

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İRRİTABL BARSAK SENDROMLU GENÇ ERKEK HASTALARDA
GONADOTROPİN VE SEKS STEROİD HORMON DÜZEYLERİNİN VE
FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Neslihan ÖZEN

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İRRİTABL BARSAK SENDROMLU GENÇ ERKEK HASTALARDA
GONADOTROPİN VE SEKS STEROİD HORMON DÜZEYLERİNİN VE
FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Neslihan ÖZEN

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İRRİTABL BARSAK SENDROMLU GENÇ ERKEK HASTALARDA
GONADOTROPİN VE SEKS STEROİD HORMON DÜZEYLERİNİN VE
FERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Neslihan ÖZEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı: Dr. Neslihan ÖZEN

Çalışmanın Başlığı: İritabl Barsak Sendromlu Genç Erkek Hastalarda Gonadotropin ve Seks Steroid Hormon Düzeylerinin Ve Fertilitenin Değerlendirilmesi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitim Programı” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 00.11.2010

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Sefa GÜLİTER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

Doç. Dr. Yakup Ekmekçi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz'a, Doç. Dr. Sefa Güliter'e, Doç.Dr. Murat Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan Çeneli'ye, Doç. Dr. Yakup Ekmekçi'ye ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Demirci'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Başar'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmam sırasında yardımcı olan ve emek veren Dr. Dilek Tekiş'e, Dr. Timuçin Şipal'e, Dr. Nart Görgülü'ye, Dr. Fatih Bal'a, Dr. Ahmet Hacıslamoğlu'na, Dr. İlker Gülbaşaran'a ve Yrd. Doç. Ebru Yıldırım'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Bülent Yıldız'a, Dr. Derya Erdoğan'ya, Dr. Derya Erdem'e, Dr. Gültekin Pekcan'a, Dr. Önder Ekici'ye, Dr. Erkan Dulkadiroğlu'na teşekkür ederim.

Beni yetiştiren hayatımın her döneminde yardımlarını esirgemeyen bugünlere gelmeme emeği geçen tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Neslihan ÖZEN

KIRIKKALE 2010

ÖZET

Özen N. İrritabl Barsak Sendromlu Genç Erkek Hastalarda Gonadotropin Ve Seks Steroid Hormon Düzeylerinin Ve Fertilitenin Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Giriş: İrritabl barsak sendromu (İBS) kadın cinsiyette daha sıktır. Eğer bu durum cinsiyet hormonlarındaki değişime bağlı ise genç erkek İBS'li hastalarda da rol oynayabilir. İBS'nin etiolojisinde kadın cinsiyet hormonlarının rolü daha çok araştırılmış olmasına rağmen, genç ve orta yaşlı erkek İBS hastalarında ise cinsiyet hormon düzeylerinin semptomlara etkisini bildiren sınırlı sayıda araştırma ve çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Amaç: Bu çalışmada, Roma III kriterlerine göre tanı konulan İBS'lu genç erkek hastalarda gonadotropin ve seks steroid hormon düzeylerini değerlendirmek ve fertilitite durumunu incelemektir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya yaş ortalaması 26.33 ± 5.03 yıl, BMI 24.46 ± 4.09 olan, ROMA III kriterlerine göre İBS tanısı konulan 30 erkek hasta ve kontrol grubu olarak ise yaş ortalaması 27.30 ± 4.93 yıl, BMI 24.82 ± 4.07 olan sağlıklı 20 erkek birey alındı. Hasta ve kontrol grubunun tümüne serumda follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östradiol, testesteron, serbest testesteron ve sex hormon bağlayan globulin (SHBG) bakıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde semen analizleri yapıldı.

Bulgular: İBS ve kontrol grubunda serum gonadotropin ve seks steroid hormon düzeyleri incelendiğinde sırası ile; FSH 4.49 ± 0.74 ve 3.44 ± 0.39 ($p= 0.73$), LH 6.28 ± 0.47 ve 5.16 ± 0.63 ($p= 0.07$), Testesteron 4.84 ± 0.36 ve 4.60 ± 0.32 ($p= 0.63$), Serbest Testesteron 16.06 ± 1.22 ve 17.01 ± 1.13 ($p= 0.59$), Östradiol 27.39 ± 2.18 ve 25.97 ± 1.41 ($p= 0.87$) olarak bulundu ($p= 0.87$). İki grup arasında sadece serum SHBG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi (22.61 ± 2.94 ve 15.03 ± 2.20 , $p= 0.04$).

