tüm hücre ve hücre immün yanıtı kuvvetlendirir.

T lenfositlerden salınan IL-1 ve IL-2 makrofajları aktive etmekte ve makrofajlardan, TNF ve İNF gibi lenfokinlerin salınmasına neden olmaktadır. IL-1, monositler için bir kemotaktik faktördür. Endojen pirojendir. Hipotalamusta prostaglandin aracılıklı ateş

oluşumunu uyarmaktadır (78). Sepsiste vazodilatasyon ve hipotansiyon etkileri vardır. IL-1 reseptör antagonisti enflamatuvar süreçlerde salınır, IL-1'in zararlı etkilerini dengeler (79,80).

**TNF-Alfa (TNF- $\alpha$ ):** Tümörlerde hemorajik nekroz yaptıkları için bu ad verilmiştir. TNF- $\alpha$ , ilk olarak LPS'i aktive eden bir madde olarak tanımlanmış olup daha sonra kaşektin olarak isimlendirilmiştir (78). 17 kDa ağırlığında olup yapısal olarak sitokinlerden farklıdır. Matür TNF- $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 farklı tipi bulunur. TNF- $\alpha$  çoğunlukla aktive makrofajlar ayrıca antijen ile stümüle edilmiş T celleri, aktive NK, mast hücreleri daha az olarakta fibroblastlar, glomerüler mesengiyal hücreler endotel hücreleri ve astrositler mikroglialar ve Kupffer hücreleri tarafından salınırlar. Endotoksin, enterotoksin, virüs mantar, parazitler, mikobakteriller immün kompleksler ve TNF'nin kendisi TNF- $\alpha$  sentezini artırır (81,82). TNF- $\beta$  primer olarak aktif T hücrelerinden salınır ve lenfotoksin olarak bilinir. Bu etkiler mikroorganizmalara verilecek enflamatuvar yanıt açısından önemlidir. Bu etkiler damar endoteline nötrofillerin adezyonunu sağlar. Eozinofiller, MN fagositler ve lökositlerin mikroorganizmaları öldürülmesini aktive eder (83).

TNF nin sistemik etkileri; endojen pirojenidir. TNF- $\alpha$  mononükleer fagosit ve vasküler endotel hücrelerde IL-1 ve IL-6 salınımını, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Pıhtılaşma sistemini aktive eder. T cell aktivasyonu ve B cell proliferasyonunun indüksiyonu sağlar (83).

**İnterlökin-2 Reseptör (IL-2RES):** IL-2 geni 4. kromozomda bulunmaktadır. 14-17 kDa ağırlığında T cell growth faktör olarak isimlendirilen glikoprotein yapısında bir sitokindir. IL-2, CD4+ T lenfositleri tarafından klas 2 MHC molekülü ile sunulan bir mitojen veya antijen ile stümülyasyondan sonra üretilir (84). IL-2 bu etkilerini, hedef hücrelerin üzerinde bulunan IL-2 reseptörüne bağlanarak gösterir.

IL-2 ekspresyonu sadece CD4+ hücreler oluştururken, IL-2RES ekspresyonu pek çok hücre tarafından oluşturulabilir. IL-2, kendisini üreten hücrelere etki edip kendi oluşumunu sağlar, bu onun otokrin büyüme faktörü işlevini gösterir. T lenfosit çoğalmasını indüklemesi nedeniyle T cell growth factor (TCGF) de denilmektedir (84).

**İnterlökin-6:** Çok çeşitli biyolojik etkileri olan immün sistem medyatörlerinden biridir. B hücre uyarıcı faktör, hibridoma büyüme faktörü, hepatosit uyarıcı faktör, T lenfosit için sitolitik farklılaşma faktörü olarak da bilinir (85). IL-6; mononükleer hücreler, lenfositler, fibroblastlar ve hepatositlerde IL-1, İNF, IL-2 ve TNF- $\alpha$ 'nin uyarıcı etkisi ile yapılır. Geni 7. kromozomdadır. Karaciğerden akut faz reaktanların, en önemli indükleyicisidir. Pireksi yapar. En önemli biyolojik aktivitelerinden birisi B lenfosit maturasyonunun son kademelerini

uyarmasıdır. B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşür ve immünglobulin salgılanmaya başlar. T hücre aktivasyonu, büyümesi ve differansiasyonunu sağlar. Hepatosit sitümüle eden faktör olarak da bilinen IL-6, CRP, fibrinojen, C3 gibi akut faz proteinlerin sentezini sağlamaktadır (86).

**İnterlökin-8.** İnsanın ürettiği en kuvetli kemotaktik faktördür, Temel etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksizis üzerinedir. IL-8 moleküler ağırlığı 8 kDa olan glikozillenmemiş bir proteindir. En önemli biyolojik etkilerinden biri nötrofiller için kimyasal bir çekici olmasıdır. IL-8 lökosit adezyonu ve iltihaplı bölgeye polimorfonükleer lenfositlerin gitmesini sağlar. Başlangıçta monositlerden, ayrıca endotelial hücreler, epitelyal hücrelerde, fibroblastlar, hepatositlerde ve kondrositlerde IL-8 yapımı olduğu gösterilmiştir. IL-8 proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. IL-8 ve TNF- $\alpha$ , ANCA aracılıklı nötrofil aktivasyonuna neden olarak vaskulitlerde rol oynar (87).

**İnterlökin-10:** IL-10 Th hücreleri, B lenfositler, mast hücreleri, monosit, eozinofiller, makrofajlar, epstein-barr virusu ile infekte hücreler ve keratinositler tarafından üretilebilmektedir. 160 aa oluşan protein yapısında bir molekül olup molekül ağırlığı 18.5 kDa'dur. IL-10 genellikle Th2 ürünü olup Th1 hücrelerinden İNF $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\beta$  salınımını inhibe eder (88).

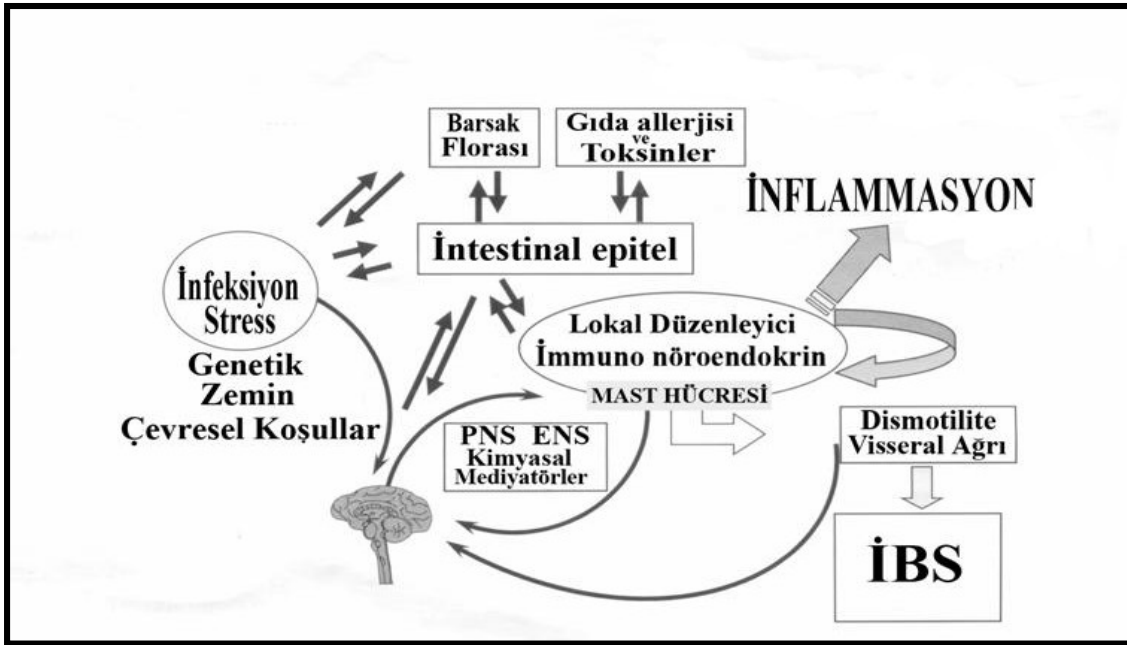
IL-10, çeşitli sitokinlerin monosit, makrofaj hücreleri, PNL ve eozinofillerden üretimini inhibe eder. Ayrıca GMCSF ve G-CSF üretimini inhibe eder (87). IL-10, makrofajlardaki NOS indüksiyonunu azaltır. Nitrik oksit, inflamatuvar bir mediator olduğu için IL-10 bu yolla inflamasyonu azaltıyor olabilir (89).

