

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

**İRRİTABL BARSAK SENDROMU TANILI HASTALARDA
KONVANSİYONEL VE KONVANSİYONEL+LACTOBACİLLUS
REUTERİ TEDAVİSİNİN VİSFATİN, BAZI SİTOKİN
DÜZEYLERİ VE FONKSİYONEL BARSAK HASTALIĞI
ŞİDDET İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yener YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ve diğer saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa CANHOROZ' a teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak, yol gösteren tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL' e, tezimde kullanılan kan örneklerinin alınıp saklanması hususunda yardımcı olan ve biyokimyasal analizleri yapan Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN' a, tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanma safhasında emeği geçen Romatoloji Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA' ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarımı esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini biran bile eksik etmeyen ve bana sabırlarını sunan kardeşlerim Yılmaz YILDIZ ve Murat YILDIZ'a teşekkür ederim.

ÖZET

İrritabl Barsak Sendromu (İBS) patofizyolojisinde, son yıllarda intestinal duvarda immün bir aktivasyon ve minimal inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada güçlü anti-inflamatuvar etkileri olan *Lactobacillus reuteri* tedavisinin İBS hastalarında serum visfatin, bazı sitokin düzeyleri ve fonksiyonel barsak hastalıkları şiddet indeksi (FBHŞİ) üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, İBS tanısı konulmuş 18 yaşından büyük 36 hasta alındı. Hastaların onayı alındıktan sonra uygun şekilde kan örnekleri alındı ve FBHŞİ hesaplandı. 22 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Hastaların bazal kan değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı hasta grubunda visfatin düzeyi yüksekti, NF-κB, TNF-α, düzeyleri yüksekti ancak anlamlı değildi. 36 İBS hastası birebir randomize edildi ve 4 hafta boyunca bir gruba konvansiyonel (K) (Alverin Sitrat + Simethicone cap 3x1), diğer gruba konvansiyonel+*L. Reuteri* (K+LBR) tedavisi verildi. Tedavi sonu değerlendirmede visfatin, NF-κB, TNF-α, FBHŞİ değerlerinde K+LBR grubunda daha belirgin olmakla birlikte her iki grupta da düşüş saptandı. Visfatin ve NF-κB değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. FBHŞİ değerlerindeki düşüşler K+LBR grubunda daha belirgindi. K+LBR grubunda vücut kitle indeksi (BMİ) anlamlı oranda düştü. Her iki grubun birbirleri ile yapılan karşılaştırmasında parametrelerdeki düzelmeler K+LBR grubunda daha belirgin olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştır.

Sonuç olarak İBS hastalarının sanılanın aksine, serumlarında normalden anlamlı yüksek inflamatuvar etkili sitokin ve adipokin düzeyleri vardır. Bu yüksek sitokin ve adipokin düzeyleri hastaların semptomlarının patofizyolojisinde rol oynayabilir. Konvansiyonel tedavilere yan etki profilleri oldukça iyi olan probiyotiklerin eklenmesi sitokin ve adipokin düzeylerini azaltarak hastaların semptomlarında önemli iyileşme sağlayabilirler.

Anahtar kelimeler: İrritabl Barsak Sendromu, Visfatin, NF-κB, TNF-α, *Lactobacillus reuteri*.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF CONVENTIONAL AND CONVENTIONAL PLUS LACTOBACILLUS REUTERI THERAPY ON SERUM VISFATIN, SOME CYTOKINES LEVELS AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDER SEVERITY INDEX IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME PATIENTS.

In recent years immune activation and minimal inflammation of the intestinal wall has been revealed in the Irritable Bowel Syndrome (IBS) pathogenesis. In this study we aimed to determine the effects of *Lactobacillus reuteri*; a strong anti-inflammatory agent; on the serum visfatin and some other cytokine levels and functional bowel diseases severity index (FBDSI).

Thirty-six patients older than 18 years old were included in our study. After the informed consent blood samples were obtained properly and FBDSI were calculated. Study includes 22 healthy volunteers as control group. Visfatin levels of patient group were significantly higher than control group. Nuclear factor- κ B and TNF- α levels were insignificantly higher in the patient group. We randomized patients into two groups and administered conventional therapy (C) (Alverine cytrate+simethicone 3X1) to first group and conventional+*L. reuteri* (C+LBR) to the second group. After the therapy visfatin, NF- κ B, TNF- α , FBDSI levels decreased in both groups but dominantly in C+LBR group. Decrease of FBDSI was evident in C+LBR group. Additionally body mass index (BMI) values decreased in C+LBR group significantly. Improvement of parameters were evident in C+LBR group, but this was not statistically significant.

In conclusion, in contrast to general opinion, serum levels of inflammatory cytokines and adipokines are higher in IBS patients. This reality may be important in the pathogenesis of IBS. Addition of tolerable probiotics to the conventional therapy may diminish the serum cytokine and adipokine levels and may cause healing the symptoms of the patients.

Keywords: Irritable bowel syndrome, visfatin, NF- κ B, TNF- α , *Lactobacillus reuteri*.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. İrritabl Barsak Sendromu	2
1.1.1. İrritabl Barsak Sendromunun Tarihçesi	2
1.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji	2
1.1.3. Klinik Belirtiler	3
1.1.4. Patofizyoloji	5
1.1.4.1. Gastrointestinal Motilite	5
1.1.4.2. Visceral Duyu Algılama Bozukluğu	5
1.1.4.3. Minimal İnflamasyon	6
1.1.4.4. İBS Enfeksiyon İlişkisi	7
1.1.4.5. Genetik	8
1.1.4.6. Santral Sinir Sistemi	9
1.1.4.7. Psikolojik Nedenler	10
1.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
1.1.6. Tedavi	15
1.1.6.1. Diyet Tedavisi	15
1.1.6.2. Antispazmodikler	16
1.1.6.3. Laksatifler	17
1.1.6.4. Antidepresan Tedavi	17
1.1.6.5. Serotonerjik Ajanlar	18
1.1.6.6. Antibiyotikler	18

1.2. Probiyotikler Hakkında Genel Bilgi	19
1.2.1. Lactobacillus Reuteri	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Hastaların Seçimi	26
2.2. Hastaların Roma III Kriterlerine Göre Sınıflandırılması	26
2.3. İBS Hastalarının Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Şiddet İndeksinin Hesaplanması	26
2.4. ELİSA Testlerinin (NFκ-B, TNF-α, IL-6, visfatin) Çalışılması	27
2.5. Diğer Testlerin (HDL-K, LDL-K, TG, CRP ve Sedimantasyon) Çalışılması	28
2.6. İstatistiksel Analizler	28
3. BULGULAR	29
3.1. Hastaların Demografik Sonuçları	29
3.2.ELİSA Testlerinin Sonuçları	29
3.3. Diğer Biyokimyasal testler, Serum CRP ve Sedimantasyon Testleri	33
3.4. Fonksiyonel Barsak Hastalığı Şiddet İndeksi (FBHŞİ)	34
3.5. Vücut Kitle İndeksi Sonuçları	34
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Roma III'e göre dışkı yoğunluğu esas alınarak yapılan İBS sınıflaması	12
Tablo 2. Alarm bulguları	14
Tablo 3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	20
Tablo 4. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları	21
Tablo 5. İBS grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması	29
Tablo 6. Tedavi gruplarının karşılaştırılması	31
Tablo 7. Tedavi Gruplarının karşılaştırılması	33
Tablo 8. Konvansiyonel ve konvansiyonel + L. reuteri tedavisi alan hastalarda FBHŞİ değerlerindeki değişimler	34
Tablo 9. Konvansiyonel ve konvansiyonel + L. reuteri tedavisi alan hastalarda BMİ değerlerindeki değişimler	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Bristol dışkı görünüş skalası	13
Şekil 2.	<i>L.reuteri</i> elektron mikroskopi görünümü	24
Şekil 3.	İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda visfatin düzeyleri	29
Şekil 4.	İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda NF-κB düzeyleri	30
Şekil 5.	İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda TNF-α düzeyleri	30
Şekil 6.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda visfatin düzeylerindeki değişimler	31
Şekil 7.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda NF-κB düzeylerindeki değişimler	32
Şekil 8.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda TNF α düzeylerindeki değişimler	32
Şekil 9.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda IL-6 düzeylerindeki değişimler	33
Şekil 10.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda FBHŞİ düzeylerindeki değişimler	34
Şekil 11.	Konvansiyonel ve konvansiyonel + <i>L. reuteri</i> tedavisi alan hastalarda BMİ düzeylerindeki değişimler	35

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin
BFSS	: Bristol Feçes Şekil Skalası
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
E. coli	: Escherichia coli
ELİSA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FBHŞİ	: Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Şiddet İndeksi
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü
ICAM 1	: İntrasellüler Adezyon Molekül-1
IFN-γ	: Interferon Gamma
IL	: İnterlökin
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
İBS-İ	: İshal Baskın İrritabl Barsak Sendromu
İBS-K	: Konstipasyon Baskın İrritabl Barsak Sendromu
İBS-M	: Mixt Tip İrritabl Barsak Sendromu
İBS-U	: Alt Sınıfı Olmayan İrritabl Barsak Sendromu
K	: Konvansiyonel Tedavi
K+LBR	: Konvansiyonel + L. reuteri Tedavisi
L. reuteri	: Lactobacillus reuteri
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
Na	: Sodyum
NF-κB	: Nüklear Faktör Kappa B
PI-İBS	: Post-infeksiyöz İrritabl Barsak Sendromu
SNGİ	: Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

SSGİ	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TG	: Trigliserit
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSA	: Trisiklik Antidepresan

1. GİRİŞ

İrri tabl barsak sendromu (İBS) karın ağrısı veya karında rahatsızlığa dışkı lama bozukluklarının eşlik ettiği sık görülen fonksiyonel bir gastrointestinal hastalıktır (1). Patofizyolojisi tam anlaşılammış olmasına rağmen, son yıllarda çok sayıda çalışma İBS hastalarının kolon ve terminal ileumlarında bir immün aktivasyonun ve düşük derecede bir inflamasyonun olduğunu ortaya koymuştur (2, 3). Verdu ve ark. (4) düşük dereceli bu inflamasyon ve artmış visceral ağrıdan intestinal floradaki değişikliklerin sorumlu olduğunu gösterdiler (4). Ayrıca İBS hastalarında daha yüksek IL-1 β , Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-6 düzeylerinin ve IL-10/IL-12 oranının anormal olduğu belirlenmiştir (5, 6). Santral sinir sistemi aracılığıyla İBS semptomlarının gelişme mekanizmaları olan bozulmuş intestinal motor fonksiyon, visceral ağrı ve anksiyete bozukluklarından bu yüksek sitokin düzeyleri suçlanmıştır (7). Probiyotik (*Lactobacillus infantis* 35624) tedavisiyle sitokin oranlarının normaleştiği ve bunun İBS hastalarının semptomlarında önemli düzeyde iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (6). Tüm bu bulgular İBS'nun inflamatuvar bir durum olduğu ve intestinal floral bozukluğun inflamasyonda önemli rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Lactobacillus reuteri (*L. reuteri*) bir *Lactobacillus* türüdür ve insan barsağının yerleşik bir üyesi olarak kabul edilir. *Lactobacillus reuteri* güçlü anti inflamatuvar aktiviteye sahiptir. Ma ve ark. (8) *L. reuteri*'nin TNF- α aracılıklı IL-8 salınımını ve Nüklear faktör kappa B (NF- κ B) fonksiyonunu inhibe ettiğini gösterdiler. Pro-inflamatuvar sitokin salınımını inhibe edebilmesinin bir diğer yolu ise *L. reuteri*'nin c-Jun yolağını baskılayabilmesinden kaynaklanmaktadır (9). Tüm bu bulgular *L. reuteri*'nin İBS tedavisinde iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Visfatin baskın olarak visceral yağ dokusundan üretilen bir adipokindir (10). Birçok çalışmada visfatinin IL-1 β , TNF- α , IL-6, intrasellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) gibi pro-inflamatuvar sitokin üretimini arttırarak inflamasyon gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (11, 12). Romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığında visfatin serum düzeylerinin inflamasyon derecesiyle ve hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (11, 13). Dahası artrit

modelinde spesifik bir visfatin inhibitör tedavisinin inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (14).

1.1. İrritabl Barsak Sendromu

1.1.1. İrritabl Barsak Sendromunun Tarihçesi

İrritabl barsak sendromu ile ilgili ilk tanımlamalar 18. yüzyılda yapılmış ve bu dönemden beri mukus koliti, spastik kolon, spastik barsak sendromu ve irritabl kolon şeklinde anılmıştır (15, 16).

İlk kez 1978 yılında Manning ve ark. İBS'li olguları tanımlamak için semptomlara dayalı tanısal ölçütler geliştirmişlerdir. Kruis ve ark. ise 1984'de, Manning kriterlerine birkaç semptom daha ekleyerek "*Kruis kriterleri*"ni geliştirmişlerdir (17). Ancak geliştirilen bu iki ölçüt grubu da, İBS'nin bazı organik kökenli barsak hastalıkları ile benzer semptomlar göstermesi nedeniyle spesifik ayırımında yetersiz kaldığı görülmüştür. Bunun üzerine 1988 yılında Roma'da yapılan Uluslararası Gastroenteroloji Kongresi'nde "*Roma kriterleri*" geliştirilmiş ve semptomlar daha spesifik hale getirilmiştir (15,17, 18).

1.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji

İrritabl barsak sendromu herhangi bir organik nedenin yokluğunda kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlıklarında değişikliklerle karakterize ve gastroenterologlarca en sık tanı konulan bir durumdur (1). Fonksiyonel barsak semptomlarının ilk toplumsal taraması 1980 yılında yapılmış ve buna göre İBS sıklığı Birleşik Krallık'ta %14 olarak bulunmuştur (19).

Batı ülkeleri İBS prevalansı % 9 – 12 arasında olup, bu prevalans tanı için kullanılan ölçütlere bağlı olarak değişebilmektedir. Asya ülkelerindeki prevalans genellikle Avrupa'ya göre daha düşük olup % 0,8 ile % 14 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir (20).

Dünya genelinde yetişkin popülasyonda İBS prevalansı %10-20 olarak bildirilmektedir (21, 22). Avrupa'daki prevalans % 11,5 saptanmış olup ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise İBS sıklığı Elazığ'da % 6,3 (kadınlarda % 7,4 erkeklerde % 5), Sivas'ta ise % 19,1 olarak saptanmıştır (24, 25). İBS her iki cinsi ve tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte tanı konulanların çoğunluğunu kadın ve genç yaştakiler oluşturur. Pik

prevalans üçüncü ve dördüncü dekatlarda görülmektedir. Kuzey Amerika'daki bir çalışmada kadın: erkek oran 2:1 olarak saptanmıştır (26, 27). İBS bütün yaş gruplarında görülebilir fakat prevalansı yaş ile değişiklik göstermektedir (28). Sıklık 15-44 yaş arasında yaklaşık %14'dür. Ancak 45 yaş üzerinde %9'a düşmektedir. İBS hastalarının % 75'i 25-64 yaşları arasındadır (29).