Ejakülat volümü, spermatozoa sayısı ve motil spermatozoa oranları İBS ve kontrol grubu olgularda sırası ile 3.58 ± 0.36 ve 2.86 ± 0.33 ($p=0.06$), 41.93 ± 5.98 ve 51.55 ± 6.85 ($p=0.30$), ve %76.7 ve %90 ($p=0.23$) idi. Bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kruger kriterlerine göre spermatozoa morfolojisi değerlendirildiğinde İBS ve kontrol grubu olguların total spermatozoa morfolojisi 6.95 ± 1.30 ve 7.30 ± 1.07 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.84$). Morfolojik değerlendirme alt gruplara ayrıldığında ise İBS'li olguların 5(%16.7)'inde normal morfolojide, 12(%40)'sinde ara değerde, 13(%43.3)'ünde teratozoospermi olarak kabul edildi. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile 6(%30), 7(%35) ve 7(%35) idi.

Sonuç: Artmış SHBG düzeyleri genç erkeklerde İBS'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Ancak, bu konuda sınırlı sayıda çalışma olması ve mevcut çalışma sonuçlarının birbirilerini henüz destekler nitelikte olmaması nedenleri ile İBS'nin patofizyolojisinde gonadotropin ve seks steroid hormonlarının rolünü ortaya koyacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Özen N. The Investigation of The Levels of Gonadotrophin And Sex Hormones And Fertility In Young Male Patients With Irritable Bovine Syndrome Kırıkkale University, Medicine Faculty, Internal Medicine Department, Medical Specialisation Thesis, Kırıkkale, 2010.

Introduction: Irritable bowel syndrome (IBS) has mostly seen in women. The cause of IBS may be due to the changes in the sex hormones, so hormones can play an important role in male IBS patients too. There are many studies about the possible role of female sex hormones in the etiology of IBS, but the studies about the effects of male sex hormones on IBS in young and middle aged patients are limited and contradictory.

Objective: The aim of this study was to evaluate the gonadotropin and sex steroid hormone levels and frequency of fertility in young male IBS patients diagnosed by the Roma III criteria.

Patients and Method: Thirty, male, 26.33 ± 5.03 years old IBS patients diagnosed by ROMA III criteria with a BMI of 24.46 ± 4.09 , and 20 healthy 27.30 ± 4.93 years old male with a BMI of 24.82 ± 4.07 (control group) were included to the study. The levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, total testosterone, free testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) were detected in serum. Semen analysis was done in all groups.

Results: The levels of serum gonadotrophin and sex hormones of IBS and control groups were FSH 4.49 ± 0.74 and 3.44 ± 0.39 ($p= 0.73$), LH 6.28 ± 0.47 and 5.16 ± 0.63 ($p= 0.07$), Testosterone 4.84 ± 0.36 and 4.60 ± 0.32 ($p= 0.63$), free Testosterone 16.06 ± 1.22 and 17.01 ± 1.13 ($p= 0.59$), Estradiol 27.39 ± 2.18 and 25.97 ± 1.41 ($p= 0.87$) respectively. There was a statistically important difference only in the level of serum SHBG (22.61 ± 16.09 ve 15.02 ± 9.81 , $p= 0.04$) between IBS and control group.

Ejaculate volume, number of spermatazoa and ratio of motile spermatozoa in IBS and control groups were 3.58 ± 0.36 and 2.86 ± 0.33 ($p=0.06$), 41.93 ± 5.98 and 51.55 ± 6.85 ($p=0.30$), %76.7 and %90 ($p=0.23$) respectively. There were no statistically important difference between these parameters. When sperm morphology was evaluated using Kruger' s strick criteria between IBS and control groups, the total sperm morphology was 6.95 ± 1.30 and 7.30 ± 1.07 respectively. There were no statistically significant diferences between groups ($p=0.84$). In the 5 (%16.7) of the IBS patients the sperm morphology was normal, of the 12(%40) was intermediate, of the 13(%43.3) was teratozoospermi. These values were 6(%30), 7(%35) and 7(%35) in the control group respectively.