Benzer şekilde IL-10 makrofajlarda üretilen toksik oksijen radikallerini azaltarak inflamasyonu azaltmaktadır (90). Kronik inflamasyonlarda COX2'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle IL-10 diğer mekanizmalarla birlikte bu yollarda kronik inflamasyonu azalttığı görülmektedir (91). Proinflamatuvar sitokin olan TNF, IL-1 ve IL-6 yapımı endotoksin ile anlamlı olarak artarken, IL-10 ile anlamlı şekilde inhibe olmaktadır (92).

### **2.3. MAST HÜCRELERİNİN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ:**

Mast hücreleri ilk kez Ehrlich tarafından (1878) Almanca "mastzellen-yiyen hücre" anlamında büyük granüllere sahip bağ doku hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin dolaşım kanındaki bazofillerle benzer yapısal özellikler göstermesinden dolayı, mast hücrelerinin dokudaki bazofiller olduğu düşünülmüştür. Ancak her iki hücre kemik iliğindeki farklı kök hücrelerinden köken alırlar. Yapılan çalışmalar her iki hücrenin CD34 molekülünü sentezlediğini ve IgE reseptör pozitif (FCeRI+) kemik iliği öncü hücrelerinden köken aldığını

göstermiştir(93). Mast hücrelerinin gelişimi, farklılaşmasını, çoğalmasını, adhezyonunu, dokulara göçünü, aktivasyonunu ve canlılığını sürdürmesinde en etkili olan kemotatik faktör, kök hücre faktörü (Stem cell factor=SCF= c kit ligand) dür (94). Mast hücreleri allerjik reaksiyonlarda IgE yüzey reseptörlerinin (FcγRI) çapraz bağlanmasıyla aktive olarak degranüle olur ve histamin, sitokin ve proteolitik enzimler gibi vazoaktif, proenflamatuar ve nosiseptiv medyatörlerin salınmasına sebep olur (95,96). Son yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin anafilaktik reaksiyonlardan başka, bazı hastalıklarda da aktive olduğu bildirilmiştir (97). Mast hücrelerinin İBS’deki rolü Şekil-1’de gösterilmiştir (98).



**Şekil.2:** İBS patogenezinde mast hücrenin rolü

**Mast Hücrelerinin Morfolojik Özellikleri:** Mast hücreleri insanda yaklaşık 30 µm, kemirgenlerde 3.5 –22 µm büyüklüğünde olup sitoplazmalarında yaklaşık 50 – 500 salgı granülü içeren hücrelerdir(99).Genellikle gastrointestinal sistem mokozasında, solunum yollarında, deride, mesanede ve merkezi sinir sisteminde kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerde yerleşirler (100). Histolojik olarak toluidin mavisi gibi metakromatik boyalarla, kloroasetat esteraz aktivitesiyle, alsiyen mavisi-safranin ikili boyaması ile ve anti-triptaz ve anti-kimaz immunohistokimya teknikleri ile gösterilebilirler.

**Mast Hücrelerinin Medyatörleri:** Mast hücreleri uyarıldıklarında hücre içindeki medyatörleri dışarı verir. Bunlardan depolanan medyatörler grubundan olan histamin, histidin üzerinden sentezlenir ve insanda mast hücrelerinde ve az sayıda bazofillerde bulunduğu için mast hücre degranülasyonunun işaretleyicisi olarak kullanılabilir. Depolanan diğer granüller arasında heparin ve proteoglikan bulunmaktadır. Bunlar sülfat gruplarıyla mast hücre

granüllerine histamin, proteinazlar ve hidrolazları bağlamak için destekleyici matriks olarak görev alırlar. Nötral proteazlar da depolanan medyatörlerdendir. Mast hücre triptazı, kimazı ve karboksipeptidazı mast hücre degranülasyonunda görülebilen işaretleyicilerdir (101). Depolanmayan grupta bulunan medyatörler grubunda ise, eikozanoidler ve trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor-PAF) bulunmaktadır. Eikozanoidler grubunda insanda sentezlenenler arasında prostaglandin D2 (PGD2) ve lökotrienler bulunmaktadır (102). Mast hücre medyatörleri arasındaki üçüncü grup ise, hem depolanananlar hem de de novo sentezlenenler olup bunlar arasında sitokinler bulunur. Bunlardan IL-4, IL-5, IL-6 ve tümör nekrotik faktör (TNF)- $\alpha$ 'nın nazal mukozada ve bronşlardaki mast hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bundan başka diğer interleokinlerin (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16, IL-18, IL-25) ve koloni uyarıcı faktörlerin yanısıra (colony-stimulating factor = CSF), granulosit –monosit CSF (GM-CSF), bazik fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor=b-FGF) ve sinir büyüme faktörü (nerve growth factor=NGF) gibi büyüme faktörlerinin de olduğu gösterilmiştir (103,104).

**Mast Hücrelerinin Uyarıcıları:** Mast hücrelerini uyaran birçok faktör vardır. Bunlardan mast hücre degranülasyonuna sebep olanlar arasında öncelikle IgE ve antijenler gelir. Diğer mast hücre uyarıcıları arasında anafilatoksinler (C3a and C5a), bakteriler (*Escherichia coli*), kimyasallar (deterjanlar, besin katkı maddeleri/ preservative), ksenoöstrojenler, radyolojide kullanılan kontrast maddeler, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, TNF-a), ilaçlar (lokal anestetikler, nöromusküler bağlantı blokerleri, opioidler), serbest radikaller, büyüme faktörleri (NGF, SCF), hormonlar (adreno kortikotrop hormon = ACTH, kortikotrop salıverici hormon = CRH, östradiol, parathormon) nöropeptitler (bradikinin, kalsitonin geni ilişkili peptit = CGRP, nörotensin= NT, p maddesi = substance P (SP), vazoaktif intestinal polipeptit=VIP), nörotransmitterler (asetilkolin), fiziksel şartlar (soğuk, egzersiz, basınç), radyasyon, toksinler (bakteriler, böcekler, bitkiler, vb) ve virüsler (kızamık, grip vb) sayılabilir (105).