İrritabl barsak sendromu tanılı hastalar bazı çalışmalarda direkt (sağlık merkezlerine başvuru, tanısız değerlendirmeler, tedavi) ve indirekt maliyetleri (işgücü kaybı, üretkenliğin azalması) yıllık yaklaşık 30 milyar dolarla sağlık sistemi için önemli bir yük oluşturmaktadır (30).

1.1.3. Klinik Belirtiler

İrritabl barsak sendromlu hastalarda hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal yakınmalar bulunabilmektedir. Bununla birlikte kronik karın ağrısı ve barsak alışkanlığındaki değişikliklerin oluşturduğu semptom kompleksi hâlâ İBS'nin nonspesifik primer karakteristiği olarak durmaktadır (31).

Karın Ağrısı: İBS'li hastaların tamamına yakınında karın ağrısı kronik veya tekrarlayıcı olarak karşımıza çıkmakta ve en sık görülen semptom olmaktadır. Ağrı barsak spazmına bağlı olarak ortaya çıkmakta, şişkinlik ile beraber olabilmektedir.

Göbek altında transvers kolon trasesi üzerinde ve özellikle sigmoid kolona uyan sol kolon bölgesinde şiddetlidir. Lokalizasyonu, sıklığı, şiddeti ve süresi hastadan hastaya değişiklikler göstermektedir. Günlük aktiviteleri yerine getiremeyecek kadar, malnutrisyon ve kilo kaybına sebep olabilecek kadar yoğun ve şiddetli olabildiği gibi daha hafif de olabilmektedir. Ağrı, batıcı, kramp veya nöbetler halinde gelen kolik tarzda olabilmekte; soğuk, stres, bazı yiyecekler ve ilaçlar ile artarken, defekasyon ve gaz çıkarma ile azalmakta ve hasta rahatlamaktadır (32, 33).

Abdominal distansiyon hastaların % 90'ında görülen bir semptomdur. Alt batın bölgesinde şişlik şeklinde tarif edilir, gözle görülebilir tarzda ve gün içinde artmaya eğilimlidir. Yaygın, sıkıntı verici ve tedavisi oldukça zor bir durumdur (32).

Barsak Alışkanlıklarında Değişiklik: İBS'li hastaların çoğu, ergenlik yada genç erişkinlik dönemlerinden başlayan, barsak alışkanlığında değişikliklerden yakınmakta; çok azında ise barsak düzensizliği ömür boyu sürmektedir. Barsak fonksiyonlarındaki bu rahatsızlık derece derece ilerleyicidir. Sonunda; konstipasyon veya diyarenin baskın olduğu, ya da ikisinin de dönüşümlü olarak görüldüğü

karakteristik tablo gelişmektedir. Her semptomun sıklığı ve şiddeti, bireyden bireye çok farklı olabilmektedir (15, 19, 33, 34).

Toplumda normal defekasyon sıklığı kişiden kişiye değişebilmekte; günde üç ile haftada üç defekasyon arasında değişiklik gösterebilmektedir. Konstipasyonun baskın olduğu hastalarda, birkaç gün veya hafta süren konstipasyon dönemleri kısa diyare dönemleri ile kesilebilmektedir. Konstipasyon, başlangıçta yalnızca dönemsel olurken, daha sonra süreklilik göstermekte, hatta laksatif ve lavmanlara yanıt vermez hale gelebilmektedir (15, 19, 33, 34).

Konstipasyon objektif biçimde, haftada üçten az defekasyon olarak tanımlanmaktadır. Konstipasyonun hâkim olduğu hastalar dışkıının sert ve parça parça şeklinde olması, ıkınma veya zorlanarak dışkılama, tam olarak dışkılamanın olmadığı ya da yetersiz olduğu yakınmaları tarif ederler (32, 34).

Hasta yemeklerden sonra defekasyon ihtiyacı duyar. Kahvaltıdan sonra bu daha sıktır. Bazı hastalarda kabızlık hâkim iken diğerlerinde ishal ön plandadır. İster kabızlık ister ishal döneminde olsun barsağın mukus sekresyonu artmıştır. Bazı hastalarda çok az mukus sekresyonu görülürken diğerlerinde tamamen mukustan ibaret dışkılama görülebilir. Bazen gaitanın görünüşü incelik ve kalem gibi bir şekilde atıldığı görülür. Bazı hastalarda kabızlığın giderek arttığı ve laksatif ile lavmanlara cevap veremez hale geldiği izlenir (33).

Üst Gastrointestinal Semptomlar: İBS’u olan hastaların %25-%50’si dispepsi, göğüste yanma, bulantı kusmadan yakınıdır. Bu da tutulan bölgenin kolondan ziyade bütün barsaklar olduğunu gösterir. Gastroözefagiyal reflüye ait semptomlar ve dispepsi İBS’li hastaların üçte birinde görülmektedir. Bazı hastalar yutma güçlüğünden şikâyet ederler. Bu durum özellikle yemekler arasında boğazda kitle (globus) hissi şeklinde olur (35).

Jinekolojik ve Ürolojik Semptomlar: İBS’lu birçok kadın kronik pelvik ağrı nedeniyle jinekologlara başvurmaktadır (36). Her iki hastalığın semptomlarının üst üste binmesine ek olarak, hastaların psikososyal özellikleri de birbirine benzemektedir (37). İBS’lu kadınlarda disparoni gibi seksüel disfonksiyonlar sıktır (38) ve menstrüasyon süresince semptomların kötüleşmesi (39) İBS semptomlarını maskeleyebilir fakat ağrının defekasyon ilişkili ve barsak disfonksiyonu ile birlikte olması durumun jinekolojik değil, bir gastrointestinal problem olduğunu ortaya

koyar. Hastalarda sık ve acil idrara çıkma (urgency), dizüri ve mesanenin tam olarak boşalamaması hissi (globus) gibi ürolojik semptomlar görülebilir (15, 17, 18, 34). Fizik muayenede palpe edilen sigmoid kolon ve rectal tuşe de sert feçes olabilir (40).

1.1.4. Patofizyoloji

İrritabl barsak sendromunun etiyojisi büyük oranda bilinmemekte olup barsak motilitesindeki değişiklikler, visceral duyarlılıkta artış, düşük derecede inflamasyon, psikososyal faktörler, santral sinir sisteminin uyarıyı işlemedeki değişiklikler, mikrofloradaki değişiklikler ve genetik faktörler patogeneizde rol oynayan mekanizmalar arasında sayılmaktadır. Hastalığın etiyojisinde çok değişik görüşler ileri sürülse de bu hastalığın tanısını koyduracak belirteçler günümüzde mevcut değildir. İBS'nin patofizyolojik bir belirteci olmadığından tanımı ve tanısı tamamen semptomlara dayanmaktadır.(15, 19, 41- 45).

1.1.4.1. Gastrointestinal Motilite

İrritabl barsak sendromunun semptomları defekasyon anormalliklerini içerdiğinden dikkatleri kolonik motilite üzerine yoğunlaştırmıştır. İBS'li bazı hastalarda luminal kontraksiyonların sıklığında artış ve irregülerite (46, 47), konstipasyon baskın tip İBS de (İBS-K) uzamış transit zamanı (48) ve ishal baskın tip İBS de (İBS-İ) kolesistokinin ve gıda alımına abartılı motor yanıt (49) gibi gastrointestinal sistemin anormal motor anormallikleri saptanmıştır.

İrritabl barsak sendromu generalize bir düz kas fonksiyon bozukluğudur. Kolon, ince barsak, üst gastrointestinal sistem, safra kesesi ve üriner sistemi etkileyebilir. İBS'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 yayılcı kontraksiyonlardaki azalma da konstipasyonla ilişkilendirilmiştir (50).

1.1.4.2. Visceral Duyu Algılama Bozukluğu

Birçok İBS olan hasta barsaklardaki fizyolojik motor aktiviteden rahatsızlık hisseder. Genellikle İBS'lu hasta aşırı gazdan yakınır. Oysa yapılmış birçok çalışmada bu hastalarda aşırı gaz oluşumunun olmadığı gösterilmiştir (51). İBS'de

aşırı, 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 hastalar da normale göre abartılı rahatsızlık hissi oluşmaktadır. Bu bulgular İBS olan hastalarda aşırı visceral duyarlılığın olduğunu göstermektedir (52).

Visceral algılamada artış veya visceral aşırı duyarlılık İBS'li hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. Gastrointestinal sistemdeki algılama barsak duvarındaki değişik reseptörlerin stimülasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu reseptörlerin ilettiği sinyaller afferent nöral yollardan geçerek spinal kordun arka boynuzuna ve nihayetinde beyine ulaşır. Visceral aşırı duyarlılığı olan hastaların sindirim esnasında barsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara anormal şekilde duyarlı oldukları düşünülmektedir. İBS'lilerde yapılan balon distansiyon çalışmalarında ağrıya neden olan basınç ve volüm, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır (53, 54). Sensitivitedeki bu artış visceral efferentlere spesifiktir, İBS'li hastalarda yapılmış olan somatik ağrı çalışmalarında somatik ağrı eşiklerinin normal veya hatta artmış olduğu saptanmıştır (55, 56). İBS'li hastalardaki rektal distansiyon ayrıca kontrol grubundan daha fazla serebral kortikal aktiviteyi artırmıştır (57). Normal uyarılara barsakların artmış duyarlılıklarının lokal gastrointestinal sinir sistemi, beyinden santral modülasyon ile veya ikisinin bazı kombinasyonlarıyla olup olmadığı tam olarak açık değildir (35, 58).

1.1.4.3. Minimal İnflamasyon

İmmüno kimyasal araştırmalar İBS'li bazı hastalarda özellikle immün hücreler ve markırlardaki değişikliklerle karakterize olan mukozal immün sistem aktivasyonunu ortaya çıkarmıştır (2, 5, 59- 62).

Daha önce geçirilmiş enterik enfeksiyonlar sonrası oluşan mast hücre aktivasyonu barsak hipersensivitesinde rol oynamaktadır. İlk olarak inflamatuvar barsak hastalığı olup remisyonda olan hastalarda İBS benzeri semptomlar gelişmesi, ikincil olarak infeksiyöz gastroenteritin akut epizodu sonrasında İBS semptomlarının gelişmesi, üçüncül olarak da İBS'lu hastaların kolonik, intestinal mukozasında ve jejunum muskularis eksternasında, duodenumda mast hücreleri, T lenfositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin sayıca artmış olarak bulunması bu hipotezi desteklemektedir (63).

İrritabl barsak sendromlu hastaların kolon ve ince barsaklarında lenfosit sayısında artışlar bildirilmiştir (59, 60). İBS'li 10 hastanın tam kat jejunal biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada dokuz hastada myenterik plexusda lenfosit infiltrasyonu ve sekiz hastada nöron dejenerasyonu saptanmıştır (60). Bu hücreler enterik nöron sistemini aktive etme yeteneğine sahip, barsak içinde anormal motor ve visceral yanıtı sebep olan mediyatörleri (nitrik oksit, histamin, proteazlar) salıverirler. İshal ile giden İBS' (İBS-I) li hastaların gaita örneklerinde yüksek seviyelerde serin-proteaz aktivitesi de saptanmıştır (64).

Sitokinler immün yanıtı karşılık oluşan proteinlerdir. İBS'li hastalarda plazma proinflamatuvar interlökinlerinin yüksek seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 62). Ayrıca İBS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında daha yüksek miktarlarda TNF- α ürettikleri gösterilmiştir (5).

İrritabl barsak sendromlu hastalarda daha yüksek IL-1 β , TNF- α , IL-6 düzeylerinin ve IL-10/IL-12 oranının anormal olduğu belirlenmiştir (5, 6).Yapılan çalışmalarda İBS 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. İBS'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 (65).

1.1.4.4. İBS Enfeksiyon İlişkisi

İrritabl barsak sendromu ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki çok eskiden beri araştırılmış bir konudur. Chauhary ve Truelove (56) 1962'de ilk kez İBS ile enfeksiyöz gastroenterit arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir. İBS'li 130 olgunun %26'sında tablonun gastroenteritis sonucu geliştiğini tespit etmişlerdir. Başka bir araştırmada, salmonella gastroenteritinden geçiren hastalarda altı ay sonra İBS sıklığının yaklaşık %25 olduğu gösterilmiştir (66).

Campylobacter türleri içinde “*elongating toxin*” mevcut ise persistan barsak disfonksiyonu gelişimi için rölatif riskin 13 kat arttığı gösterilmiştir (67). Kuvvetli bir yağış sonrası içme suları kontamine olan 2069 kişi prospektif olarak

değerlendirilmiştir, *E. coli O157: H7* ve *Campylobacter jejuni* gastroenteriti gelişen 904 vakanın %28'inde İBS geliştiği görülmüştür. Gastroenterit geçirmeyenlerde ise %10 oranında İBS olduğu bildirilmiştir. Bu İBS hastaların İBS-İ semptomlu olduğu saptanmıştır. Bağımsız risk faktörleri ise genç yaşta olmak, kadın cinsiyet, infeksiyon esnasında karında krampların, kilo kaybının, kanlı ve uzamış diyarenin olması gösterilmiştir (68). Ayrıca gastroenterit tablosu 3 haftadan uzun sürelerde 1 haftadan kısa sürelerle göre 11 kat fazla post-infeksiyöz İBS (Pİ-İBS) olduğu görülmüştür (69).

1.1.4.5. Genetik

İkizler üzerinde yapılmış çalışmalar şüphesiz İBS'de genetiğin rolünü gösteren en önemli çalışmalardır. Monozigotik ve dizigotik 343 ikizi içeren çalışmada İBS konkordansının monozigotiklerde dizigotiklere oranla yüksek olduğu gösterildi (sırası ile %33.3 ve %13.3) (70). Levy ve ark. (71) 6060 ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada İBS sıklığının monozigot ikizlerde dizigot ikizlere oranla iki kat daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (%17.2 ve %8.4). Norveç'te yapılan bir diğer çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır (72).

İnterlökin-10 anti-inflamatuvar bir sitokindir. IL-10 gen polimorfizmi (-1082G/G) IL-10 yapımında artış ile sonuçlanır. Gonsalkorale ve ark. (73) yaptığı çalışmada İBS hastalarında G/G polimorfizmi kontrol grubuna göre daha az olarak izlenmiştir. Bu yönde toplam 273 kişide yapılmış diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (74).

Serotonin, serotonin transporter tarafından reuptake edilir. Serotonin reuptake geni 17. kromozomda yer alır. 5- hydroxytryptamine transporter geninde polimorfizm tekrar eden promoter bölgede eklenme veya silinme şeklinde varyasyon gösterir. Serotonin transporter sayısında artma ve serotonin reuptakinin artması çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Pata ve ark. (75) 54 İBS'li ve 107 sağlıklı bireyde yapmış olduğu çalışmada 5-hidroksitriptamin (5-HT) 2A reseptör genindeki polimorfizm hastalığın şiddeti ile alakalı olarak saptanmıştır. 190 İBS'li 190 ve 437 sağlıklı bireyi içeren diğer bir çalışmada da mevcut gen polimorfizmi özellikle ishal baskın İBS ile ilişkili saptanmıştır (76).