Conclusion: Increased SHBG levels can play an important role in pathophysiology of IBS. There are limited studies about the etiology of IBS in male and the results of these studies were contradictory, so further studies are needed to evaluate the effect of sex hormones in the pathophysiology of IBS.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay Sayfası.....	iii
Teşekkür.....	iv
Özet.....	v-vi
Abstract	vii-viii
İçindekiler	ix-x
Simgeler ve Kısaltmalar.....	xi
Şekiller ve Resimler.....	xii
Tablolar.....	xiii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel bilgiler.....	3
2.1 İrritabl Barsak Sendromu.....	3
2.1.1 Sınıflandırma.....	6
2.1.2 Epidemiyoloji.....	8
2.1.3 Klinik özellikler.....	9
2.1.4 Etyopatogenez.....	12
2.1.5 Tanı.....	17
2.1.6 Ayırıcı tanı.....	26
2.1.7 Tedavi.....	29
2.2. Hormonlar ve İBS.....	32
2.2.1 Cinsiyet Hormonları.....	32
2.2.2 Sindirim Sistemi Hormonları.....	34
2.2.3 Stres Hormonları.....	35
2.3. Erkeklerde İBS.....	37
2.3.1 Epidemiyolojik Farklılıklar.....	37
2.3.2 Tanısal Farklılıklar.....	37
2.3.3 Psikolojik Farklılıklar.....	38
2.3.4 Fizyolojik Farklılıklar.....	39
2.3.5 Tedavi Farklılıkları.....	39

3.Hastalar ve Yöntem.....	40
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri.....	40
3.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	40
3.3 Erkek Cinsiyet Hormonları.....	41
3.4 Semen Analizi.....	41
3.5 İstatiksel yöntemler.....	41
4.Bulgular.....	42
4.1 Demografik veriler.....	42
4.2 Erkek Cinsiyet Hormonları ve Spermiogram.....	42
5.Tartışma ve sonuç.....	44
6. Kaynaklar.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBS	İrritabl barsak sendromu
İBS-D	Diyare predominant irritable barsak sendromu
İBS-C	Konstipasyon predominant irritable barsak sendromu
İBS-M	Mikst tip irritable barsak sendromu
İBS-U	Alt gruplardan olmayan irritable barsak sendromu
İBS-A	Dönüşümlü irritable barsak sendromu
İBH	İnflamatuar barsak hastalığı
BFŞS	Bristol feçes şekil skalası
BMI	Vücut kitle indeksi
SHBG	Seks hormon bağlayan globulin
LH	Lüteinleştirici hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
SD	Standart sapma
GİS	Gastro intestinal sistem
Gİ	Gastrointestinal
FAPS	Fonksiyonel abdominal ağrı sendromu
MSS	Merkezi sinir sistemi
SSS	Santral sinir sistemi
ESS	Enterik sinir sistemi
CRF	Kortikotropin salgılayıcı faktör
SERT	Serotonin geri alımı
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CT	Bilgisayarlı Tomografi
USG	Ultrasonografi
IgG	İmmünglobulin G
VİP	Vazoaktif intestinal peptid
CCK	Kolesistokinin
ECLIA	Elektrokemilüminesans immünolojik test

ŞEKİL VE RESİMLER

		Sayfa
Şekil 1	Fonksiyonel Gİ hastalıkların patogenezi ve klinik ifadesinin biyopsikososyal kavramsallaştırılması psikolojik ve fizyolojik faktörler ile fonksiyonel Gİ semptomlar ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki	4
Şekil 2	Belirli bir zaman noktasındaki bağırsak formuna göre 4 olası İBS alt tipinin 2 boyutlu görünümü	7
Şekil 3	İBS'nin yaşlara göre prevalansı	9