**Gastrointestinal Sistem Enflamasyonu ve Mast Hücreleri:** Gastrointestinal sistemde lokal sinir sonlamaları ile mast hücreleri arasında ilişki olduğu bildirilmiş, özellikle bakteriyel barsak enfeksiyonlarıyla mast hücreleri arasında ilişki üzerinde durulmuştur (106). Mast hücreleri intestinal nöronlara yakın lokalize olur (107,108). Mast hücreleri ani hipersensitivite, akut stres, *Clostridium difficile* enfeksiyonları ve iltihabi barsak sendromu gibi olgularda rol alır (109). Mukozal benzeri mast hücrelerinin SP aracılı nöronlar üzerinden fonksiyonel ilişkileri vardır ve NK-1 reseptörlerini eksprese ederler. *Clostridium difficile* ile indüklenmiş barsak enflamasyonlarında nörotensin (NT) rol alır ve mast hücre aktivasyonu olur. Besin allerjilerinde ve iltihabi barsak sendromunda nöroimmün interaksiyonlar vardır

ve fiziksel ve fizyolojik stresler de bu durumlarda rol oynar (110,111). Hem akut hem de kronik stresin gastrointestinal sistemde mukozal hasara sebep olduğu gösterilmiştir. Kronik stresin kolon epitelyum geçirgenliğini ve mast hücre uyarılmasını arttırdığı, ancak mast hücre yoksunluğu gösteren farelerde bunların görülmediği bildirilmiştir (112). Ayrıca stres oluşturulmuş modellerde mast hücre aktivasyonuna bağlı olarak bakteriyel yapışmayı arttırdığı bildirilmiştir (113). Yukarıda belirtilen olaylar CRH'ya bağlıdır ve ayrıca mast hücre degranülasyonu üzerinden intestinal vasküler geçirgenlik artışına sebep olur (114).

Sonuç olarak immünolojik hücrelerden olan ve kemik iliğinden köken alan mast hücreleri deneysel enflamasyon modellerinde aktif olarak rol alan alerjik olmayan enflamatuar gastrointestinal sistem hastalıklarının etyolojisinde rol alabilecek hücrelerdir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1. Vaka grupları:**

Bu çalışma kasım 2007 ile kasım 2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji polikliniğimize başvuran hastalarda yapılmıştır.

IBS tanısı konmuş 72 hasta (32 konstipasyon dominant, 40 diyare dominant olmak üzere) ve 50 kişilik kontrol grubundan oluşturuldu. IBS tanısı konan hastalar Roma-III kriterlerine göre değerlendirilmiştir (15). Bristol dışkı form skalası (Tablo 4) kullanılarak konstipasyon ve diyare dominant tip olarak tanımlandı. IBS- Konstipasyon grubu; haftada 3 kereden daha az dışkılamaları olan veya bağırsak hareketlerinin  $\geq$  %25'i sert ya topak topak dışkılama, IBS- Diyare günde 3 kereden fazla dışkılaması olan ve bağırsak hareketlerinin  $\geq$  %25'i yumuşak ya da sulu kıvamda olması ile tanımlandı (29). Kontrol grubunu seçiminde; bilinen gastrointestinal hastalık ve de diyare, konstipasyon gibi GİS semptomları olmayan, hemoroid şikayetleri için rektosigmoidoskopik inceleme için başvuran kişilerden oluşturuldu. Bu üç grup hasta da yaş ve cinsiyet uyumuna dikkat edilerek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar bilgilendirilip kolonoskopik işlem için yazılı onayları alındı. Toplam 9 hastamız biopsiyi kabul etmediğinden biopsi yapılmadı.

#### **3.2. Kolonoskopik işlem:**

Çalışmaya alınan hastalara BT enema ilacı ile lavman yapılarak barsak temizliği sağlandı. Kolonoskopi işlemi Olympus CF-Q260AL fleksibil cihazı ile anal mukozadan inen kolon 60 cm'e kadar girilerek yapıldı. IBS-Diyareli 15 hastaya da çekuma kadar kolonoskopi yapıldı. Olympus CF-Q260AL fleksibl cihazı kullanıldı.

#### **3.3. Histolojik değerlendirme:**

Yapılan kolonoskopide inen kolon yaklaşık 15-20 cm'de biopsi pensi ile iki adet biopsi alındı. Çalışmaya alınan vakalardan kolonoskopi ve biopsi için onay alındı. Biopsi materyeli formalinde muhafaza edilerek, patoloji bölümüne gönderildi. Rutin işlemler sonrasında parafin kesitler hazırlanarak standart mikrotom ile 4µm'lik Giemza ve Hematoksilen Eozin boyasıyla, Olympus CX41 model ışık mikroskopunda 200 büyütmede 10 odakta mast hücre sayılıp ortalaması alındı. Histolojik değerlendirmede mukoza ve submukozadaki mast hücre sayısı, 4 basamaklı skala ile değerlendirildi (0-4). 0= Mast hücresi izlenmedi, 1= Mast hücresi az sayıda, 2= Mast hücresi orta sayıda, 3=Mast hücresi çok sayıda.

#### **3.4. İstatistik Analizler:**

Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 PC programı kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA (post hoc Bonferroni) testi ile; iki bağımsız grubun karşılaştırılması ise Student t test ile yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson

korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's exact test) kullanıldı. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza Roma III kriterlerine göre tanı konmuş 72 IBS hastası ve 40 kontrol vakası alındı. IBS' luların %44' ü IBS-K grubu, %56' sı IBS-D grubundaydı. IBS-K grubunun %43'ü erkek, %57'si kadın, IBS-D grubun %62,5'u erkek, %37,5' u kadın ve kontrol grubunun %44'ü erkek, %56'sı kadın cinsiyetindeydi.

Çalışmamızdaki hastaların rektum mukozasından mast hücre incelemesinden elde edilen veriler SPSS 11,5 PC programı kullanıldı. Sonuçlarda IBS-Diyare grupta IBS-K ve kontrol gruba göre anlamlı oranda mast hücre artışı izlendi ( $p<0,0001$ ). Yine IBS-Diyare grubunda 15 hastadan çekumdan, 25 hastadan rektumdan biopsi alındı. Bu iki kolon lokalizasyonu arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,01$ ) (Tablo 9). Ayrıca 16'sı IBS-K ve 8'si IBS-D olmak üzere 24 hastanın psikolojik durumu değerlendirildi. Tablo 9'da psikolojik durumların dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Kolon biopsi ve lokalizasyon bulguları

Parametre	Konstipasyon	Diyare	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Cins</b>				
Erkek	14(43)	25(62,5)	22(44)	
Kadın	18(57)	15(37,5)	28(56)	=0.156
<b>Kolon Biyopsisi*</b>				
0 (Mast h. yok)	11(34.3)	8(20.0)	22(44.0)	
1 (Mast h. az)	11(34.3)	9(22.5)	24(48.0)	<0.0001
2 (Mast h. orta)	0(0)	6(15.0)	3(6.0)	***
3 (Mast h. çok)	5(15.6)	13(32.5)	1(2.0)	
<b>Kolon Lokalize</b>				
1 (Rektum)	32	25(62.5)	50	=0.012
2 (Çekum)	0	15(37.5)	0	
<b>Psikolojik Durum**</b>				
0 (Normal)	9	3	-	
1 (Anksiyete)	4	4	-	=0.472
2 (Depresyon)	3	1	-	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>122</b>

\* 9 olguda kolon biyopsisi yapılamadı. \*\* Psikolojik durum 24 hastada belirlenmiştir. Kontrol grubunda test yapılamamıştır. \*\*\* P değeri diyare grubuna aittir.

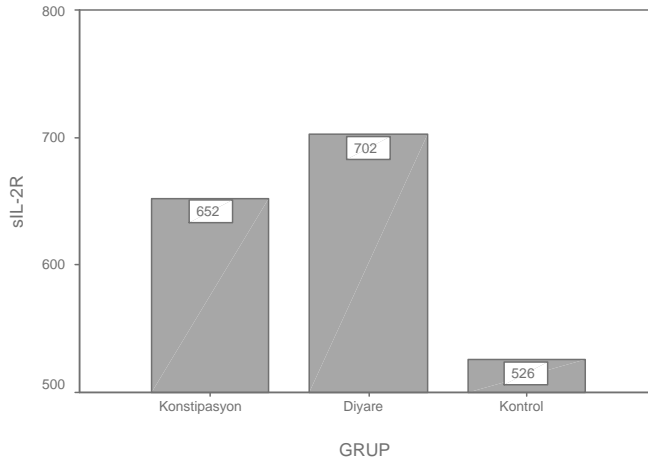
Çalışmamızda elde edilen inflamatuvar sitokin verilerinin istatistik analizi sonucunda sIL-2 reseptör düzeyi, IBS-D grubunda diğer gruplardan anlamlı oranda fazlaydı( $p<0,002$ ) (Tablo 10, 11).