Gastrointestinal sistem (GİS)'de SCN-5 geni kaval ve düz kas hücrelerinde sodyum (Na) iyon kanalı ekspresyonunda rol oynamaktadır ve İBS patofizyolojisinde

önemli rol oynadığı düşünülen genlerden biridir. Orta ve ağır karın ağrısı olan 49 İBS'li olgulardan bir hastada missense mutasyon saptanmış, sodyum akımının ve hücre fonksiyonlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Sağlıklı 1500 kişi bu amaçla taranmış fakat missense mutasyon gözlemlenmemiştir (77). Bu gende oluşan mutasyon nadir görülmesine rağmen patofizyolojiyi aydınlatma da yararlı olacağı düşünülmektedir.

1.1.4.6. Santral Sinir Sistemi

Beyin ile barsaklar arasında duyuşsal ve motor fonksiyonu düzenleyen bir aks vardır. Beyinden barsağa gelen sinyaller organizmanın durumuna göre (uyku, uyanıklık, stres, relaksasyon) digestif fonksiyonları düzenler. Tersine barsaktan beyine gelen sinyaller ruhsal durum modülasyonunda olduğu gibi refleks regülasyonda da primer olarak rol oynamaktadır (78). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi çalışmaları rektal distansiyon oluştuğunda İBS'de kontrol grubuna kıyasla limbik sistemin bir parçası olan anterior cingulate cortex aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu aktivite artışı, anksiyete ve stresli olaylar ile ilişkilidir (79). Santral sinir sistemi (SSS) gastrointestinal sistemde motilite, sekresyon, immün fonksiyon ve kan akışını düzenler. Aynı zamanda SSS barsakda oluşan olayların algılanmasında da rol oynar. Beyin ile barsak arasındaki bu iki yönlü iletişim şuurdu olarak algılanmaz. Stres, anksiyete veya hoş olmayan olaylar, ağrılı olayların algılanmasını artırırken hipnoz, relaksasyon ve oyalayıcı uğraşlar algısal duyarlılığı azaltabilir. Serotonin, İBS Patofizyolojisi ve beyin-barsak bozukluğunun anlaşılması için son dönemde odak noktası haline gelmiştir. Serotoninin (5 hidroksi triptamin (HT)) %95'i gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücrelerde bulunur. İntرالuminal stimülasyon serotonin salınımını uyarır ve 5 HT sekretuar nöronlar ile intrinsik ve ekstrinsik afferent nöronlardaki reseptörlere bağlanır. 5 HT3 reseptör alt tipinin aktivasyonu motilite, sekresyon ve duyarlılıkta artış, 5-HT4 reseptör alt tipinin aktivasyonu ise motilite ve sekresyonda artış, visceral duyarlılıkta azalma gibi farklı uyarıcı ve baskılayıcı etkilerin ortaya çıkışı ile sonuçlanır (80). Konstipasyonla giden İBS' (İBS-K) de plazmadaki serotonin salınımının azaldığı, İBS-İ de ise aksine arttığı gösterilmiştir (81).

1.1.4.7. Psikolojik Nedenler

Psikiyatrik rahatsızlıklarla İBS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (82). Majör depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozuklukların İBS hastalarında arttığı bildirilmektedir (83, 84). Bu tip psikiyatrik bozukluklar ile İBS birlikteliğinin artmış sıklığı, sempatik aktivitedeki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır (83, 85).

Gastrointestinal sistemin motor aktivitesi gündüz hem santral sinir sistemi hem de enterik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Geceleri kontrol sadece enterik sinir sistemindeyken santral sinir sisteminin etkisi ortadan kalkar. İBS olan hastalarda da şikâyetler hep gündüzdür, gece derin uykuda şikâyet olmaz. İBS olan birçok hasta şikâyetlerinin çeşitli streslerle arttığını kabul eder ve İBS'lu hastalarda depresyon, anksiyete, panik atak ve çeşitli fobiler gibi psikiyatrik bozukluklar sıklıkla tespit edilebilir (52, 86). Bazı kronik stres faktörlerinin adrenalin ve serotonin aracılığıyla feedback mekanizmaların cevaplarını değiştirdiği düşünülmektedir. Kronik stresler gastrointestinal kanal boyunca bulunan enterokromaffin hücreleri etkileyerek gastrointestinal motiliteyi değiştirirler (87). Kronik stresin gastrointestinal sistemde dengeleyici mekanizmaları değiştirerek, barsak ağrı duyarlılığını arttırdığı da diğer bir teoridir (88, 89).

Fonksiyonel barsak hastalıklarının aile içinde geçişli olduğu sıklıkla söylenmekte ise de buna ait kanıtlar yoktur. İBS'nin aile anamnezi ile ilgili sistemik bir çalışmada İBS hastalarının yakınlarında barsak semptomları beklenenden daha yaygın bulunmazken psikiyatrik semptomlar daha yaygındır (90). Bazı kesitsel çalışmalar psikiyatrik semptomların anlamlı bir şekilde karın ağrısının şiddeti, diyare ve şişkinlik ile ilişkili olduğunu fakat konstipasyon ile ilişkili olmadığını göstermiştir (91). Başka bir çalışmada inatçı yüksek anksiyetenin İBS ile ilişkili anahtar unsur olduğu bulunmuştur (92).

Anksiyete ve depresyonun diğer yandan nedensel bir faktörden ziyade, hastalığın bir sonucu olması da mümkündür. İBS'li hastaların yarıya yakınında kanser fobisi olabilmekte ve tedavi programının bir parçası olarak ele alınması gerekmektedir. İBS'li hastalarda zeminde cinsel yada fiziksel tacize maruz kalma gibi durumların olduğu bildirilmişse de bu ilişki net ortaya konulamamıştır. Bu

hastalarda daha fazla doktor ziyareti, daha fazla hastalık davranışı ve tahammülsüzlük olduğu gösterilmiştir (93).

1.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İrritabl barsak sendromu çok geniş semptom yelpazesine sahiptir. Semptomlar intestinal veya ekstraintestinal sistemlere ait olabilir. Ancak, kronik tekrarlayan karın ağrısı ve değişmiş barsak alışkanlıkları özgül olmamakla birlikte İBS'nin karakteristik özellikleridir. Karın ağrısı en sık doktora başvuru nedenidir (94, 95). İBS, tanısında kullanılabilecek kesin biyokimyasal, yapısal veya serolojik bir belirtecin olmayışı hastalara gereksiz tanısal testlerin yapılmasına ve maliyetlerin artmasına yol açabilir (95).

Geçen son 20 yılda İBS'nin teşhisinin nasıl konulacağı konusundaki uzman görüşü değişmiştir. Hekimler çoğu hastada belli tipik semptomları tanıyarak, alarm belirtilerini kontrol ederek, fizik muayene yaparak ve bireyselleştirilmiş tanısal testleri uygulayarak tanı koyabilmektedir. Hastanın hastalık öyküsünden alınmış semptomların bugüne kadar modifikasyonla geliştirilmiş belirli ölçütlerle birleştirilmesi yoluna gidilmektedir. Bu daha basit yaklaşım, çoğu hastada güvenilir bir tanı konulmasına ve kapsamlı testlerin özel durumlar için saklanması olanak vermektedir (15, 18, 19).

İrritabl barsak sendromunda tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla semptoma dayalı bir dizi kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1978 yılında tanımlanan *Manning kriterleri* dir (96). Manning kriterlerinden sonra, Kruis ve ark. (97) İBS'de organik hastalıkları dışlama değeri olan bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Daha sonra 1992 yılında Roma I ve 1999 yılında Roma II kriterleri belirlenmiştir (98). Roma I kriterlerinin tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada, İBS ve organik hastalığın birbirinden ayrılmasında kriterlerin duyarlılığı % 65, özgüllüğü %100 ve pozitif öngörü değeri %98 bulunmuştur (99). Roma II kriterlerinin Manning ve Roma I kriterlerine göre hatırlanma ve kullanım kolaylığı avantajları vardır (100). Son olarak 2006'da Los Angeles'da Sindirim Hastalıkları Haftası Toplantısında tanı kriterlerinin son şekli Roma III Kriterleri olarak bir sempozyumda sunulmuştur (79).

İBS için Roma III Kriterleri

En az 6 ay önce başlayan 3 aylık tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlığının şu üç özelliğten iki yada daha fazlası ile birlikte olması:

1. Defekasyonla birlikte rahatlama olması
2. Şikâyetlerinin başlangıcı ile birlikte defekasyon sıklığında değişme
3. Şikâyetlerinin başlangıcı ile birlikte dışkı şeklinde ve görünümünde değişiklik olması

Roma III de dışkılama sıklığından çok dışkı şekli vurgulanmış ve baskın dışkı şekline göre alt tipler oluşturulmuştur. Dışkı şekli ve kıvamının intestinal geçiş süresi ile ilişkili olduğu, geçiş hızlı olduğunda dışkının şekilsiz yumuşak ve cıvık, geçiş yavaş olduğunda dışkının sert, katı, kuru olduğu, geçiş normal olduğunda ise dışkının normal renk, görünüm ve kıvamda olduğu bilinmektedir. Heaton ve Lewis 1997'de Bristol Dışkı şekli Değerlendirme Skalası (BDŞDS) olarak feçesi şekline göre 7 sınıfa ayırmıştır (101). İBS'lerin % 75'inde alt tipler günler, haftalar, aylar içinde birbirine değişebildiği gibi semptomlar kalıcı da olmayabilir.

Tablo 1. Roma III'e göre dışkı yoğunluğu esas alınarak yapılan İBS sınıflaması

Roma III' e göre İBS' nin alt grupları
1. Konstipasyonlu İBS (İBS-K): Dışkılamanın % 25 \geq Bristol feçes şekil skalası (B.F.Ş.S.) 1-2 veya dışkılamanın % 25 < B.F.Ş.S: 6-7
2. Diyareli İBS(İBS-İ): Dışkılamanın %25 \geq B.F.Ş.S 6-7 veya % 25 < B.F.Ş.S: 1-2
3. Mikst İBS (İBS-M): Dışkılamanın %25 \geq B.F.Ş.S.1-2 ve % 25 \geq B.F.Ş.S: 6-7
4. Sınıflandırılmayan İBS: Feçesteki anormallik, diğer tiplerdeki kriterleri karşılamamakta.

Roma III kriterlerinde Roma II' den farklılıklar vardır (102). Semptomların başlangıcı ile ilgili zaman aralığı değişikliği vardır. Tanıdan en az 6 ay önce semptomlar başlamış olmalı ve son 3 ay içinde ise semptomlar aktif durumda olmalıdır. Bu zaman aralığı Roma II' ye göre (12 ay içinde en az 12 hafta sürme şartı) daha kısıtlayıcıdır. Roma III kriterlerinde son 3 ay içinde, her ay en az 3 gün semptomlar mevcut olmalıdır.

İrritabl barsak sendromunun alt gruplara ayrılmasında dışkı şekli, dışkılama sıklığından daha güvenilir bir kriter olarak kabul görmektedir (103). Önerilen yeni alt sınıflama içinde konstipasyon ile birlikte olan İBS (İBS-K), diyare ile birlikte olan İBS (İBS-İ), karma tip İBS (İBS-M) ve alt sınıfı olmayan İBS (İBS-U) yer almaktadır. İBS-M (mikst tip), birinci basamakta en sık rastlanan gruptur. Dışkı

kıvamının tanımlanmasında kullanılan Bristol feçes şekil skalası şekil 1’de görülmektedir (104). Roma III’e göre dışkı yoğunluğu esas alınarak yapılan İBS sınıflaması Tablo 1’de gösterilmektedir (31).

BRİSTOL DIŞKI GÖRÜNÜŞ SKALASI		
TİP 1		Fındık gibi küçük parçalar halinde
TİP 2		Bitişik parçalı, sosis görünümünde
TİP 3		Yüzeyinde çatlaklar bulunan sosis gibi
TİP 4		Düzgün, yumuşak, yılan gibi
TİP 5		Yumuşak küçük parçalar halinde
TİP 6		Tüy gibi, parça parça, ezme gibi bir dışkı
TİP 7		İçinde katı parçacıklar olmayan sulu dışkı

Şekil 1. Bristol dışkı görünüş skalası (104).

İrritabl barsak sendromu tanısı, oluşturulan kriterler sayesinde bir dışlama tanısı olmaktan çıkmaya başlamıştır. Ancak benzer klinik prezantasyonu olan diğer hastalıkların maliyet-etkin bir yaklaşımla ekarte edilmesi önemlidir. İlk adım ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Açık uçlu soruların sorulması, hastaların kendilerini daha iyi ifade etmelerini sağlayacaktır. Özenli bir doktor-hasta ilişkisi oluşturarak hastanın güveninin kazanılması hem tanı hem de tedaviye yanıt açısından çok önemlidir (5, 94). Hastalarda ana semptomlar, karın ağrısı veya rahatsızlık hissi ile birlikte değişmiş barsak hareketleridir (diyare ve/veya konstipasyon). Bu semptomlara eşlik eden tanıya yardımcı belirtiler mevcut olabilir. Bunlar arasında en önemlileri defekasyon sonrası tam boşalamama hissi, aşırı ıknma / zorlanma, mukus pasajı, şişkinlik, gerginlik ve gaz şikâyetleridir. Semptom kriterlerini karşılayan hastalarda,

organik bir gastrointestinal hastalığın varlığının atlanmaması için belirli klinik özelliklerin sorgulanması İBS tanısının en önemli basamağıdır. Bu belirli klinik özellikler “alarm bulguları” olarak adlandırılır ve İBS dışında bir tanıyı işaret edebilirler. Bu bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir. Semptomların süresi, karakteri, diyetle ilişkisi, sürekliliği veya değişkenliği, eşlik eden şikâyetler, alarm bulgularının varlığı, kullanılan ilaçlar, psikososyal stres ve kişilik özellikleri ile ilgili bilgilerde öyküde özellikle sorgulanmalıdır. Elde edilecek ipuçları tanıya ve ayırıcı tanıya giren organik hastalıkların (Tablo 2) dışlanmasına yardımcı olacaktır (94, 100, 105, 106).

Tablo 2. Alarm bulguları (105).