TABLULAR

- Tablo 1. Roma III fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar
- Tablo 2. İBS'nin baskın dışkılama düzenine göre alt türünün belirlenmesi
- Tablo 3. Bristol dışkı form skalası
- Tablo 4. Manning kriterleri
- Tablo 5. Kruis skorlama
- Tablo 6. Roma I kriterleri
- Tablo 7. Roma II kriterleri
- Tablo 8. İBS'de ayırıcı tanı
- Tablo 9. İBS'de baskın semptomlar için olası ilaçlar
- Tablo 10. İBS ve kontrol grubu yaş, BMI dağılımı
- Tablo 11. Erkek cinsiyet hormon düzeyleri
- Tablo 12. Spermiogram sonuçları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS); organik bir patoloji olmaksızın karın ağrısı ya da karında rahatsızlık hissinin dışkılama alışkanlığında değişikliklerle birlikte olması ile karakterize kronik bir rahatsızlıktır (1). Erişkin yaş grubunda prevalansı yaklaşık %5-25' tir. Kadınlarda daha sıktır. Batı ülkelerinde kadınların %20'sinde, erkeklerin %10'unda İBS ile uyumlu semptomlar bulunur. Gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastaların %36'sını İBS'li hastalar oluşturmaktadır. İBS'nin patofizyolojisinde değişik birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlar; anormal motilite, visseral hipersensivite, inflamasyon ve infeksiyon, nörotransmitter imbalansı ve psikososyal faktörlerdir (2). İBS'de klinik özellikler barsak alışkanlığında değişiklikler (diyare, konstipasyon, diyare-konstipasyon), karın ağrısı, karında gaz distansiyon, gaitada şekil değişikliği ve mukus artışı içerir. Diyare veya konstipasyon pre-dominant olabileceği gibi mikst tipte de olabilir (3-5). İBS tanısı semptoma dayalıdır. ROMA III veya Manning kriterleri tanıda en sık kullanılır (6). İBS'li hastalarda gastrointestinal semptomlardan tekrarlayan karın ağrısı, gaz-şişkinlik ile birlikte ishal, kabızlık, ishal-kabızlık atakları ön plandadır (7). Ancak extra-gastrointestinal semptomlara da sık rastlanılır. Bunlar bozulmuş sexual fonksiyon, dismenore, disparuni, ve artmış uriner sıklık ve urgency'dir (8). İBS kadın cinsiyette daha sık araştırılmıştır. Yakın zamanlı raporlara göre sağlıklı kadınlarda menstrüel siklusta rektal sensitivite değişmemektedir, fakat bu İBS hastalarında farklılık göstermektedir. Kadınlarda İBS semptomlarında artışın menstrüel siklus boyunca daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular cinsiyet hormonlarının İBS patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür. Ancak erkek İBS'li hastalarda semptomlar üzerine cinsiyet hormon düzeylerinin etkisini araştıran çalışmalar yaygın değildir. Özellikle genç erkeklerde cinsiyet hormon düzeylerinin İBS semptomları üzerine etkisini bildiren son çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir (2, 9). Bu bulgular ışığında, sağlıklı olgulara göre İBS hastalarında cinsiyet hormonlarının farklılık gösterdiği ve İBS'nin etiyolojisinde kadın cinsiyet hormonlarının da rol oynayabileceği düşünülmektedir. İBS'yi değerlendiren çoğu çalışma kadınlar üzerinde yapılmıştır. Bununla birlikte yakın zamanlı yapılan iki çalışmada genç ve orta yaşlı erkek İBS hastalarında erkek kontrol grubuna kıyasla lüteinleştirici hormon (LH), testosteron ve seks hormon bağlayan globulin (SHBG)

düzelelerinin sempromlara etkisini bildiren çelişkili sonuçlar saptanmıştır (2, 9). Bu bulgular, erkek cinsiyet hormonlarının İBS üzerine etkisinin olabileceğini gündeme getirmiştir. Bununla birlikte diyare baskın İBS ve konstipasyon baskın İBS arasında cinsiyet hormon düzeyleri yönünden önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Cinsiyet hormonlarındaki bu değişikliğin İBS'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (2).

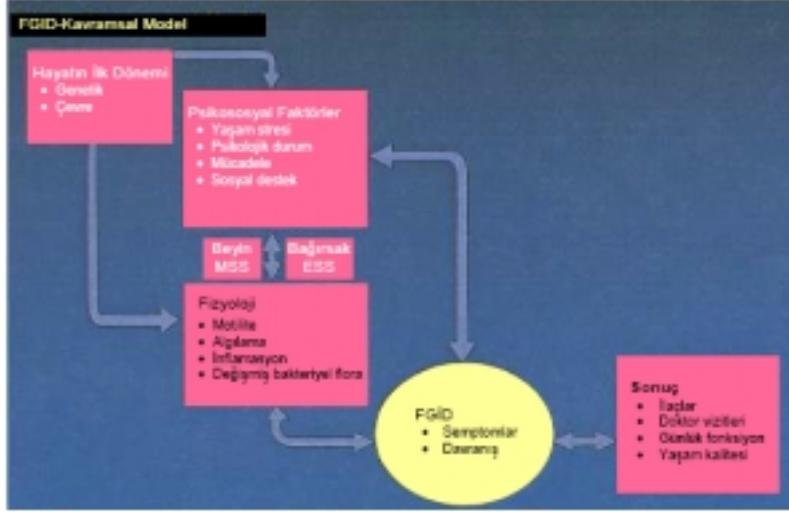
Çelişkili bu sonuçlar nedeniyle Roma III kriterlerine göre tanı konulan İBS'lu genç erkek hastalarda gonadotropin ve seks steroid hormon düzeylerini değerlendirmek ve fertilitte durumunu incelemek amacıyla sistematik, geniş kapsamlı bir çalışma planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İRRİTABL BARSAK SENDROMU