Histolojik incelememizde görülen, mukozal mast hücre artışı izlenen ve izlenmeyen

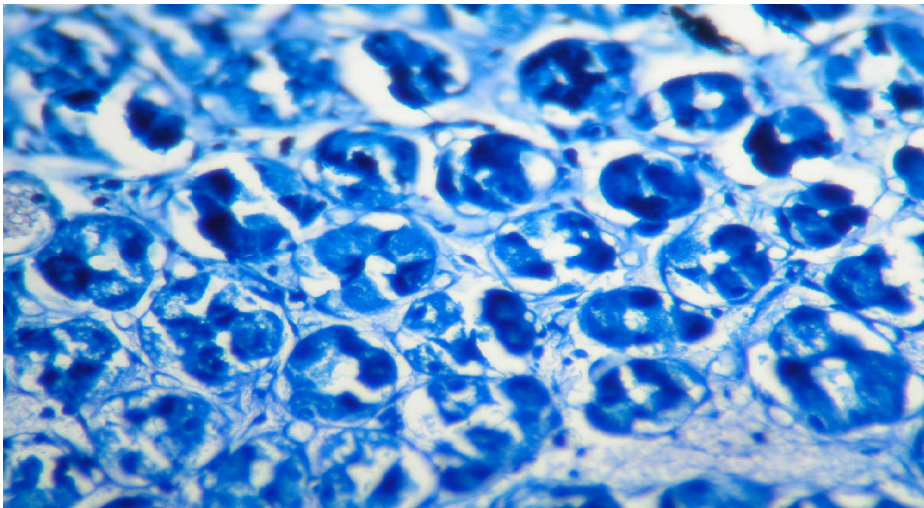
iki grubun mikroskopik görünümü(Resim-1, Resim-2, Resim-3) aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Olguların sitokin düzeylerinin karşılaştırılması. \* P değerleri diyare gruba aittir.

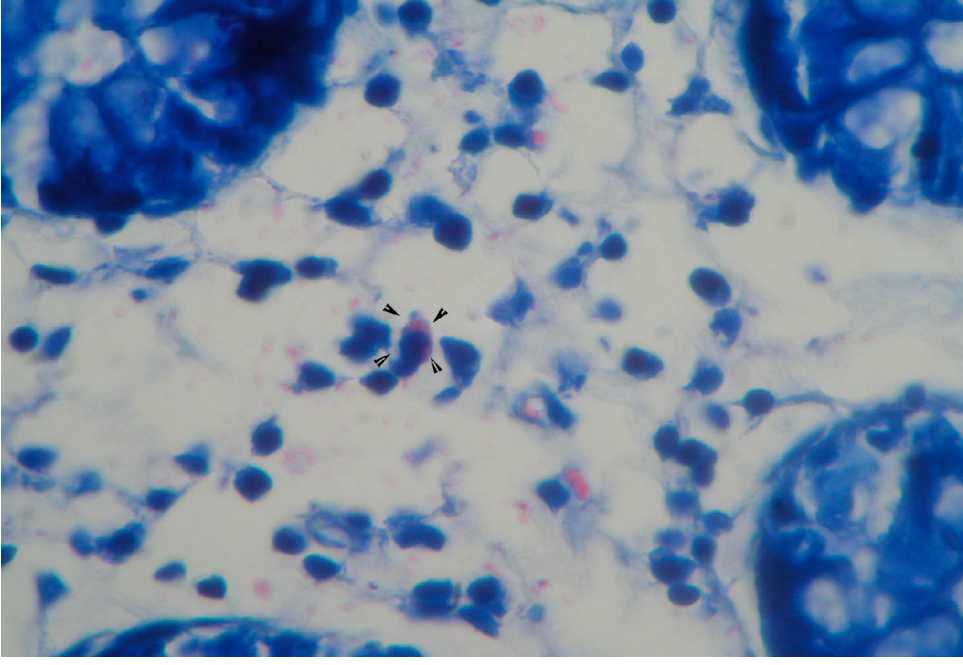
Parametre	Konstipasyon n= 32	Diyare* n= 40	Kontrol n= 50	P
Yaş (yıl)	35.6±11.2	35.0±12.4	43.3±15.0	0.060
IL-1	5.0±0.0	5.0±2.0	5.0±0.0	0.769
sIL-2R	652.3±277.0	702.3±275.0	525.5±142.0	<0.002*
IL-6	4.4±2.7	3.5±1.5	4.0±1.7	0.769
IL-8	10.5±8.4	34.0±138.0	11.3±10.0	0.769
IL-10	5.1±0.5	5.0±0.0	5.0±0.5	0.769
TNF-a	14.0±14.6	17.0±13.0	10.5±4.0	0.672



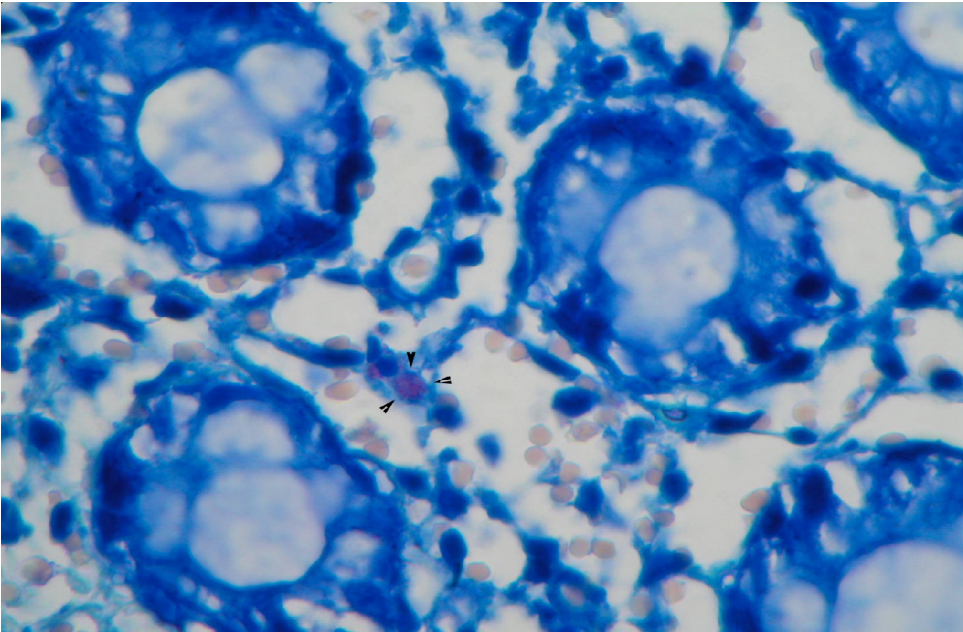
**Tablo 11.** Gruplar arasında sİL-2 karşılaştırması.