Alarm Bulgular
Semptomlar
<ul style="list-style-type: none">• Kilo kaybı• Gece semptomları• Ateş• Rektal kanama
Öykü
<ul style="list-style-type: none">• Akut başlangıç ve ilerleyici semptomlar• 50 yaşından sonra başlayan semptomlar• Yakın tarihli antibiyotik kullanımı• Ailede kolon kanseri veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü
Fizik muayene
<ul style="list-style-type: none">• Abdominal kitle• Gaitada gizli kan• Lenfadenomegali

İrritabl Barsak Sendromunda Ayırıcı Tanı

- Kolon kanseri
- Hipotroidizm
- İlaça bağlı kabızlık
- Mekanik obstrüksiyon
- Rektal prolapsus
- Depresyon
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Laktoz, Fruktöz, Sorbitol intoleransı
- İntestinal Parazitöz
- Mikroskobik ve kollajenöz kolit
- Safra asid malabsorbsiyonu

- Yağ malabsorbsiyon
- Hipertroidizm
- Anksiyete
- İlaça bağlı ishal
- Laksatif alışkanlığı
- Bakteriyel aşırı gelişme
- Mekanik obstrüksiyon
- İntestinal psödo-obstrüksiyon
- İntraabdominal tümör

1.1.6. Tedavi

İrritabl barsak sendromunun tedavisi; semptomların tipi ve şiddeti, İBS semptomlarının beslenme ve/veya defekasyonla ilişkisi, fonksiyonel bozukluğun derecesine ve psikososyal problemlerin varlığına göre değişiklik göstermektedir (107, 108). Genel olarak hafif semptomlar primer olarak semptomatik olarak barsağı etkileyen farmakolojik ajanlarla tedavi edilir (107). Daha ciddi semptomlar ise, daha belirgin psikososyal problemlerle ilişkilidirler ve sıklıkla psikolojik/davranışsal tedavi ve antidepresan ilaçları gerektirirler (109).

1.1.6.1. Diyet Tedavisi

Enerji ve diğer besin öğeleri hastanın gereksinimine göre verilir. Bazı bireylerde diyet yağı bağırsak hareketlerinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle azaltılması gerekebilir. Hastada diyare varsa, az posalı, konstipasyon varsa bol posalı, hem diyare hem konstipasyon görülüyorsa, az posalı diyete ek olarak günlük 20 gram kepek ilavesi yapılır. Az az, sık sık beslenme önerilir. Gaz yapıcı besinler (lahana, turp, kuru baklagiller), gazlı içecekler, alkol, kafein içeren içecekler/besinler, acı baharatlar verilmemelidir. Çiğ sebze-meyve ve süt bazı hastalarda semptomları artırdığı için kontrollü verilmelidir.

Yüksek yağ içerikli diyetlerden kaçınılmalıdır, Lahana, fasulye, bakliyat, mercimek gibi kolonda fermente olarak gaz miktarını arttırdıklarından yenmemeleri faydalı olabilir. Süt ürünlerinden kaçınmak, laktoz intoleransı olmayan hastalarda dahi faydalı olabilir (110).

Özellikle kabızlık semptomunun ön planda olduğu hastalarda fiber, genellikle önerilmektedir (diyet yada ticari preparatlar). Polycarbophil ve methylcellulose gibi

sentetik fiberler, psyllium gibi doğal fiberlerden daha solubl olmakla birlikte, doğal fiberlerden daha az gaz yapıcı oldukları yada daha etkili oldukları ortaya konmamıştır (111).

1.1.6.2. Antispazmodikler

İrritabl barsak sendromu tedavisinde en sık kullanılan ajanlar antispazmodik ilaçlardır. Antispazmodik ajanlar, kolondaki aşırı düz kas kasılmalarını azaltarak, karın ağrısını giderirler. Bu ilaçlar ya doğrudan barsak düz kaslarını gevşeterek etkili olurlar (ör. mebeverine ve pinaverine) ya da antikolinergik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör. dicyclomine ve hyosyamine) etkili olurlar. Bu etkiyle uyarılmış kolonik motor aktivite azaltılır ve postprandiyal abdominal ağrı, gaz, şişkinlik ve fekal urgency durumlarında faydalı olabilirler (108, 109).

Kalsiyum Kanal Blokerleri; hem nifedipine, diltiazem ve verapamil gibi klasik kalsiyum kanal blokerleri hem de otilonyum ve pinaverium gibi kuaterner aminler, İBS 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 akımını düz adale hücresinde doğrudan veya enterik nöronlarda dolaylı olarak değiştirerek inhibe ederler. Klasik blokerlerin kardiyovasküler ve sistemik yan etkileri nedeniyle İBS'nin tedavisi için barsağa spesifik kalsiyum kanal blokerlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Otilonyum bromür ve pinaverium bromür her ikisi de sistemik antikolinergik etkilerden arınmışlardır. Anlamli sistemik yan etkilen yoktur. Otilonyum bromür distansiyon sırasında sigmoid motiliteyi azaltır. Ağrı ve şişkinliği anlamli bir şekilde iyileştirdiği bildirilmektedir.

Antidiyareik 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 (112).

İrritabl barsak sendromunda diyare tedavisinde antidiyareik ajan olarak opioid derivesi loperamid kullanılır. Kan beyin bariyerini geçişi az olduğundan tercih

edilmektedir. Diyare tedavisinde etkili olmasına karşın karın ağrısına etkisi yoktur ve İBS semptomlarını iyileştirmemektedir (104). Kolesistektomili veya safra asit malabsorbsiyonlu hastaların bir kısmında kolestimamin tedavisi faydalı olabilir (109).

1.1.6.3. Laksatifler

Laksatifler uzun yıllardır konstipasyon dominant İBS'unda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak İBS'nun semptomlarında global iyileşme sağladıklarına yönelik kanıtlar yetersizdir. Konstipasyonun veya ilişkili semptomların ön planda olduğu hastalarda yararlı olabilirlerse de şişkinlik ve gaz gibi semptomlarda artışa yol açtıklarından hayat kalitesini olumsuz etkileyebilirler (113).

1.1.6.4. Antidepresan Tedavi

Majör Depresif Bozukluk (MDB) sağaltımında kullanımı yaygın olan antidepresanların MDB birlikteliği de göz önüne alındığında İBS tedavisinde de işe yaraması beklenebilir. Ancak İBS'de antidepresan ilaçların etkinliği tartışmalıdır (114). Yine de depresyonla birlikte görülen İBS'de ilk seçenek tartışmasız antidepresanlar olmalıdır. Bu durumda önceliğin seçici serotonin geri-alım inhibitörlerine (SSGİ) verilmesi önerilmekte ise de depresyonun niteliği ve ağırlığı da göz önüne alınarak trisiklik antidepresanlar (TSA) ve serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNGİ) de tercih edilebilir. TSA'ların gastrointestinal belirtilerin stres ile ilişkili algısında düzelmeye yol açtığı, ağrı duyusunu azalttığı ve uykuyu restore ettikleri göz önüne alınarak İBS'de kullanımı önerilmektedir. (115-117). Bununla birlikte İBS hastalarının TSA'ların yan etkilerinin fazlalığı ve İBS hastalarının visceral aşırı-duyarlılığı bilindiğinden İBS için önerilen TSA dozlarının antidepresan etkinlik için gereken dozların çok daha altında (10 mg/gün kadar düşük dozlar) olduğu dikkate alınmalıdır (115). Kortikotropin salgılatıcı faktör (KSF1: CRF) reseptör antagonisti ve nörokinin (NK) 1 reseptör antagonisti gibi anksiyolitik ve antidepresan etkileri olması beklenen ancak henüz geliştirilme aşamasında olan ilaçlar ile ülkemizde bulunmayan buspiron ve klonidin de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. (115,118-123). Benzodiazepinlerin ise, uzun süre İBS sağaltımında önde gelen ilaçlar arasında yer almalarına karşın bağımlılık gelişmesi, çekilme belirtileri, etkinliklerinin sınırlı olması ve sedasyon yan etkisi gibi nedenlerle kullanımı önerilmemektedir (115).

1.1.6.5. Serotonerjik Ajanlar

Hem beyin, hem de enterik sinir sisteminde 5-HT önemli bir nörotransmitterdir. 5-HT içeren intrinsek nöronların, gastrointestinal sistem motilite kontrolünde rol oynadıkları bulunmuştur. 5-HT aktivitesinin değiştirilmesinin İBS dahil, gastrointestinal fonksiyon bozukluklarının bazılarında, yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (124, 125). 5-HT reseptörünün en az 14 majör alt tipi tanımlanmıştır. Ancak, gastrointestinal kanalda en önemlilerinin 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin oldukları görülmektedir (125, 126). Bu reseptörlerden 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin İBS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (126). Son çalışmalar bu reseptörlere yönelik farmakolojik ajanların İBS semptomlarını iyileştirdiğini öne sürmektedir (127).

5-Hidroksi-Triptamin 4 reseptör agonistlerinin, barsak motilitesini arttıran nörotransmitterlerin salınımını uyardığının bilinmesi, konstipasyon dominant İBS'de kullanımlarının araştırılmasına yol açmıştır (128). Bu grup ilaçlar içerisinde ilk olan tegaserod, bir parsiyel 5-HT₄ reseptör agonistidir. Konstipasyon dominant İBS'de kullanımı onaylanmış, ancak kardiyovasküler istenmeyen etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir (129). Alosetron ise, barsak motilitesi ve sekresyonları üzerine olan etkileri nedeniyle İBS'de kullanılmak üzere geliştirilmiş bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir (94). Çalışmalarda, özellikle diyare dominant İBS tanılı kadın hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir (80). Ancak iskemik kolit ve konstipasyonla ilişkili istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımına sınırlandırma getirilmiş, yalnızca seçilmiş ağır vakalarda kullanımına onay verilmiştir (129). İlaç ülkemizde kullanıma girmemiştir.

1.1.6.6. Antibiyotikler

İrritabl barsak sendromunda antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda neomisin, metronidazol ve klaritromisin ile semptomatik iyileşme sağlanmıştır (130, 131). Ancak bu ilaçların rutin kullanımı ciddi yan etkiler ve mikrobiyal direnç gelişimi ile ilgili kaygılar nedeniyle sınırlıdır. Rifaximin turist ishali ve hepatik ensefalopati tedavisi için onay almış emilmeyen bir antibiyotiktir (132). Gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik enterik patojenlere karşı hedeflenmiş tedavi sağlarken lokal etkili olması nedeniyle yan etkileri düşüktür. Yapılan iki

çalışmada İBS semptomları şişkinlik ve diyare üzerine etkinlik göstermiştir. Yeni yapılan çok merkezli bir çalışmada plaseboya göre etkin bulunmuştur.

1.2. Probiyotikler Hakkında Genel Bilgi

Probiyotik kelimesi Yunanca kökenli olup, “yaşam için” anlamına gelmektedir. Probiyotikler, tüketildiklerinde insan sağlığı üzerinde faydalı etkileri olan, canlı mikrobiyal yiyecek katkıları olarak tanımlanmışlardır (133, 134). Probiyotik kavramı, ilk olarak Bulgar köylülerinin uzun ve sağlıklı yaşamlarının kaynağının fermente süt ürünleriyle beslenmeleri olduğunu öne sürerek Nobel Ödülü kazanan Rus bilim adamı Elie Metchnikoff tarafından 1900’lü yıllarda ortaya konulmuştur. Elie Metchnikoff, fermantasyon yeteneğine sahip basiller ile (*Lactobacillus*) beslenmenin toksik mikrobiyal aktiviteleri azaltarak, kolon mikroflorasını olumlu yönde etkilediğini öne sürmüştür. Böylece Metchnikoff’un teorisi ile “*probiyotik*” kavramı doğmuştur (135, 136).

Probiyotiklerin beslenme üzerine etkileri konusunda ilk klinik denemeler 1930’ larda gerçekleştirilmiş; 1950’lerin sonlarında ise domuzlarda görülen bir *Escherichia coli* enfeksiyonunun tedavisinde ilaç olarak kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Tarım Departmanı tarafından probiyotik bir ürüne lisans verilmiş ve böylece probiyotik kavramı 20. yüzyılın başlarında hipotez olmaktan çıkmaya başlamıştır. Ancak, “*probiyotik*” teriminin kullanımı çok daha sonra, “barsağın mikrobiyal dengesine katkıda bulunan organizma ve maddeler”i ifade etmek üzere Parker tarafından önerilmiştir (135).

Tablo 3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (137)

Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar	
Lactobacillus Spp.	Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus cellebiosus Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus lactis Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei Lactobacillus curvatus, Lactobacillus fermentum Lactobacillus plantarum, Lactobacillus johsonli Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus Lactobacillus salivarius, Lactobacillus gasseri
Bifidobacterium Spp.	Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis Bifidobacterium longum, Bifidobacterium thermophilum
Bacillus Spp.	Bacillus subtilis, Bacillus pumilus, Bacillus lentus Bacillus licheniformis, Bacillus coagulans, Bacillus cereus
Pediococcus Spp.	Pediococcus cerevisiae, Pediococcus acidilactici Pediococcus pentosaceus
Streptococcus Spp.	Streptococcus cremoris, Streptococcus thermophilus Streptococcus intermedius, Streptococcus lactis Streptococcus diacetilactis
Bacteriodes Spp.	Bacteriodes capillus, Bacteriodes suis Bacteriodes ruminicola, Bacteriodes amylophilus
Propionibacterium Spp.	Propionibacterium shermanii, Propionibacterium freudenreichii
Leuconostoc Spp.	Leuconostoc mesenteroides
Küfler	Aspergillus niger, Aspergillus oryzae
Mayalar	Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii,

Probiyotiklerin, probiyotiği tüketen kişinin İntestinal ekosistemi üzerindeki olumlu etkisi, Fuller tarafından 1989 yılında yapılan tanımlamada da mevcuttur. Fuller'e göre, "probiyotik, tüketicinin intestinal mikrobiyal dengesini düzenlemek ya da desteklemek suretiyle, sağlığı üzerinde faydalı etkisi olan, canlı mikrobiyal gıda katkısı"dır (133, 136, 138).

Probiyotikler, insan ve hayvanların barsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yararlı etkiler göstermektedir. Probiyotiklerin etkileri 3 mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir.

Tablo 4. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin etki mekanizmaları
1. Patojen bakterilerin sayılarını azaltmak
— Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
— Besin elementleri için rekabet etmeleri
— Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri
2. Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi)değiştirmek
— Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi
— Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
— Barsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi
3. Bağışıklık sistemini iyileştirmek
— Antikor düzeyinin artması
— Makrofaj aktivitenin artması

Probiyotik bakterilerin deneysel modellerde gösterilmiş biyolojik etkileri

1) Barsak epitelinin koruyucu görevi

- Epiteller arası direnci arttır
- Mukus üretimini arttır
- Epitel glikolizasyonunu yönlendirir
- Epitel hücre iskeletini ve sıkı bağlantı bütünlüğünü sağlamlaştırır
- Epitel onarımını destekler
- Epitel hücresi apoptozunu korur
- Antioksidan etki gösterir

2) Bağışıklık sisteminin yönlendirilmesi

- Lokal ve toplam IgA üretimini arttırır
- T hücresi yanıtını azaltır
- Fagositik etkinliği arttırır
- Bağışıklık hücrelerinin apoptozunu arttırır
- Sitokin profillerini değiştirir
- Ağızdaki bağışıklığın etkisini arttırır

3) Barsak mikroflorasının doğrudan değişimi

- Patojenin barsak duvarına tutunması ile yarışır
- Bakteriyosin üretimini arttırır
- Bağırsak lümeninin pH'sını organik asitlerin üretimi yolu ile düşürür

İntestinal bakteriler, epitelial hücre yüzeylerinde eksprese olan reseptörlerce tanınır bağlanabilmekte ve böylelikle, pro ya da anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi immünolojik defans mekanizmaları kaskadını tetikleyebilmektedir (138, 139).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, infantlar ve çocukluk çağında mikrobiyal stimülasyonun azalması, alerjik hastalıkların artması ile sonuçlanmaktadır. Azalan mikrobiyal stimülasyon, postnatal immün sistem gelişiminin eksik kalmasıyla ve Th1 ve Th2 arasındaki dengenin kurulamaması ya da gecikmesi ile ilişkilidir (140, 141). Lactobacil türlerinden bazılarının İnterferon gamma (IFN- γ) ve IL-12 üretimini stimüle ederek Th1 tip yanıtı destekleyip, Th2 yanıtı inhibe ederek Th1/ Th2 dengesini sağladıkları bilinmektedir (142).