İrritabl barsak sendromu (İBS); organik bir patoloji olmaksızın karın ağrısı ya da karında rahatsızlık hissinin dışkılama alışkanlığında değişikliklerle birlikte olması ile karakterize kronik bir rahatsızlıktır (1). Gastrointestinal traktusta, özefagustan rektuma kadar çeşitli klinik tablolarla setreden fonksiyonel hastalıklar vardır. Bunlar herhangi bir anatomo-patolojik ve biyokimyasal değişim göstermemekle beraber hastaları kronik ve tekrarlayan bir şekilde rahatsız eden hastalıklardır. Psikolojik ve fizyolojik faktörler ile fonksiyonel Gİ semptomlar ve klinik sonuçlar arasında ilişki olabilir (Şekil 1). Yaşamın erken dönemlerinde, hastalığın oluşumu üzerine aile etkisi, cinsel suistimal, major kayıplar veya infeksiyonlara maruz kalma gibi çevresel faktörlere ek olarak, genetik de bireyin yaşam streslerine olan duyarlılığı veya psikolojik durumu ve mücadele etme anlamında psikolojik gelişimini, yine benzer şekilde bağırsak disfonksiyonu, yani anormal motilite, değişmiş mukozal immünite veya viseral aşırı duyarlılık gelişimine olan duyarlılığı etkileyebilir. Ayrıca, bu “beyin-bağırsak” değişkenleri, resiprokal olarak bunların ifade edilmesini etkileyebilir. Bu nedenle fonksiyonel bir Gİ hastalık, psikolojik faktörlerin ve beyin bağırsak aksı yoluyla değişmiş bağırsak fizyolojisinin etkileşiminin klinik ürünüdür (10, 11). Fonksiyonel GI hastalıklar, yetişkinler için 6 ana bölümde sınıflandırılmıştır: Özofageal (kategori A); gastroduedonal (kategori B); bağırsak (kategori C); fonksiyonel abdominal ağrı sendromu (FAPS) (kategori D); biliyer (kategori E); ve anorektal (kategori F). Her bir kategori bölgesi çeşitli bozuklukları içerir, her biri de göreceli olarak özel klinik özellikler barındırır. Böylece, fonksiyonel bağırsak hastalıkları (kategori C), İBS’yi (C1), fonksiyonel şişkinliği (C2), fonksiyonel kabızlığı (C3) ve fonksiyonel diyareyi (C4) içerir ki bunların anatomik olarak ince bağırsak, kolon ve rektuma ait olduğu düşünülmüştür. Semptomlar (örneğin, diyare, kabızlık, şişkinlik, ağrı) bu semptomlar arasında örtüşebilmesine rağmen, İBS (C1) daha spesifik olarak bağırsak alışkanlığındaki değişim ile ilişkili ağrı olarak tanımlanmıştır ve bu, gevşek dışkı ve ağrının olmaması ile karakterize olan fonksiyonel diyareden (C4) veya bağırsak alışkanlığında değişimin olmadığı fonksiyonel şişkinlikten (C2) farklıdır. Ayrıca her bir durumun

farklı diagnostik ve tedavi yaklaşımları vardır. Fonksiyonel Gİ semptomlarının Tablo 1’de gösterildiği gibi ayrılmasının önemi, güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir ve spesifik olarak tedavi edilebilir olmasını sağlamaktır (10).