**Resim-1.** Normal görünümde barsak kesitinin histolojik görünümü. Giemsa, Orijinal Büyütme, X200



**Resim-2:** Barsak kesitinin histopatoloik görüntüsünde mast hücrelerinin(ok başı) görünümü. (Giemsa, Orijinal büyütme X200)



**Resim-3:** Barsak kesitinin histopatolojik görüntüsünde mast hücrelerinin(ok başı) görünümü(Giemsa, Orijinal büyütme X200)

## 5. TARTIŞMA

İBS'ü karın ağrısı, şişkinlik ile beraber dışkılama alışkanlığındaki değişiklik ile karakterizedir. Etiyopatogenezi tam aydınlığa kavuşmamış olsa da semptomlarının birçok faktörün etkileşimi (visseral hipersensitivite, bozulmuş kolonik motilite, nörotransmitterler arası denge bozukluğu, enfeksiyon, psikolojik faktörler) sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda barsakta minimal inflamasyonun İBS ile kuvvetli ilişkisi rapor edilmiştir. İBS'de bazı olgularda barsak mukozasında inflamatuvar hücrelerde artış yanı sıra inflamatuvar sitokinlerde artış görülmüştür (14). Ayrıca IL-10 gibi kontrinflamatuvar sitokinlerde azalma gözlenmiştir (115). IL-10 makrofajlardaki Nitrik oksit sentaz indüksiyonunu azaltır. Nitrik oksit, inflamatuvar bir mediyatör olduğu için IL-10 bu yolla inflamasyonu azaltıyor olabilir. Bu nedenle IL-10 kontrinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir (116).

Geniş bir epidemiyolojik çalışma da enfeksiyöz gastroenteritin İBS gelişiminde önemli çevresel faktör olduğu saptanmıştır (117). Yine postenfeksiyöz İBS hastalardan alınan barsak mukoza biopsilerinde mast hücre artışı ve rektal mukoza biopsilerinde IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir (118). Başka araştırmalarda postenfeksiyöz dışı İBS olgularında da terminal ileum, çekum, desenden kolon ve rektum mukozalarından yapılan biopsilerde mast hücre artışı barsakta inflamasyon olduğunu yansıtmaktadır (20,21,23). Bu çalışmalar İBS' de mast hücre ve sitokinlerin önemine vurgu yapmaktalar.

Sistemik Mastositozun GİS ve GİS dışı sistemlerle ilgili semptomları İBS ile büyük oranda benzerlik göstermesi ve mastositozluların %60' tan fazlasında İBS'daki gibi rektal boşalma hissi veya tenezm ile birlikteliği mast hücrelerinin özellikle rektal semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (119). Mast hücrelerinin gastrointestinal semptomları oluşturmadaki rolü, histamin, lökotrienler, PGD<sub>2</sub>, serotonin gibi ürünlerinin gastrointestinal sistemin motilite, miyoelektrik aktivite, sekresyon ve anal sfinkter fonksiyonlarında değişiklikler oluşturması ile açıklanabilir. Özellikle mukozal mast hücrelerinin, gastrointestinal fonksiyonlara etkisi, içerdiği histamin ile ince bağırsak motilitesi ve klorid sekresyonu üzerine olmaktadır (120). Gastrointestinal afferent nöronların üzerlerinde bulunan serotonin reseptörlerinin, 5HT-3 reseptör antagonistleri ile blokajının İBS'li hastalarda rektumun duyarlılığını azaltması, prokinetik olarak veya kusma merkezine direkt etkileri ile kemoterapi sonrası bulantının tedavisinde kullanılan bu ajanların (Ondansetron, Granisetron), İBS patofizyolojisinde; afferent aktivitenin artışına bağlı visseral algılamada artma gibi önemli bir bulguyu ortaya çıkarmıştır. Bu anlamda gastrointestinal duyarlılıktan sorumlu

olabilecek birçok mediyatörü barındıran ve salgılayan mast hücrelerinin önemi artmıştır (121). Mast hücreleri histamin yanı sıra serotonin, arilsülfataz, sitokinler, kemotaktik faktörler, lökotrienler, prostoglandinler ve TNF- $\alpha$  gibi önemli ölçüde destrüktif mediyatörlerin bulunduğu maddeler salgırlar (122,123). Ayrıca mast hücrelerinin degranülasyonun hayvan deneylerinde rektum duyarlılığını artırması, mast hücrelerinden salgılanan adenozin fosfat, bradikinin, histamin, lökotrienler, prostoglandinler, tümör nekrozis faktör gibi birçok molekülün, ağırlı uyanları algılayan ağı reseptörlerini (nosiseptörleri) uyan nosiseptif moleküller olabileceğini destekler. Mast hücrelerinden salgılanan bu ganülasyon ürünleri barsak mukozasındaki enterik sinir uçlarına yakın komşuluğu IBS' deki abdominal ağı ve rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir (10). Neticede visseral hipersensitivitenin mukozal mast hücre artışından kaynaklanabileceği görüşü ortaya çıktı (11). Başkaca çalışmalarda mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromogluat alımının diyare dominant IBS'da semptomlardaki iyileştirici rolü mast hücre artışının IBS' nin fizyopatolojisine etkisini desteklemiştir (7,124).

Çalışmamızda, IBS-D, IBS-K ve kontrol gruplar arasında rektum mukozasında mast hücre infiltrasyonunu ve ayrıca IBS-Diyare gruptaki hastaların farklı kolon lokalizasyonlarından biopsi alınarak mast hücre infiltrasyonu karşılaştırıldı. IBS-Diyare grubunda rektum mukozasında mast hücre sayısı IBS-K ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla görüldü. Yine IBS-D grubundaki 15 hastadan farklı kolon lokalizasyonundan (çekumdan) alınan biopsiler ile rektum mukozasından alınan biopsiler arasında mast hücre infiltrasyonu açısından fark görülmedi ( $p=0.01$ ).

Çalışmamızda, rektum mukozasında mast hücre artışı ile ilgili sonuçlar, ilk olarak Weston ve arkadaşlarının terminal ileum da (3), sonraki araştırmalarda da çekum (9), assenden kolon (10), desenden kolon ve rektum (11) mukozalarında mast hücre artışının izlendiği sonuçlarla aynıydı.

Ancak başka araştırmacıların yaptığı çalışmalarda rektal mukoza mast hücre sayısı ile IBS semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hatta yalnız rektal mukoza değil kolonun diğer kısımlarında da barsak mukozasında mast hücre sayısının IBS için bir özellik arz etmediği gösterilmiştir (125).

Çalışmamızda IBS'nin subtipleri arasındaki karşılaştırmada IBS-Diyare tipe, konstipasyon tipine oranla artmış bağırsak mukozası mast hücre sayısı tespit edilmişti ( $p<0,0001$ ). Bununla beraber cinsiyet ile yaşa bağılı gruplar arasında mast hücre anlamlı değişkenlik saptanmadı. IBS-Diyare subtipiyle ilgili yapılan bir çalışmada; 14 diyare dominant IBS hastası ile 14 kontrol vakasının çekum ve rektum mukozasından alınan