Mukozal epitel hücre yüzeylerine patojenlerin bağlanması konağın önemli bir savunma mekanizmasıdır. Probiyotik türlerinin intestinal mün ekspresyonunu arttırarak barsak infeksiyonlarının gelişimini önlediği gösterilmiştir (140).

Probiyotiklerin farklı türleri, proinflamatuvar ya da anti inflamatuvar sitokinler arasında dengeyi sağlamaktadırlar. *L. acidophilus*, *L. delburickii*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve* ve *S. thermophilus*' tan oluşan probiyotik türlerin karışımı, kan ve lamina propria da bulunan dentritik hücrelerden kaynaklanan IL-10 üretiminin upregülasyonuna ve IL-12 üretiminin ise down-regülasyonunu sağladığı bildirilmiştir (138).

Probiyotikler ve diğer GİS kommensal bakteriler, koruyucu bir bariyer olan mukus üretiminin stimülasyonu için intestinal epitelde mün kodlayan genlerin upregülasyonunu sağlamaktadırlar (143, 144). Buna ilaveten mukozal sıkı bileşke (tightjunction) proteinlerinin hasarını inhibe edebildikleri gösterilmiştir (145). Diğer bir grup araştırmacı da intestinal epitelin hasara karşı korunmasında intestinal kommensalların Toll benzeri reseptörleri (TLR) uyarması ile etkili olabildiğini savunmuşlardır (146). TLR, lipopolisakkarit, flagellin gibi moleküller ve nükleer faktör kapa B (NF- κ B) gibi aktive transkripsiyon faktörleri olan intrasellüler sinyal

yolağı ile sitokinlerin üretimiyle oluşan lipoteikoik asit tarafından aktive olmaktadır (146). Bazı mikroorganizmalar için intestinal inflamasyonun düzenlenmesinde, proinflamatuvar NF- κB yolağının inhibe edilmesi en önemli mekanizma olabilir (146).

Kim ve ark. (147), 8 farklı probiyotik türünü içeren bir probiyotik formülünün(VSL#3, VSL Pharmaceuticals Inc. Fort Lauderdale, FL), gastrointestinal geçiş ve ishal dominant İBS olgularının semptomları üzerine etkisini çalışmışlardır. Tedaviden 8 hafta sonra gastrointestinal geçiş ölçümlerinde, barsak işlev skorlarında ve her iki tedavi grubunda iyileşme bulgularında belirgin bir farklılık saptanmamış, ancak VSL#3 ile tedavi edilen grupta bağırsak gazlarında belirgin azalma görülmüştür.

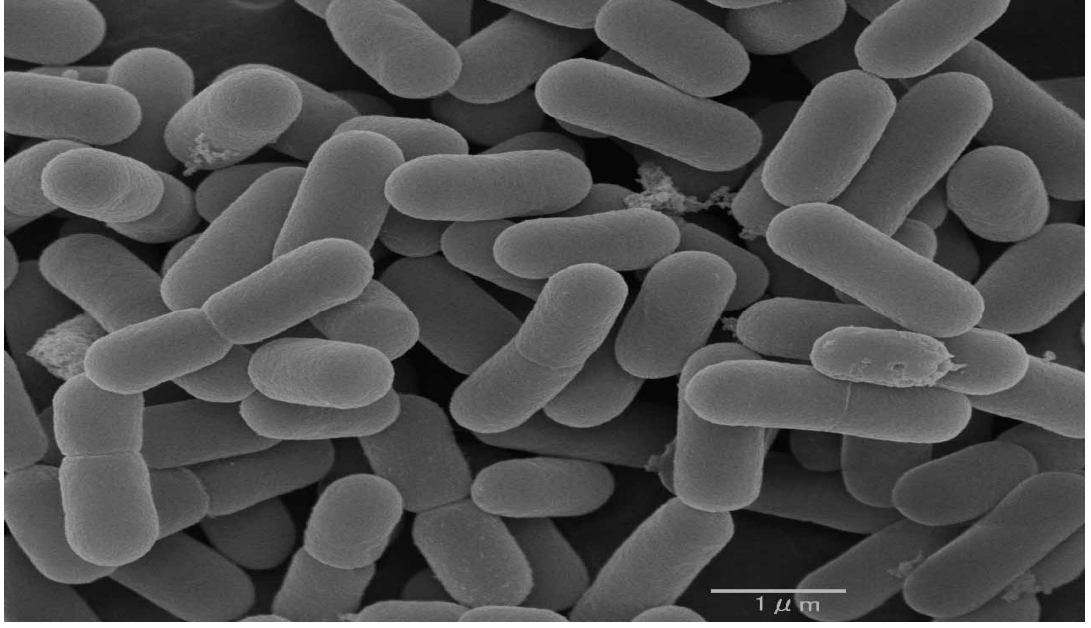
İrritabl barsak sendromu üzerine probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamaktadır, ancak etkinin fermantasyon ürünlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. İshal dominant 10 İBS olgusunda, VSL#3 probiyotikleri kullanılarak yapılan çalışmada, barsak florasında (enterokoklar, koliformlar, Bacteroides veya Clostridium perfringens) belirgin bir değişiklik olmadan, klinik tabloların düzeldiği görülmüştür (148).

Benzer bir çalışmada Bazzochi ve ark. (149) VSL#3 probiyotiğinin, barsak hareketlerinin ve florasının düzenlenmesinde olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bunun aksine, İBS'li 12 olguda, çift kör, plasebo kontrollü yapılan 4 haftalık bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum 299v* plasebo ile karşılaştırıldığında, kolonik fermantasyonun değişmediği ve semptomların gerilemediği görülmüştür (150). Bu uyumsuz sonuçlar özgün probiyotik suşlar kavramını desteklemektedir.

1.2.1. Lactobacillus Reuteri

Önceleri yanlışlıkla *Lactobacillus fermentum* ' un bir üyesi olarak gruplandırılmış olsa da 20. Yüzyılın başlarında *Lactobacillus reuteri* laktik asit bakterileri grubunda sınıflandırılmaya başladı (151).

1960 yılında alman mikrobiyolog Gerhard Reuter tarafından *L. reuteri* ile *L. fermentum* arasında farklılıklar olduğu saptandı. Reuter; *L. reuteri* yi "*Lactobacillus fermentum biyotip II*" olarak sınıflandırmıştır (152).



Şekil 2. *L.Reuteri* elektron mikroskopi görünümü (153)

Lactobacillus reuteri sonunda Kandel tarafından 1980 yılında yeni bir tür olarak kabul edilmiştir (154). Bu grup *L. reuteri* ve *L. fermentum* arasındaki önemli farklılıklar buldu ve farklı olarak adlandırılmasını önerdi. Bu grup onu keşfeden Gerhard Reuter den dolayı türün adını "reuteri" seçti ve *L. reuteri* Lactobacillus cinsi içinde ayrı bir tür olarak kabul edildi (154).

1960 larda reuter tarafından insan dışkı ve barsağında tespit etmesinin ardından bilim adamları tarafından sağlıklı koyunların barsağında, tavuk, domuz ve kemirgen lerde doğal olarak bulunduğu tespit edildi (155, 156).

Lactobacillus reuteri (*L. reuteri*) doğal insan ve hayvanların gastrointestinal yaşayan lactobacillus nüfusun önemli bir bileşenidir (157).

Lactobacillus reuteri gliserol varlığında, anaerobik büyüme sırasında geniş spektrumlu bir antimikrobiyal madde olan, *reuterin* (3-hidroksi-propionaldehit) ürettiği bilinmektedir (158).

Lactobacillus reuteri normal olarak mide-barsak kanalında bulunan diğer *Lactobacillus* türleri ve diğer bakteriler üzerinde engelleyici bir etkiye sahip iken kuvvetli patojenik bakterileri dahi inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (159).

Bu çalışmanın amaçları son yıllarda yapılan çalışmalarla düşük dereceli bir intestinal inflamasyon ve normalden daha yüksek pro-inflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bildirilen İBS tanılı hastaların güçlü anti-inflamatuvar

etkilere sahip *Lactobacillus reuteri* tedavisinin bu hastaların serum sitokin (IL-6, TNF- α , NF- κ B), ve visfatin düzeyleri üzerine etkileri ve bu parametrelerdeki değişimlerin fonksiyonel barsak hastalığı şiddet indeksi (FBHŞİ) ile korelasyonunu değerlendirmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya Ocak 2011-Haziran 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran hastalardan İBS tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı. İBS tanısı konulup daha önce kronik inflamatuvar herhangi bir hastalığı (ateroskleroz, romatoid artrit, osteoartrit, diğer kollajen doku hastalığı, malignensi tanısı konulan, otoimmün hastalık öyküsü, akut ve kronik bir enfeksiyöz hastalık tanısı) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İBS hastaları Roma III kriterlerine göre tanımlandı. İBS hastalarına polikliniğimizde rutin yapılan tetkikler istendi C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol), trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. Rutin biyokimyasal tetkikler için kan alınırken hastanın başlangıç serum IL-6, TNF- α , NF- κ B ve visfatin düzeyleri için uygun miktarda kan aprotininli vacumlu tüplere alındı ve serumları ayrılıp -70 °C'de çalışılana kadar bekletildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı 22 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

2.2. Hastaların Roma III Kriterlerine Göre Sınıflandırılması

İrritabl barsak sendromlu hastalarının Roma III kriterlerine göre sınıflandırılması Tablo 1'e göre yapıldı.

2.3. İBS Hastalarının Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Şiddet İndeksinin Hesaplanması

Fonksiyonel barsak hastalığı tanısıyla takip edilen hastaların klinik gidiş ve tedaviye cevapları açısından takibi için Drossman ve arkadaşları(1)tarafından geliştirilmiş olan; fonksiyonel barsak hastalıkları şiddet indeksi (FBHŞİ) İBS hastalarının hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi için kullanıldı. Bu skala (FBHŞİ)=(son 6 ayda doktora başvuru sayısı X 11) +(Şu anda ağrının 0-100 arasında değişen bir skala ile vizüel örneklenmesi) + (Kronik fonksiyonel karın ağrısı tanısı (yoksa 0, varsa 106) şeklinde hesaplanır. Bulunan değer

< 37 ise hafif İBS

37-110 ise orta şiddette İBS

>110 ise şiddetli İBS olarak hastalar gruplandırıldı.

Tüm İBS hastalarının tanı anında FBHŞİ'leri hesaplandı. Başlangıçta hastalardan 4 ml kan aprotinin içeren vacumlu tüplere alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve biyokimyasal parametreler çalışılana kadar -70 °C'de depolandı. Dört haftalık konvansiyonel tedavi (Alverin Sitrat + Simethicone cap 3x1) ve konvansiyonel tedavi+*Lactobacillus reuteri* (Alverin Sitrat + Simethicone cap 3x1 ve günde tek doz Biogaia tablet 4 hafta süreyle) tedavisi alan hastaların tedavinin 4. hafta sonundaki kontrollerinde FBHŞİ'leri tekrar hesaplandı, TNF-A, NF-κB, IL-6) ve visfatin düzeyleri için 4 ml kan aprotininli vacumlu tüplere alındı. Serumları ayrıldı. Yukarıda bahsedilen parametreler çalışılana kadar serumlar -70 °C'de saklandı. Bu çalışmaya toplam 22 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak ve yukarıdaki Roma III kriterlerine uygun 36 (18 hasta konvansiyonel tedavi alan, 18 hasta konvansiyonel+*Lactobacillus reuteri* alan) İBS hastası dahil edildi.

2.4. ELİSA Testlerinin (NFκ-B, TNF-α, IL-6, visfatin) Çalışılması

Çalışmaya F.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve gönüllü olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden 36 İBS hastası, 22 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak dahil edildi.

İrritabl barsak sendromu tanısı konulan hastalardan antekubital venden mililitre kan örneği başına 500 Kalibreni İnhibitör Unit (KIU) aprotinin içeren tüplere 4 ml kan alındı ve tedavi gruplarına tedavileri başlandı. Tedavinin başlangıcından 1 ay sonra kontrole çağrılan hastalardan tekrar kan örnekleri alındı. Aynı şekilde gönüllü katılımı kabul eden toplam 22 sağlıklı kontrol grubundan da örnekler alındı. Örnekler 10–15 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar -70 °C'de muhafaza edildi. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınılarak analizin yapılacağı gün dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlanarak NFκ-B, TNF-α, IL-6 ve visfatin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülmesi için kullanıldı.

Enzim-bağlı immün assay (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-ELISA) yöntemi, örneklerde araştırılan maddelerin (antijen) spesifik antikor molekülleri ile kompleks oluşturmaları prensibine dayanır. Analiz aşaması antijenin pleyt yüzeyine (sorbent) absorbe edilmesiyle başlamaktadır. Antijenin spesifik antikoru ile reaksiyona girmesi immunassay sağlamaktadır. Bu kompleks antikor (primer antikor)

kısından enzim bağlanmış ikinci antikor (sekonder antikor) ile reaksiyona sokulmaktadır (Enzyme Linked). Substrat renkli ürün oluşturacak şekilde mevcut kompleks içerisindeki enzim ile reaksiyona girmekte ve renkli son ürünü oluşturmaktadır. Bu renkli ürün kompleksi ELISA okuyucusunda (ELX800, BioTek Instruments, USA) okutularak konsantrasyon hesaplanmaktadır (assay).

Nükleer Faktör κ -B USCNK Life Science Inc. Human elisa kit, P. R. China ticari kitle, IL-6 eBioscience human platinum elisa, Vienna, Austria ticari kitle. Visfatin, Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Human elisa kit, Karlsruhe, Germany ticari kitle, TNF- α ise Boster Biological Technology, human elisa kit, USA ticari kitle uygun yöntemle çalışıldı.

2.5. Diğer Testlerin (HDL-K, LDL-K, TG, CRP ve Sedimentasyon) Çalışılması

Düz jelli biyokimya tüplerine 4 ml ve sedimentasyon ölçümü için spesifik sedimentasyon tüplerine (vacuplus marka tüp) uygun miktarlarda kan alındı ve tedavileri başlandı. İBS tanısı konulup konvansiyonel ve konvansiyonel+*Lactobacillus reuteri* tedavisi başlanan hastalardan tedavinin 4. haftasının bitiminde aprotininsiz tüplere tekrar kan alındı ve serumları ayrılarak -70°C'de muhafaza edildi. Aprotininsiz serum örneklerinde HDL-K, LDL-K, TG ve CRP seviyeleri ADVIA 2400 marka oto analizör ile (ADVIA 2400 Chemistry system, Siemens, Japan) Siemens marka kitler kullanılarak, sedimentasyon ölçümleri ise Vacuplus ESR-120 marka cihazda ölçüldü. Hasta ve sağlıklı kişilere işlemler yapılmadan önce hasta onam formu hazırlandı ve hazırlanan form hastaya bakan ilgili hekim tarafından dolduruldu ve imzalatıldı.

2.6. İstatistiksel Analizler

Hastaların verileri SPSS-16 paket sistemine yüklendi. Dağılımın normalliği, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların parametrik verilerinin karşılaştırılması Student t testi ile kategorik verilerin analizinde χ^2 testi ile hesaplandı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Wilcoxon Rank testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında gruplar arasındaki fark çıkarılarak ve Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik Sonuçları

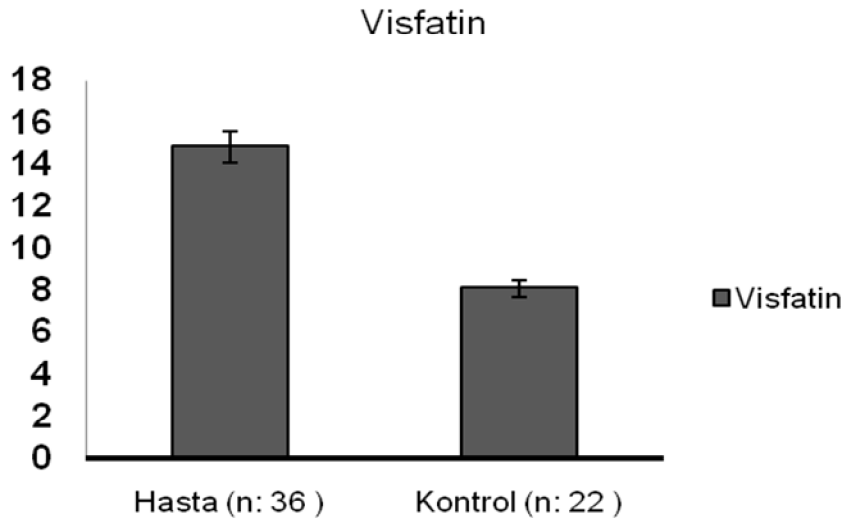
Çalışmaya alınan İBS (n: 36) tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun (n: 22) karşılaştırmasında İBS tanılı hastaların yaş ortalaması 41.4 ± 13.7 kontrol grubunun yaş ortalaması 31.9 ± 7.2 olarak bulundu. İBS tanılı hastaların 22'si erkek, 14'ü kadın hastaydı. Kontrol grubunda hastaların 16'sı erkek, 6'sı kadın hastadan oluşuyordu. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu.

3.2.ELİSA Testlerinin Sonuçları

Tablo 5. İBS grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

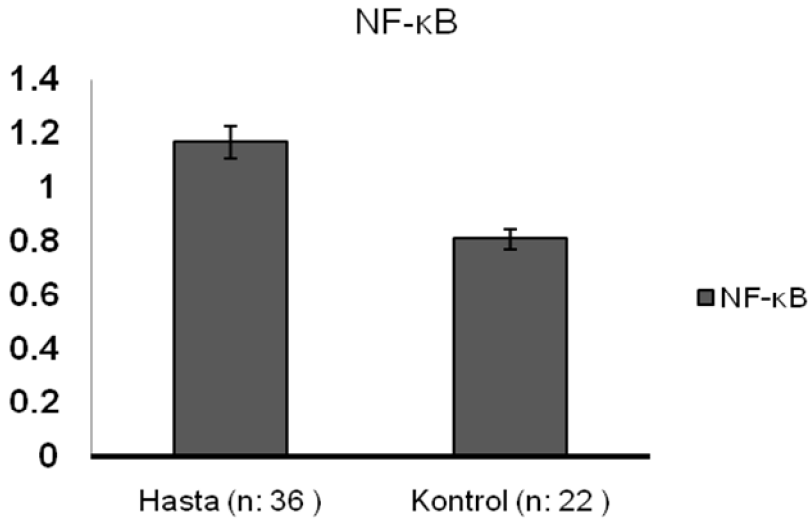
Parametre	İBS (n=36)	Kontrol (n=22)	--P--
Visfatin (ng/ml)	14.81 ± 3.51	8.08 ± 2.71	0.001
NFK-B (ng/ml)	1.17 ± 1.12	0.81 ± 0.57	0.171
TNF α (pg/ml)	64.65 ± 101.64	42.88 ± 51.19	0.425
IL-6 (pg/ml)	8.7 ± 14.6	13.6 ± 17	0.246

Serum tedavi öncesi visfatin düzeyleri İBS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($P < 0,001$).

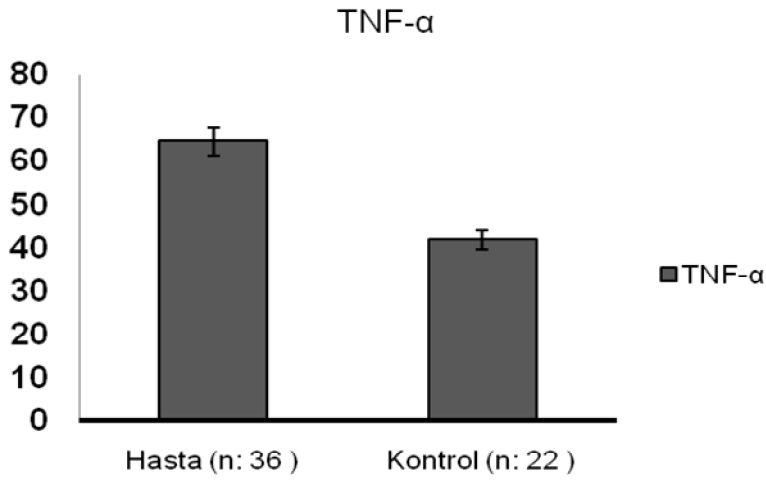


Şekil 3. İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda visfatin düzeyleri.

Tedavi öncesi İBS hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum NF- κ B ve TNF- α düzeyleri yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4. İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda NF-κB düzeyleri.



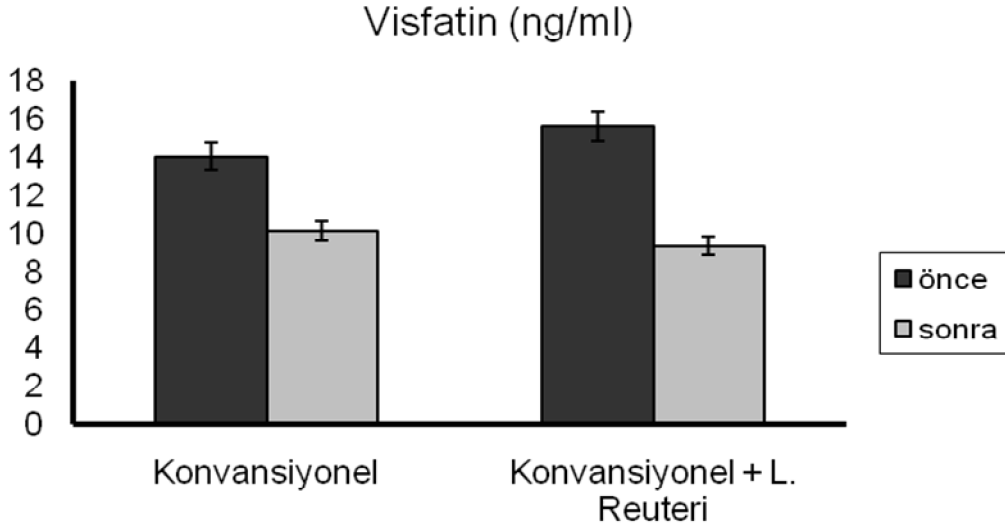
Şekil 5. İBS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda TNF-α düzeyleri.

Kontrol grubu serum IL-6 düzeyi İBS grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 6. Tedavi gruplarının karşılaştırılması.

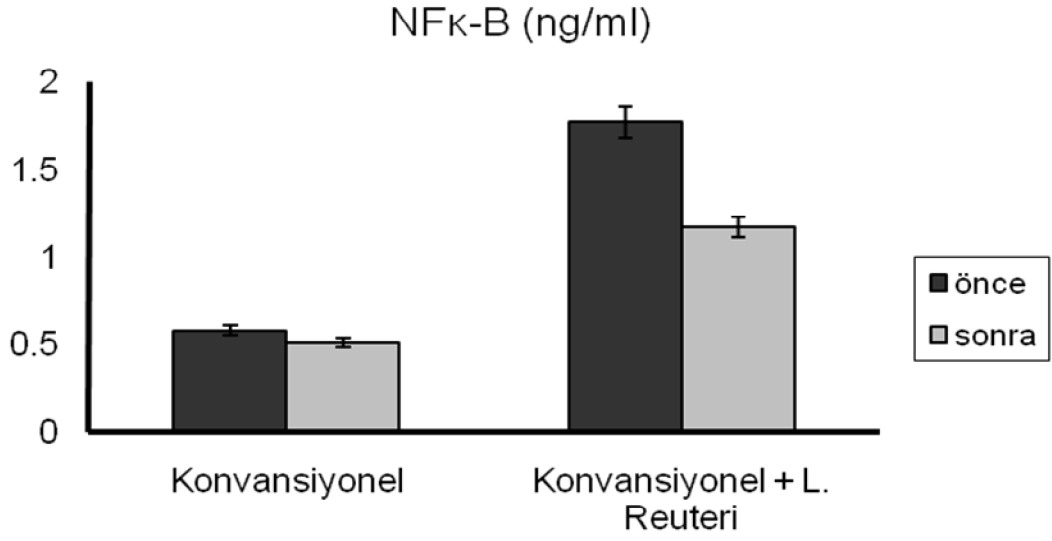
Parametreler	Konvansiyonel		P	Konvansiyonel + <i>L. Reuteri</i>		P
	Bazal	Tedavi sonu		Bazal	Tedavi sonu	
Visfatin (ng/ml)	14.03±2.9	10.16±2.6	0.001	15.60±3.9	9.36±2.6	0.001
NFκ-B (ng/ml)	0.58±0.9	0.51±0.5	0.746	1.77±0.9	1.17±0.4	0.041
TNF α(pg/ml)	85.3±122.6	58.9±50.7	0.395	41±67.7	17.6±11.3	0.285
IL-6 (pg/ml)	6.02±3.6	4.9±1.8	0.249	11.3 ± 20. 2	8.5±6.4	0.507
FBHŞİ	133.5±59.4	123±57.9	0.001	150±67.2	137±64.8	<0.001

Konvansiyonel tedavi ve Konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı oranda düşme sağlandı ($P<0,001$) bu düşüş konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan grupta daha belirgin olmakla beraber her iki grup karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlük sağlamadı.



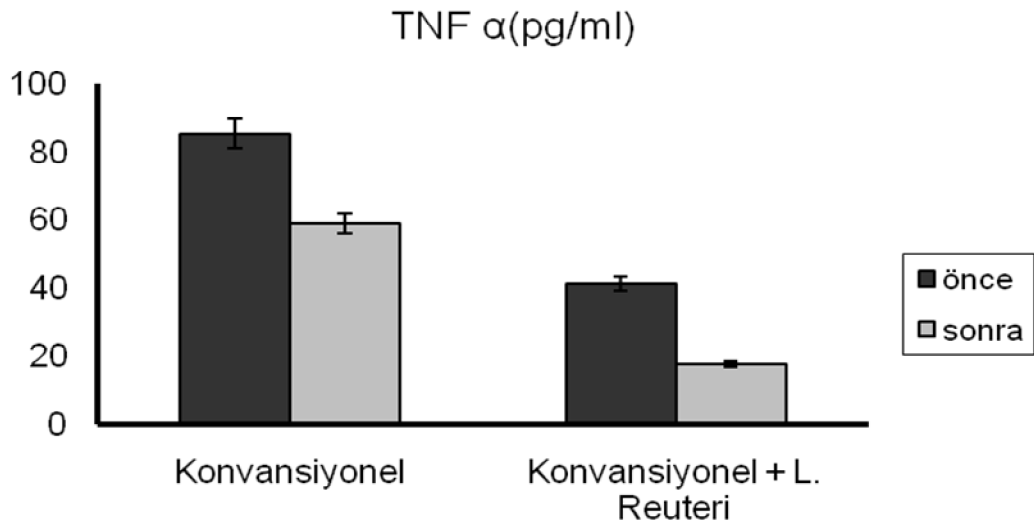
Şekil 6. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda visfatin düzeylerindeki değişimler.

Nüklear Faktör κ-B düzeyleri her iki grupta da düştü, konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan grupta anlamlıydı ($P<0,041$), her iki grup karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlük sağlamadı.

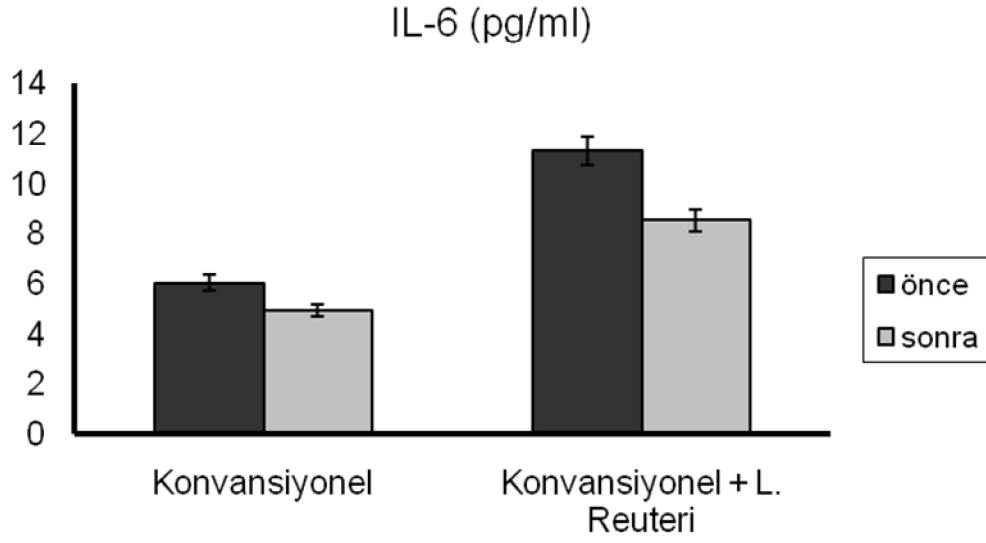


Şekil 7. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda NF-κB düzeylerindeki değişimler.