biopsilerde mast hücre sayısında kontrol grubuna göre anlamlı oranda artış gözlenmiştir (126). Bu da çalışmamızdaki IBS-Diyare grupta artmış mast hücre sonucumuzu desteklemektedir. İBS-Diyare dominant tipte bu farklılığın ortaya çıkması diyare tip IBS üzerinde daha başka çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Diyare dominant IBS'li hastalara özgü çalışmalarda terminal ileum, assenden kolon, rektum mukozal mast hücre sayısı kontrol gruba göre anlamlı oranda artmış izlendi. Yine aynı çalışmada her iki grupta rektal barostat incelemesi ile basınca maksimal tolerasyonları karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar neticesinde mukozal mast hücre artışı izlenen IBS-D'li hastalarda artmış visseral hipersensitivite saptanmış oldu. Böylece bu inceleme visseral hipersensitivitede mast hücrenin önemine kanıt sağlamıştır (11). Başka bir çalışmada da IBS'lu hastalarda intestinal permeabilite araştırılmıştır. IBS-D, IBS-K ve postenfeksiyöz IBS'li hastalarda 1,8 MBg of cr-EDTA(chromium-ethylene daimine tetra asetat) ile hazırlanmış oral solusyon içirilerek 24 saatlik idrarda ki ekskresyonu hesaplanarak gruplar arasında bağırsak permeabilitesi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın neticesinde İBS-D grupta diğerlerine göre anlamlı oranda artmış intestinal permeabilite saptanmıştır (127). Araştırmacılar bunu açıklarken de İBS-D'li hastaların bağırsak mukozalarında artmış mast hücre infiltrasyonun ve bunların degranülasyon ürünlerinin (prostaglandinler, substans P ve histamin gibi) nedeni ile ortaya çıktığını savunmuşlardır (109). Postenfeksiyöz IBS gruplar üzerinde yapılan araştırmalarda; Campylobacter enteritini takiben bağırsakta enteroendokrin mast hücreler, T lenfositler ve bağırsak permeabilitesinde artışın olduğu gösterilmiştir (128). IBS-D'li hastalarda artmış visseral hipersensitivite ve intestinal permeabilite gibi organik patolojiler mast hücre artışına bağlanabilir. Bu veriler IBS'nin organik hastalık mı sorusunun haklı bir kanı olduğunu göstermektedir.

İBS'lu hastalarda bağırsak mukozasında mast hücre infiltrasyonu üzerine yapılan çalışmalarda kolonun farklı lokalizasyonlardan biopsiler alınmıştır. Bu farklı lokalizasyonlarla ilgili değişik sonuçlar çıkmıştır. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da farklı lokalizasyonlardan terminal ileum, assenden kolon ve rektum mukozasından biopsiler yapılmış, hepsinde mast hücre sayısında anlamlı artış izlenmiştir (11). Park ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında da çekum ve rektum mukozası incelenmiş, bunda da anlamlı mast hücre artışı saptanmıştır (126). Ancak başka araştırmacıların yaptığı çalışmalarda rektum mukozaya mast hücre sayısı ile IBS arasında ilişki saptanmamıştır. Hatta yalnız rektal mukozada değil kolonun diğer kısımlarındada barsak mukozasından mast hücre sayısının IBS için bir özellik olmadığı gösterilmiştir (125). O' Sullivan ve arkadaşları ileo-çekal bölgede mukozada mast hücre artışını göstermişlerdir. Oysa bu teze karşı olan araştırmacılar, ileo-

çekal bölgede mast hücre artışını; safra asitlerinin in vivo mast hücrelerini aktive etmeleri gerçeği ışığında, ileum mukozasında artmış mast hücre sayısı, özellikle IBS' de disfonksiyon gösterebilen ileoçekal valv fonksiyonundaki aksamaya bağlamışlardır (129). Bu farklı sonuçlar bu konuda fikirbirliğine gidilmesini zorlaştırmaktadır.

Biz çalışmamızda farklı kolon lokalizasyonu olarak IBS-D'li gruptan 15 hastanın çekumundan biopsi aldık. Bunu yaparken amacımız IBS-D'li grupta farklı kolon lokalizasyonları (çekum ve rektum) arasında farklılığı araştırmaktı. Sonuçta kolon lokalizasyonu açısından mast hücre artışının birbirlerine göre anlamlı üstünlüğü yoktu. Bu sonuçtan biz kolonun bir kısmındaki mast hücre artışının kolonun diğer kısmındaki mast hücre artışı ile paralellik gösterdiği sonucunu çıkardık.

Çalışmamızın diğer ayağını serum inflamatuvar sitokin düzeyleri incelememiz oluşturmaktaydı. Genel olarak sitokinler lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Araştırmamızda IBS-DiyareI grupta sIL-2 reseptör düzeyinde, IBS-K ve kontrol gruba göre anlamlı oranda artmış görüldü ( $p<0,002$ ). IL-2'ye T lenfosit çoğalmasını indüklediğinden T cell Growth Factor(TCGF)' de denilmektedir. IL-2 reseptör T hücre lenfosit çoğalmasını indüklemektedir. Çalışmamızın sonucunda çıkan sIL-2 reseptör düzeyi artışı, IBS' deki inflamasyonla ilişkili olabilir. IBS konusunda IL-2 düzeyi artışı ile ilgili literatür çalışmasına rastlanılmadı. Dunlop ve arkadaşlarının çalışmasında; postinfeksiyöz ve non-postinfeksiyöz IBS olgularında kontrol grubuna kıyasla, lamina propriadaki T lenfositlerde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (130). T lenfositlerdeki bu artış, IL-2 ile ilişkili olabilirdi ancak Dunlop' un çalışmasında IL-2 başta olmak üzere sitokin düzeylerine bakılmamıştı. Başka çalışmalarda IL-10/IL-12 oranında dengezsizlik saptanırken bizim çalışmamızda IL-10 düzeyi ile ilgili anlamlı bir sonuç çıkmadı (131).

Tüm bu sonuçlar neticesinde IBS'da kolon biopsilerindeki inflamatuvar değişikliklerin dışında (mast hücre, lenfosit gibi), periferik sitokin profillerinde de değişim söz konusudur.

## SONUÇ

İBS, toplumda oldukça sık rastlanılan, yaşam kalitesini bozan önemli bir bağırsak hastalığıdır. Bugün için fonksiyonel bağırsak hastalıkları içinde sayılan İBS konusunda yapılmış araştırmalar sonucunda ‘low grade inflammation’ bulguları elde edilmiştir. Bu nedenlerle İBS’ nin organik bir hastalık olduğu yönünde kanıtlar güçlenmiş oldu.

Bugün için mast hücrelerinin ve inflamatuvar sitokinlerin inflamatuvar olaylarda artış gösterdiğini bilmekteyiz. İBS konusunda yapılmış çalışmalarda kalın bağırsak mukozasında mast hücre artışı ve inflamatuvar sitokinlerde farklı sonuçlar elde edilmiştir(11,131). Bizim çalışmamızda İBS hastalarının rektum ve çekum mukozasında mast hücre artışı ve inflamatuvar sitokinlerden de sIL-2 düzeyinde artış izlendi. Daha önceki çalışmalardan kalın bağırsak mast hücre artışı saptanan sonuçlar, çalışmamızdaki sonuçları desteklemekteydi. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerle ilgili, çalışmamızdaki serum sIL-2 düzeyi artışını destekleyen çalışmalara rastlanmadı. İnflamatuvar sitokinlerle ilgili yapılacak çalışmalarla sitokinlerin rolü daha netlik kazanacaktır.

İBS’ nin fizyopatolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yoğun araştırmalara rağmen ortaya çıkan sonuçlar çok kere çelişkili olmaktadır ve İBS’ ye spesifik fizyolojik ve psikolojik bozukluk henüz saptanamamıştır. İBS’ nin fizyopatolojisi ile ilgili mekanizmalardan olan visseral hipersensitivite ve inflamasyon üzerinde mast hücrelerinin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Önceki araştırmalarda çıkan sonuçları destekleyen verilerimizden ötürü, İBS’ nin fizyopatolojisini açıklayacak bu iki mekanizmanın daha da irdelenmesi gerektiğini gösterdi.