Her iki grupta da FBHŞİ' i anlamlı oranda düştü, bu düşüş konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alanlarda daha fazla oldu ancak her iki grup karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlük sağlamadı. Serum TNF α ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.



Şekil 8. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda TNF-α düzeylerindeki değişimler.



Şekil 9. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda IL-6 düzeylerindeki değişimler.

3.3. Diğer Biyokimyasal testler, Serum CRP ve Sedimantasyon Testleri

Tablo 7. Tedavi Gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Konvansiyonel		P	Konvansiyonel + L. Reuteri		P
	Bazal	Tedavi sonu		Bazal	Tedavi sonu	
Trigliserit(mg/dl)	170.9±90.1	165.6±61.8	0.249	135.3±83.9	114.7±53	0.122
HDL(mg/dl)	52.2±14	49.4±12	0.112	50.9 ± 12.2	50.3±11.6	0.581
LDL(mg/dl)	127.6±38.4	117±36.8	0.153	119.2 ± 34.6	125.8±32	0.044
Sedim	10.3±7.7	9.7±8.8	0.554	14.2±11.7	14.1±12.9	0.949
CRP (mg/dl)	0.32±0.7	0.18±0.15	0.401	0.44 ± 0.26	0.39±0.2	0.425

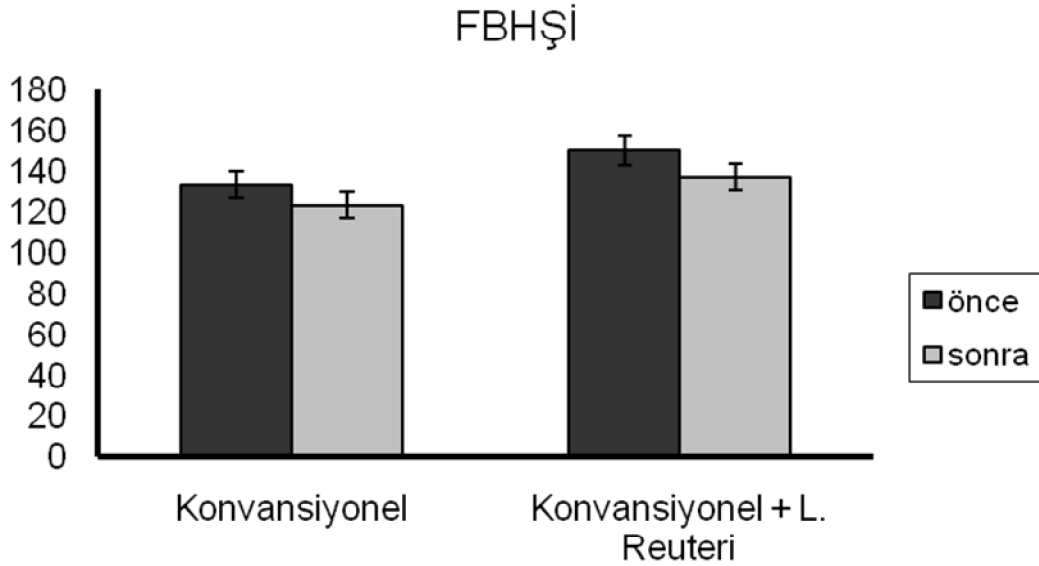
Serum trigliserit, HDL- kolesterol, LDL-kolesterol, CRP seviyeleri, Sedimantasyon değerleri ve BMI değerleri açısından İBS grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Trigliserit, HDL-kolesterol, Sedimantasyon, CRP düzeylerinde düşme sağlandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı artış saptandı (P=0.04). Ayrıca Konvansiyonel+*L. reuteri* tedavi grubunda BMI'inde anlamlı oranda düşme sağlandı (P=0.005).

3.4. Fonksiyonel Barsak Hastalığı Şiddet İndeksi (FBHŞİ)

Tablo 8. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda FBHŞİ değerlerindeki değişimler.

Parametreler	Konvansiyonel		P	Konvansiyonel + <i>L. Reuteri</i>		P
	Bazal	Tedavi sonu		Bazal	Tedavi sonu	
FBHŞİ	133.5±59.4	123±57.9	0.001	150±67.2	137±64.8	<0.001

İBS tanısı konulup konvansiyonel ve konvansiyonel+*L. reuteri* tedavisi başlanan hastaların FBHŞİ açısından yapılan karşılaştırmada, her iki tedavi grubunda da istatistiksel anlamlı azalma sağlandı (P'ler sırayla, 0.001, <0.001).Konvansiyonel+*L. reuteri* tedavi grubunda, FBHŞİ'inde düşme daha fazla olmasına rağmen her iki tedavi grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.



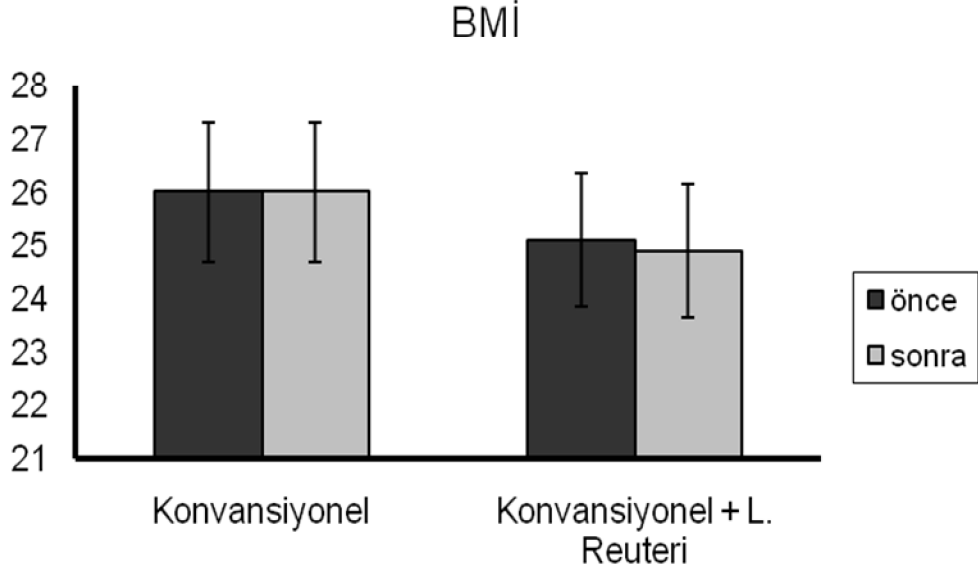
Şekil 10. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda FBHŞİ düzeylerindeki değişimler.

3.5. Vücut Kitle İndeksi Sonuçları

Tablo 9. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda BMI değerlerindeki değişimler.

Parametreler	Konvansiyonel		P	Konvansiyonel + <i>L. Reuteri</i>		P
	Bazal	Tedavi sonu		Bazal	Tedavi sonu	
BMI	26±4,04	26±3,9	0,867	25.1±3.8	24.9±3.9	0.005

Kontrol ve İBS tanısı konulan hastaların vücut kitle indeksi (BMİ) değerleri açısından fark yoktu. Konvansiyonel+*L. reuteri* tedavi grubunda konvansiyonel tedavi alan grupla karşılaştırıldığında BMİ’de anlamlı azalma saptandı (P=0.005).



Şekil 11. Konvansiyonel ve konvansiyonel + *L. reuteri* tedavisi alan hastalarda BMİ düzeylerindeki değişimler.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda inflamasyon göstergesi olarak klinikte en çok kullanılan parametreler olan serum CRP düzeyleri ve sedimantasyon değerleri açısından İBS hastalarıyla normal sağlıklı kişiler arasında fark görülmemesine rağmen, inflamasyonda önemli rol oynayan faktörler olarak bilinen NF- κ B ve TNF- α düzeyleri İBS hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla anlamlı yüksek bulundu.

Bu çalışma literatürde İBS hastalarında visfatinin FBHŞİ üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı dokularda şiddetli inflamasyon varlığıyla karakterize olan tablolarda visfatinin serum düzeylerinin inflamasyon derecesiyle ve hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuş ve bu adipokinin spesifik inhibitörüyle inhibisyonunun inflamasyonu azaltarak hastalık aktivitesinde azalma sağladığı bildirilmiştir (11-14). Visfatinin TNF- α , IL-6 ve İCAM-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak inflamasyon gelişimine önemli katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11, 12). Literatürde romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarında olduğu gibi İBS hastalarında da önemli bir adipokin olan visfatinin serum düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgu, son yıllarda İBS patofizyolojisinde ve semptomların ortaya çıkmasında artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin rol oynadığı görüşünü (5-7) desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar barsak hastalığı kadar yüksek derecede olmasa da İBS'li hastaların da gastrointestinal duvarda düşük dereceli de olsa intestinal bir inflamasyon olduğu ortaya konulmuş ve İBS'nin normal ile inflamatuvar barsak hastalıkları spektrumu arasında bulunan inflamatuvar bir süreç olduğu vurgulanmaktadır (2, 160). İnflamasyon düzeldikten sonra uzun süre inatçı fonksiyonel barsak rahatsızlıklarının gelişimine en iyi örnek post-infeksiyöz İBS hastalarıdır (161). Yine ülseratif kolit tablosu remisyonunda olsa bile hastalarının %33'ünde İBS tanısının karşılayacak nitelikte fonksiyonel barsak semptomlarının varlığının ortaya konulması da düşük dereceli intestinal inflamasyonla fonksiyonel barsak bozuklukları arasındaki ilişkinin mümkün olabileceğini göstermektedir (162). İBS hastalarında sık rastlanan depresyon ve yorgunluk gibi psikolojik bozuklukların bile kolon mukozasında düşük dereceli inflamasyon ve artmış mast hücre infiltrasyonu ile birlikte olduğu gösterilmiştir (163). İBS hastalarının periferik kan

mononükleer hücrelerinin lipopolisakkaritle stimülasyonu sonrası tümör nekrozis faktör- α , interlökin-1 beta ve interlökin-6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin düzeyinin normalden daha yüksek olduğu tespit edilmiş (5) ve bir başka çalışmada ise İBS hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinden salınan bu sitokinlerin mekanik gerilmeye karşı kolon duvarını daha hassas (hiperaljezik) hale getirdiği gösterilmiştir (164). İBS patogeneğinde inflamasyonun rol oynayabileceğini düşündüren bir diğer bulgu ise, şiddetli İBS hastalarından alınan tam kat intestinal biyopsi örneklerinde miyenterik pleksusta intra ve peri-ganglionik bölge gibi derin katlarda gösterilen inflamasyonun varlığıdır (165). Tüm bu bulgular hafif derecede de olsa intestinal duvarda inflamasyonun fonksiyonel barsak hastalıklarında görülen semptomların patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda İBS hastalarında ilk defa sağlıklı kişilere oranla anlamlı yüksek olan inflamatuvar etkili bir adipokin olan visfatinin yüksek olması İBS'nin patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığı görüşünü açıkça desteklemektedir.

Gastrointestinal floradaki bozuklukların bazı intestinal hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu bozuklukların düzeltilmesinin çeşitli mekanizmalarla intestinal fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (166). İBS'de probiyotiklerin faydalı etkilerinin immün, motilite, sekresyon, algılama ve İntraluminal ortam üzerindeki faydalı etkilerinin kombinasyonun sonucu olduğu kabul edilmektedir (167). *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) bir *Lactobacillus* türüdür ve insan barsağının yerleşik bir üyesi olarak kabul edilir. *L. reuteri* güçlü anti inflamatuvar aktiviteye sahiptir. Ma ve ark. (8) *L. reuteri*'nin TNF- α aracılıklı IL-8 salınımını ve NF- κ B fonksiyonunu inhibe ettiğini gösterdiler. Pro-inflamatuvar sitokin salınımını inhibe edebilmesinin bir diğer yolu ise *L. reuteri*'nin c-Jun yolağını baskılayabilmesinden kaynaklanmaktadır (9). Son yıllardaki çalışmalarda İBS hastalarının barsağında *Lactobacillus* türünün sayısında bariz azalma olduğu gösterilmiştir (168, 169). Bu nedenle bizde çalışmamızda da bir *Lactobacillus* türü olan *L. reuteri* kullanılmıştır. Tedavi öncesinde İBS hastalarında anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre serum TNF- α ve NF κ B düzeyi yüksekti. Bu iki proinflamatuvar etkili sitokin aksine kontrolle karşılaştırıldığında İBS hastalarında güçlü bir inflamatuvar adipokin olan visfatin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. İBS hastalarında literatürde ilk defa yüksek olduğu saptanan visfatin düzeyi

hem konvansiyonel hem de konvansiyonel+*L. reuteri* tedavisiyle anlamlı olarak azaldı. Konvansiyonel tedaviye göre probiyotik verilen grupta visfatin düzeyindeki azalma daha belirgindi. Visfatin gibi yine önemli bir proinflamatuvar olan NFκB düzeyinde konvansiyonel tedavinin aksine konvansiyonel+*L. reuteri* tedavi grubunda anlamlı azalma izlendi. Bu bulgu özellikle visfatin ekspresyonunun regüle edilmesiyle birçok inflamatuvar sitokin sentezinin de kontrol altına alınarak inflamatuvar sürecin inhibe edilebileceği görüşüyle uyumludur. Konvansiyonel tedavi grubunda visfatinin anlamlı düşmesinin mekanizması açık değildir. Ancak sadece konvansiyonel tedaviye eklenmiş *L. reuteri* tedavisiyle NFκB düzeyinde anlamlı azalmanın görülmesi *L. reuteri*'nin etkili şekilde proinflamatuvar sitokin sentezini önleyebildiğini düşündürmektedir.

İrritabl barsak sendromu hastalarında bozulmuş intestinal motor fonksiyon, visceral ağrı ve anksiyete bozukluklarından yüksek sitokin düzeyleri suçlanmıştır (7). Probiyotik tedavisiyle sitokin düzeylerinin normalleştiği ve bunun İBS hastalarının semptomlarında önemli düzeyde iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızda İBS hastaları subgruplara ayrılmadı. İBS kliniğinin ağırlığı FBHŞİ skalası ile değerlendirildi. Bu skalaya göre şiddetli İBS olan yani FBHŞİ>130 olan hastalar çalışmaya alındı. Konvansiyonel ve konvansiyonel+*L. reuteri* tedavi gruplarına randomize edilen hastalarda yüksek FBHŞİ değerlerine anlamlı yüksek pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri (TNF-α, NFκB ve visfatin) eşlik ediyordu. Her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası tekrar hesaplanan FBHŞİ'lerinde konvansiyonel grupta mekanizması net olmasa da, anlamlı düzelme izlendi. Bu düzelme probiyotik tedavi grubunda daha belirgindi. Probiyotik tedavi grubunda daha belirgin azalan FBHŞİ'lerine inflamatuvar cevapların başlamasında ve amplifikasyonunda önemli rol oynayan NF-κB (170) hem de proinflamatuvar adipokin olan visfatin düzeylerindeki anlamlı düşüş eşlik ediyordu. Bulgularımız İBS hastalarında semptom şiddetiyle serum sitokin düzeylerinin paralel seyrettiği görüşünü açıkça destekler niteliktedir.

Yüksek visfatin düzeyleri obesiteyle ilişkili bulunmuştur (171, 172). Mekanizma olarak yüksek visfatin nedeniyle artmış insülin direnci suçlanmıştır. Çalışmaya alınan sağlıklı ve İBS hasta grubunda BMİ değerleri sırasıyla 25.5±3.91 ve 24.1±3.1'di. Gruplar karşılaştırıldığında farklılık yoktu. Literatürde de olduğu gibi

çalışmamızda da BMI ile serum visfatin düzeyi arasında korelasyon yoktu. Konvansiyonel tedavi verilen İBS hastalarında 4 haftalık tedavi sonrasında visfatin anlamlı düşmesine rağmen BMI’de bu grupta anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak konvansiyonel tedavi grubunun aksine *L. reuteri* verilen grupta visfatin düzeyinde konvansiyonele oranla daha belirgin azalmaya BMI’de anlamlı azalma eşlik ediyordu. Probiyotik tedavi grubunda visfatin gibi BMI’deki anlamlı düşüşe ayrıca NF-κB’nin de anlamlı azalması eşlik ediyordu. Tüm bunlar *L. reuteri*’nin visfatin üzerinden diğer inflamatuvar sitokinlerin sentezini kontrol ederek vücut metabolizması üzerinde önemli etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak İBS hastalarının sanılanın aksine, serumlarında normalden anlamlı yüksek inflamatuvar etkili sitokin ve adipokin düzeyleri vardır. Bu yüksek sitokin ve adipokin düzeyleri hastaların semptomlarının patofizyolojisinde rol oynayabilir. Konvansiyonel tedavilere yan etki profilleri oldukça iyi olan probiyotiklerin eklenmesi sitokin ve adipokin düzeylerini azaltarak hastaların semptomlarında önemli iyileşme sağlayabilirler.

5. KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131.
2. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702.
3. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595.
4. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190.
5. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920.
6. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551
7. Kraneveld AD, Rijniere A, Nijkamp FP, Garssen J. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 585: 361-374.
8. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. Live Lactobacillus reuteri is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect Immun* 2004; 72: 5308-5314.
9. Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1068-1083.

10. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
11. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
12. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 886-895.
13. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, Kyburz D. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2829-2839.
14. Busso N, Karababa M, Nobile M, Rolaz A, Van Gool F, Galli M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One* 2008; 3: 2267.
15. Özçelik H. İrritabl Barsak Sendromu Sıklığı ve Laktoz İntoleransı ile İlişkisi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Afyon: Afyon Kocatepe Üniv. Sağlık Bil. Enst. İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2004: 5 – 29.
16. Yurdakul İ. İrritabl Barsak Sendromu. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu Dizisi: 2001; 23: 83 – 92.
17. Boyd-Carson, W. Irritable Bowel Syndrome: assessment and management. *Nursing Standard* 2004; 18: 52: 47–52.
18. Pamuk ÖN, Çelik AF. İrritabl Barsak Sendromu. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji. İstanbul: Bilimsel Medical Yayıncılık, 2001; 228-241.
19. Camilleri M, Spiller RC. Irritable Bowel Syndrome: diagnosis and treatment. Özel M. (Çev) s.121-128. İstanbul: Acar Basım ve Cilt San Tic AŞ, 2006.

20. Özden A. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Derg* 2006; 5: 4 – 15.
21. Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 173-187.
22. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 317-324.
23. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650.
24. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 738-743.
25. Karaman N, Turkay C, Yonem O. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 128-131.
26. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-1915.
27. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1-35.
28. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritabl bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 76-83.
29. American Gastroenterological Association. *The Burden of Gastrointestinal Diseases*. Bethesda, MD, USA: American Gastroenterological Association 2001; 8: 1–86.
30. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500-1511.

31. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
32. Camilleri M, Spiller RC. Irritable Bowel Syndrome: diagnosis and treatment. Özel AM. (Çev.) s.142-148. İstanbul: Acar Basım ve Cilt San Tic AŞ, 2006.
33. Yurdakul, İ. İrritabl Barsak Sendromu. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu Dizisi 2001; 23: 83 –92.
34. İrritabl Barsak Sendromu, <http://www.tip2000.com/doktorlar/irritabl.html>. Erişim Tarihi: 05.08.2012
35. Silverman DHS. Regional cerebral activity in normal and pathologic preception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64.
36. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, Faragher EB. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1820 -1824.
37. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 505-507.
38. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Digestion* 1998; 59: 79-85.
39. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterology* 1998; 93: 1867-1872.
40. Rapkin AJ, Mayer EA. Gastroenterologic causes of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 663-682.
41. Aytuğ N. İrritabl Barsak Sendromu: tanım, klinik özellikler. <http://www.motilite.org.tr/Makale>. Erişim tarihi: 05.08.2012.
42. İrritabl Kolon, Spastik Kolon, Kolit, İrritabl Barsak Sendromu. <http://forum.kanka.net/archive/index.php/t-130851.html>. Erişim tarihi: 05.08.2012.

43. Nobaek S, Johansson ML, Molin G. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231 – 1238.
44. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. 5. Baskı, Eskişehir: Kaan Kitapevi, 2003.
45. Quigley EM. Changing face of irritable bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1-5.
46. Simren M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Bjornsson E. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2151-2161.
47. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 581-589.
48. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1998-2004.
49. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-506.
50. Talley NJ, Spiller R. Irritable Bowel Syndrome: a poorly understood organic disease? *Lancet* 2002; 360: 555-564.
51. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Current Practice of Medicine* 1998; 1: 811-820.
52. Hotz J. Irritable Colon, Diverticular Disease, Chronic Constipation. Falk Foundation, 1995: 9-16.
53. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187-1192.

54. Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006; 41: 217-222.
55. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, Mazzacca G, Ciacci C. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 596-603.
56. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3699-3704.
57. Lawal A, Kern M, Sidhu H, Hofmann C, Shaker R. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 26-33.
58. Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeoh KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain* 2006; 126: 79-90.
59. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783.
60. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972-199.
61. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, et al. Diarrhoea predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209.
62. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130: 304-311.

63. Barbara G, Giorgia R, Stanghellini V. New pathophysiological mechanism in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1-9.
64. Gecse K, Roka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591-599.
65. Illnyckyj A, Choudi SH, Duerksen D, Association of travel related diarrhoea (TD) with irritable bowel syndrome (IBS) a true entity? *Gastroenterology* 1999; 318: 565-566.
66. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1-3.
67. Thornley JP, Jenkins D, Neal K. Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Infect Dis* 2001; 184: 606-609.
68. Marshall JK, Thabane M, Garg AX. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131: 445-450.
69. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782.
70. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1311-1317.
71. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799-804.
72. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754-1759.
73. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-93.

74. Van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE. Role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2510-2516.
75. Pata C, Erdal E, Yazc K. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT_{2A} gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 561-566.
76. Park JM, Choi MG, Park JA. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 995-1000.
77. Saito YA, Strege PR, Tester DJ. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 211-218.
78. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-869.
79. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
80. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068.
81. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349-357.
82. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28: 1307-1318.
83. Lydiard B. Irritable bowel syndrome, anxiety and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 38-45.
84. Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003; 10: 61-67.
85. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51: 29-33.

86. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, Lam SK, Van Zanten S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the world congresses of gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1135-1148.
87. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F. Applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation in the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1117 - 1124.
88. Tache Y, Martinez V, Million M. 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: 73-77.
89. 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.
90. 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: 4.
91. Creed FH. The relationship between psychosocial parameters and outcome in the irritable bowel syndrome. *Am J Medicine* 1999; 6: 4.
92. Fowlie S, Fastwood IA, Prescott R. Irritable bowel syndrome; the influence of psychological factors on the symptom complex. *Psychsom Res* 1992; 36: 115-180.
93. Uçmak F. İrritabl Barsak Sendromu Tanılı Hastalarda Mikroskobik (Lenfositik ve Kolajenöz) Kolit Sıklığı ve Sitokin Düzeyi. Yandal Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, 2011: 8-9.
94. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108.
95. Martin R, Barron JJ, Zacker C. Irritable bowel syndrome: toward a cost-effective management approach. *Am J Manag Care* 2001; 7: 268-275.

96. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. *BMJ* 1978; 2: 653-654.
97. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7.
98. Thompson WG, Dotewall G, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 92-95.
99. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2803-2807.
100. Cash BD, Chey WD. Review article: irritable bowel syndrome – an evidence based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1235-1245.
101. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
102. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 1143-1147.
103. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 896-904.
104. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-247.
105. Wilson JF. In the clinic. Irritable bowel syndrome: review. *Ann Intern Med* 2007; 3: 147.
106. Buono L. mediators and pharmacology of visceral sensitivity. From basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997; 112: 1714.
107. Dağlı Ü. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 812: 96-103.
108. Gülşen M. İrritabl bağırsak send. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 98-121.

109. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: 8.
110. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 750-758.
111. Tangri V, Chande N. Microscopic colitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 293-296.
112. Ivey KJ. Are anticholinergics of use in the irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1975; 68: 1300-1307.
113. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 7-26.
114. North CS, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2020-2027.
115. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933.
116. Gorelick AB, Koshy SS, Hooper FG, Bennett TC, Chey WD, Hasler WL. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 275: 460-466.
117. Rodenbeck A, Cohrs S, Jordan W, Huether G, Rüther E, Hajak G. The sleep improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia. A placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study followed by an open treatment over 3 weeks. *Psychopharmacology* 2003; 170: 423-428.
118. Okano S, Ikeura Y, Inatomi N. Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on the viscerosensory response caused by colorectal distention in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 925-931.

119. Bradesi S, Kokkotou E, Simeonidis S, Patierno S, Ennes HS, Mittal Y, et al. The role of neurokinin 1 receptors in the maintenance of visceral hyperalgesia induced by repeated stress in rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 1729-1742.
120. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin (1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 877-906.
121. Taché Y, Martinez V, Million M, Maillot C. Role of corticotropin releasing factor receptor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg Suppl* 2002; 587: 16-22.
122. Habib KE, Weld KP, Rice KC, Pushkas J, Champoux M, Listwak S et al. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 6079-6084.
123. Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, Bradesi S, Gale G, Fanselow M, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: 704-712.
124. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568- 1573.
125. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994; 35: 536-541.
126. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 15-30.
127. Somers SC, Lembo A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 507-529.
128. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease, a Review. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 25-31.

129. Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin. A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 2287- 2290.
130. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412- 419.
131. Nayak AK, Karnad DR, Abraham P, Mistry FP. Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: the confusion with so-called 'chronic amebiasis'. *Indian J Gastroenterol* 1997; 16: 137- 9.
132. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and İBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349- 358.
133. Garsse J, Herreilers M, Loveren H, Opperhuizen A. Immunomodulation by probiotics: a literature survey. RIVM report 340320001, 2003: 6-33.
134. Kimoto H, Nomura M, Kobayashi M, Okamoto T, Ohmomo S. Identification and Probiotic Characteristics of Lactococcus strains from Plant Materials. *JARQ* 2004; 38: 111-117.
135. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food pruducts are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 1171-1185.
136. Sanders ME. Probiotics. *Food Tecnology* 1999; 53: 67-77.
137. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, Vos WM. Probiotic and otherfunctional microbes: from markets to mechanisms. *Current Opinion in Biotechnology* 2005; 16: 204–211.
138. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000; 84: 197- 215.
139. Servin AL. Antagonistic activities of Lactobacilli and Bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405-440.

140. Bengmark S, Garcia de Lorenzo A, Culebras. Use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU-future options. *Nutr Hosp* 2001; 16: 239-256.
141. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infections, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532-562.
142. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, Yoshikai Y. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J Allerg Clin Immunol* 1998; 102: 57-64.
143. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-884.
144. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, Dive C. Stimulation of secretory Ig A and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *S. boulardii*. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 251-256.
145. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, Curigliano V, Santoro L, Nicuolo F, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225-228.
146. Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004; 134: 2022-2026.
147. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
148. Brigidi P, Vitali B, Swennen E. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol* 2001; 152: 735-41.
149. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 48-53.

150. Sen S, Mullan MM, Parker TJ. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2615-2620.
151. Orla J. The lactic acid Bacteria. Det Kongelige Danske Videnskabsbernes Selskab. Naturvidenskabelige matematiske Afdeling NS 1919: 8.5.2.
152. Reuter G. Das vorkommen von laktobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten im menschlichen intestinaltrakt. *Zbl Bak Parasit Infec Hyg I Orig* 1965; 197: 468–487.
153. <http://www.sciencephoto.com/media/12129/enlarge> Erişim Tarihi: 08.9.2012.
154. Kandler O, Stetter K, Kohl R. *Lactobacillus reuteri* sp. nov: a new species of heterofermentative lactobacilli. *Zbl Bakt Hyg Abt Orig* 1980; 1: 264–269.
155. Sarra PG, Dellaglio F, Bottazzi V. Taxonomy of lactobacilli isolated from the alimentary tract of chickens. *Syst Appl Microbiol* 1985; 6: 86–89.
156. Naito S, Hayashidani H, Kaneko K, Ogawa M, Benno Y. Development of intestinal lactobacilli in normal piglets. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 230–236.
157. Mitsuoka T. The human gastrointestinal tract. Wood BJB (ed), *Lactic acid bacteria in health and disease*. London: Elsevier, 1992: 76.
158. Talarico TL, Casas IA, Chung TC. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1854–1858.
159. Axelsson L, Chung TL, Dobrogosz WJ. Production of a broad-spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Disease* 1989; 2: 131–136.
160. De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 385-390.
161. Ginsburg PM, Bayless TM. How can IBD be distinguished from IBS? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 152-154.

162. Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwell PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut* 1983; 24: 190-192.
163. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57: 468-473.
164. Hughes PA, Brierley SM, Martin CM, Brookes SJ, Linden DR, Blackshaw LA. Post-inflammatory colonic afferent sensitisation: different subtypes, different pathways and different time courses. *Gut* 2009; 58: 1333-1341.
165. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972-1979.
166. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 307-319.
167. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, mechanisms, and efficacy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 123-125.
168. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33.
169. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373-382.
170. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 725-734.
171. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916.

- 172.** Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578-1581.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Hannover/ALMANYA’da doğdum. İlköğretim 3.sınıfa kadar Mersin’de okuduktan sonra ilköğretimin kalan kısmını, ortaöğretimi ve liseyi Gölbaşı/ADİYAMAN’da tamamladım. 1996 yılında yükseköğrenime başladığım Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldum. 3 yıl Gölbaşı’nda, 2 yılda Hatay’ da pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2009 tarihinde Fırat Üniversitesinde Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde başladığım ihtisasa devam etmekteyim.