Daha önceden elde edilen veriler ve bunun ışığında iddia edilen İBS’ nin inflamatuvar barsak hastalık olduğu kanısı çalışmamız da da desteklenmiş oldu. Bu bulgular ışığında, İBS için ‘fonksiyonel’ damgasını vurmak tuhaf görünmektedir ve de İBS’ de küçük inflamatuvar değişiklikleri gözden kaçırmamak gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131.
2. Chadwick VS, Chen W, Shu D et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
3. Weston AP, Wendy LB, Paramjit SB, Miner PB. Terminal ileal Mucosal Mast cells in Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and sciences*.1993; 38 (9); 1950-1959.
4. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146 (1-2):1-12.
5. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A, O' Dorisio TM, Gardner JD: Gastrointestinal function in systemic mastocytosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 657-667.
6. Baum CA, Bhatia P, Miner PB: Increased colonic mucosal mast cells associated with severe watery diarrhea and microscopic colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1462-1465.
7. Stefanini GF, Prati E, Ablini MC, Piccinini G, Capelli S, Castelli E, Mazzetti M, Gasbarrini G: Oral disodium cromoglycate treatment on irritable bowel syndrome: An open study on 101 subjects with diarrheic type. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 55-57.
8. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1950-5.
9. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2000; 12: 449-57.
10. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702.
11. Jung HP, Poong –Lyul R, Hyun SK et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant-IBS. *J Gastroenterology.* 2006; 21(1): 71-78.
12. Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-6.
13. Rothstein DR: Irritable bowel syndrome. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1247-1257.
14. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA ve ark. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;2 (Suppl): 1143.

15. Drossman DA. Functional Digestive Disorders. Gastroenterology Türkçe baskı 2006; 2: 138-139.
16. İrritabl Barsak Sendromu Prof.Dr.Ali ÖZDEN, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara, 2006;1.Baskı: syf: 6-7.
17. Akpınar H. ve Ark. Ege Bölgesinde İBS. Turkish J Gastroenterol 1999; 20-21.
18. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GRI. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systemic review. Am J Gastro-enterol 2002; 97: 1910-1915.
19. Drossman DA et al: American Gastroenterological Association technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1997; 112: 2120.
20. Lynn RB, Friedman LS: irritable bowel syndrome. N Engl J Med 1993; 329.\*\*
21. Hasler WL, Owyang C: irritable bowel syndrome in T Yamada(ed):Text-book of Gastroenterology, Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins, P. 1999; 1884.
22. Bueno L et al: Mediators and pharmacology of visceral sensitivity; From basic to clinical investigations, Gastroenterology 1997; 112: 1714.
23. Mayer AE, Gedhart GF: Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994; 107: 271.
24. Silverman DHS et al: Regional cerebral activity in normal and pathologic perception of visceral pain. Gastroenterology 1997; 112: 64.
25. Yamada T. Handbook of Gastroenterology, Lippincott, Philadelphia, 1998; 387-393.
26. Drossman DA, Morris CB, Hu Y Toner BB, Diamont N, Leserman J, Shetzline M, Dalton C, Baangdiwala SI. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome: defining an alternator. Gastroenterology 2005; 128: 580-589.
27. Tilisch K, Labus JS, Nalibof BD, Bolus R, Shetzline M, Mayer EA, Chang L, Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterology 2005; 128: 580-589.
28. Guilera M, Balboa A, Mearin F, Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. Am J Gastroenterology 2005; 100: 1174-1184.
29. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. Br Med J 1990; 300: 439-440.
30. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of irritable bowel. BMJ 1978; 2: 653-654
31. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, et al. Diagnostic score for the irritable bowel syndrome: Gastroenterology 1984; 87: 1-7

32. Thompson WG, Creed FH, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and abdominal pain. *Gastroenterol Int* 1992; 5: 75-91
33. Hammer],\*\* Talley NJ. Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107(5A): 55-115.
34. Talley NJ. Irritabl Bowel Syndrome. *Current Practice of Medicine* 1998, 1: 811-820
35. Hotz J. Irritabl colon, diverticular disease, chronic constipation. Falk Foundation, 1995. s:9-16
36. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, et al. Applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation in the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1117-1124.
37. Santos J, Benjamin M, Yang P-C, et al. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells. *Am J Physiol.* 2000; 278(6): G847-G854.
38. Tache Y, Martinez V, Million M, et al. Stress and the gastrointestinal tract. III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotrophin-releasing factor receptors. *Am J Physiol* 2001; 280(2): GI73-GI77.
39. Chaudhary NA, Truelove Sc. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-323.
40. Woodman CL, Rrecn K. N'oyes R Jr. Moss C. Fagerholm R. Yagla S|, Summers R. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. *Psychosomatic* 1998; 39: 4J-S4.
41. Creed FH. The relationship between psychosocial parameters and outcome in the irritable bowel syndrome. *American Journal of Medicine* 1999; 4S.
42. Fowlie S, Fastwood IA, Prescott R. Irritable bowel syndrome; the influence of psychological factors on the symptom complex. / *Psychsom Res* 1992; 36: 115-180
43. Lancaster-Smith MJ, Prom BJ. Pinto T. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic personality. *Ada Psychbiatr Scand I* "82: 66: 33-41.\*\*
44. Talley NJ. Irritabl Bowel Syndrome. *Current Practice of Medicine* 1998,1: 811-820
45. Hotz J. Irritabl colon, diverticular disease, chronic constipation. Falk Foundation, 1995, s:9-16
46. Lancaster-Smith MJ, Prom BJ. Pinto T. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic personality. *Ada Psychbiatr Scand I* "82: 66: 33-41.

47. Creed FLL, Craig T, Farmer RG. Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events. *Gut* 1988; 2: 235-242
48. Mayer FA, Ciebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107: 271-293
49. Mertz I, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and rectal distention. *Gastroenterology* 2000; 118; 842-848
50. Silverman I, Munakata J, Enns H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64- 2
51. Tolle TR, Kaufmann F, Siessmeier T, et al. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 401.
52. Vln H, Naliboff B, Muakata J. et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997 109; 40-52
53. Ness IJ, Metcalf A, Gcbhart G. A psychophysiological study in humans using phasic colonic distension as a noxious visceral stimulus. *Pain* 1990; 43: 377-3 86
54. Munakata J, Naliboff B, Harraf F. el al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;112: 55-63
55. Fukudo S, Nomura T, Hongo M, Impact of corticotropin- releasing factor directly mediates colonic responses to stres. *Am J Physiol* 1987;253 G582-G586
56. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome- post salmonella infection 194;29:1-3.
57. Ilnyckyj A, Choudi SH, Duerksen D, Association of travel related diarrhoea (TD) with irritable bowel syndrome (IBS) a true entity? *Gastroenterology* 1999; 318: 565-566.
58. Talley NJ, Spiller R: Irritabl Bowel Syndrome: A poorly understood organic disease? *Lancet*2002; 360: 555-564
59. Wadw PR, Chen J, Jaffe B, Kasem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5HT transporter in crypt ephitelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996; 16: 2352-236.
60. Saito YA, Petersen GM, Locke GRI. Et al. The genetics of IBS *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005: 3;1057-65.
61. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130; 1377-90.

62. Saito YA, Strege PR, Jester DJ, et al. Sodium channel mutation in the irritable bowel syndrome: Evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 4: 1152.
63. Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M, Feld AD, Palsson OS, Turner M, Drossman DA. The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1305-1315.
64. Talley NJ: Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 750-758.
65. Thompson WG, Heaton KW. *Irritable bowel syndrome*. 2nd ed. Abbingdon, Oxford: Health Pres, 2003. 45. Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterology* 1998; 95: 232-241.
66. Ivey KJ, Are anticholinergics of use in the irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1975; 68: 1300-1307
67. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti-depressant medications: A meta-analysis. *Am J Med.*;108:65-72, 2000.
68. Clouse RE. Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci*, 1994; 39: 2352-2363
69. Hislop IG. Psychological significance of the irritable colon syndrome. *Gut* 1971; 12: 45-57,
70. Clouse RE, Lustman, PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: A five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994; 8: 409-116.
71. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliff J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 303-317.
72. McElroy SL, Keck RE Jr, Friedman LM. Minimizing and managing antidepressant side effects. / *Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 2): 49-55.
73. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709
74. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Fischler B, De Gucht V, Janssens J. A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug, in functional dyspepsia: effect on symptoms and gastric sensory and motor function. *Gastroenterology* 1999; 116: A325.

75. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5HT<sub>2</sub>receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1149-1159.
76. Degen L, Matzinger D, Merz M, Apel-Dingemanse S, Maecke H, Beglinger C. Tegaserod a 5HT<sub>4</sub> reseptor partial agonist, accelerates gastrointestinal transit. *Gastroenterolgy* 2000; 118: A845.
77. Arai K, Lee F, Miyajama A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of Immune and Inflammatory Responses. *Annu Rey Biochem* 1990; 59: 783-836.
78. Aydınтуğ O. Sitokinler. In: Tokgöz G, (Klinik immunoloji. 1. baskı, Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 1997: 85-100.
89. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek J. Cytokines. *Basic & Clinical İmmunology*. Stites DP, Parslow TG. (eds), e Lange Medical Book 1996; 9:105-24.
80. Borish L, Rossenwasser LJ. Update on cytokines J. *Allergy Cinnical İmmunology* 1996; 97: 719-34.
81. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999 May; 26 Suppl 57:16-21.
82. Wanidworanun C, Strober W: Predominant role of TNF- $\alpha$  in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993; 151: 6853-61.
83. Watanabe Y, Morita M, Ikematsu N, Akaike T. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-1 but not interferon- $\gamma$  induce vaskuler adhesion molekule-1 expression on primary cultured murine hepatocytes. *Biochem Biophys Res Com* 1995; 209: 335-42.
84. Kroemer G, Andreu J.L, Gonzalo J.A, Ramos J.C.G, Martinez A.C: Interleukin-2, Autotolerance and autoimmunity. *Advances in Immunology*. 1991; (50): 147-222
85. Hirano T, Akira S, Taga T, Kismmoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-9.
86. Saito S, Kasahara T, Kato Y, et al. Elevationof amniotic fluid interleukin-6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturiton. *Cytokine* 1993; 5: 81-8.
87. Schroeder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil activayting peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immuno*1989; 142: 244-51.
88. Moore KW, O'Garra A, De Waal Malefyt R, et al. (IL-10 *Ann Rey Immunol* 1993; 11: 165-90.

89. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggini E, Leseohe G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Mar; 19(3): 611-6.
90. Downing LJ, Strieter AM, Kadeh AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ. IL-10 regulates thrombus-induced inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998 Aug 1; 161(3): 1471-6.
91. Georgescu L, Vakkalanka AK, Elkon KB, Crow MK. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by fas ligand. *J Clin Invest* 1997 Nov 15; 100(10): 2622-33.
92. Razluddin S, Bahabri S, Al-Dalaan A, Siraj AK. A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. *Immunol Immunopathol* 1998 Feb; 86(2): 192-8.
93. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006; 34(2): 97-115.
94. Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20(1): 21-39.
95. Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(9): 1205-1212.
96. Galli SJ, Wedemeyer J, Tsai M. Analyzing the roles of mast cells and basophils in host defense and other biological responses. *Int J Hematol* 2002; 75(4): 363-369.
97. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146 (1-2): 1-12.
98. Santos J, Alonso MC. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: The mast cell connection. Reprinted from *Scandinavian journal of Gastroenterology*. 2005; 40: 129-140.
99. Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. *Prog Allergy* 1984; 34: 1-141.
100. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-Cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(12): 1891-1894.
101. Irani AA, Schwartz LB. Neutral protease as indicators of human mast cell heterogeneity. In: Schwartz LB, ed. *Neutral proteases of mast cells*. Basel Karger: Monogr Allergy 1990; 146-162.

102. Robinson C, Benyon C, Holgate ST, Church MK. The IgE-and calcium-dependent release of eicosanoids and histamine from human purified cutaneous mast cells. *JID* 1989; 93(3): 397-404.
103. Bradding P, Walls AF, Church MK. Role of mast cells and basophils in inflammatory responses. In: Holgate ST, ed. *Immunopharmacology of the respiratory system*. Harcourt Brace Company, Publishers: Academic press 1995: 53-84.
104. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl.1): 28-32.
105. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl. 1): 47-55.
106. Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT. Nerves and intestinal mast cells modulate responses to enterotoxins. *News Physiol Sci* 1998; 13: 58-63.
107. Dvorak AM, McLeod RS, Onderdonk AB, et al. Human gut mucosal mast cells: ultrastructural observations and anatomic variation in mast cell-nerve associations in vivo. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98(2): 158-168.
108. Williams RM, Bienenstock J, Stead RH. Mast cells: the neuroimmune connection. *Chem Immunol* 1995; 61: 208-235.
109. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Kitamura Y, Perdue M. The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen transport in the rat intestine. *Ji* 1998; 161(5): 2561–2566.
110. Suzuki R, Furuno T, McKay DM, et al. Direct neurite-mast cell communication in vitro occurs via the neuropeptide substance P. *Ji*. 1999; 163(5): 2410-2415.
111. Castagliuolo I, Wang CC, Valenich L, Pasha A, Nikulassin S, Carraway RE. Neurotensin is a proinflammatory neuropeptide in colonic inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103(6): 843-849.
112. Ercan F, Çetinel Ş, Contuk G, Çikler E, Şener G. Role of melatonin in reducing water avoidance stress-induced degeneration of the gastrointestinal mucosa. *J Pineal Res* 2004; 37(2): 113-121.
113. Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 2001; 48(5): 630-636.
114. Soderholm JD, Yang PC, Ceponis P, Vohra A, Riddell R, Sherman PM, Perdue MH. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1099-1108.

115. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-74.
116. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, et al. Expression of IL-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Mar;19(3): 611-6.
117. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999; 318: 565-6.
118. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53(8): 1096-101.
119. Libel R, Biddle WL, Miner PB: Evaluation of anorectal physiology in patients with Increased Mast Cells. *Dig Dis Sci.* 1993; 38(5): 877-881.
120. Cooke HJ, Nemeth PR, Wood JD: Histamine action on guinea pig ileal mucosa. *Am J Physiol* 1984; 246: 6372-6377.
121. Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and postprandial motility by granisetron, a 5-HT-3 receptor antagonist in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31, A1174.
122. Schwartz LB. Mast cells: function and content. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 91-97.
123. Marshall JS, Beienstock J. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airway, skin and intestine. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 853-859
124. Julia V, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces a delay enhancement in the nociceptive response to rectal distention, *Gastroenterology.*1996; 110(4): A 689.
125. Irvine E.J, Gaebel K, Driman D, Riddell RH, Collins SM: Mucosal mast cells numbers are normal in biopsies of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 108(4): A620.
126. Park CH, Joo YE, Choi SK et al. Activated Mast cells infiltrate in close proximity to Enteric Nerves in Diarrhea- predominant IBS. *J Korean Med Sci.* 2003 Apr; 18(2): 204-10.
127. Simon P. Dunlop, M.D. John Hepden, M.D, et al: Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant Irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterology* 2006; 101: 1288-1294.
128. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric IBS *Gut* 2000; 47: 804.
129. Quist RG, Ton-Nu H, Lillienau J. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 1991; 101: 446-56.

130. Dunlop SP, Jeenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective Am J Gastroenterology 2003; 98; 1578-93.

131. Q' Maahony L, Mc Carthy J, Kelly D, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in IBS: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005; 128; 541-51.