Şekil 1: Bu şema, fonksiyonel Gİ hastalıklarının patogenezi ve klinik ifadesinin biyopsikososyal kavram-sallaştırılması, psikolojik ve fizyolojik faktörler ile fonksiyonel Gİ semptomları ve klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 1. Roma III Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

A. Fonksiyonel özofageal bozukluklar
A1. Fonksiyonel yanma (heartburn)
A2. Özofagus kaynaklı olduğu düşünülen fonksiyonel göğüs ağrısı
A3. Fonksiyonel disfaji
A4. Globus
B. Fonksiyonel gastroduodenal bozukluklar
B1. Fonksiyonel dispepsi
B1a. Postprandiyal sıkıntı (distres) sendromu
B1b. Epigastrik ağrı sendromu
B2. Geçirme bozuklukları
B2a. Aerofaji
B2b. Tanımlanmamış aşırı geçirme
B3. Bulantı ve kusma bozuklukları
B3a. Kronik idiyopatik bulantı
B3b. Fonksiyonel kusma
B3c. Sıklık kusma sendromu
B4. Yetişkinlerdeki ruminasyon sendromu
C. Fonksiyonel bağırsak bozuklukları
C1. İritabl bağırsak sendromu
C2. Fonksiyonel şişkinlik
C3. Fonksiyonel kabızlık
C4. Fonksiyonel diyare
C5. Tanımlanmamış fonksiyonel bağırsak bozukluğu
D. Fonksiyonel karın ağrısı bozukluğu
E. Fonksiyonel safra kesesi ve Oddi Sfinkteri (OS) bozuklukları
E1. Fonksiyonel safra kesesi bozukluğu
E2. Fonksiyonel biliyer OS bozukluğu
E3. Fonksiyonel pankreatik OS bozukluğu
F. Fonksiyonel anorektal bozukluklar
F1. Fonksiyonel fekal inkontinans
F2. Fonksiyonel anorektal ağrı
F2a. Kronik proktalji
F2a1. Levator ani sendromu
F2a2. Tanımlanmamış fonksiyonel anorektal ağrı
F2b. Proktalji fugaks
F3. Fonksiyonel defekasyon bozuklukları
F3a. Dissinerjik defekasyon
F3b. Yetersiz defekasyonal itiş (propülisyon)
G. Fonksiyonel bozukluklar: yeni doğanlar ve yeni yürümeye başlayanlar
G1. İnfant regürjitasyonu
G2. İnfant ruminasyon sendromu
G3. Sıklık kusma sendromu
G4. İnfant kolik
G5. Fonksiyonel diyare
G6. İnfant diskezi
G7. Fonksiyonel kabızlık
H. Fonksiyonel bozukluklar: çocuklar ve ergenler (adolesan)
H1. Kusma ve aerofaji
H1a. Adolesan ruminasyon sendromu
H1b. Sıklık kusma sendromu
H1c. Aerofaji
H2. Abdominal ağrı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar
H2a. Fonksiyonel dispepsi
H2b. İritabl Bağırsak sendromu
H2c. Abdominal migren
H2d. Çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrısı
H2d1. Çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrı sendromu
H3. Kabızlık ve inkontinans
H3a. Fonksiyonel kabızlık
H3b. Nonretantif fekal inkontinans

İBS, bu fonksiyonel bozuklukların en sık rastlanı ve hem tanıs ve hem tedavi yönüyle hekimleri en çok uğraştırandır (12). Yıllar içerisinde İBS'nin izah edilemeyen sindirim sistemi ile ilgili semptomları “müköz kolit, spastik kolit, sınırlı kolon ve iritabl kolon” deyimleri ile adlandırılmıştır (13). İBS; toplumda çok sık rastlanılan, hayatı tehdit etmeyen fakat yaşam kalitesini bozan, iş gücü kaybına yol açan, önemli bir fonksiyonel bağırsak bozukluğudur. Dünya genelinde İBS görülme sıklığı %4-35 arasında bildirilmektedir (1). İBS'nin patofizyolojisi multifaktoryeldir ve visseral hipersensivite, mikroinfalmasyon ve psikososyal faktörleri içerir (14).

2.1.1. Sınıflandırma

İBS' de hastalık baskın semptomun özelliğine göre dört alt grup vardır:

- Ağrı-baskın (dominant) İBS
- Diyare-baskın İBS
- Konstipasyon-baskın İBS
- İshal-konstipasyon değişken İBS

Hastaların “diyare” ve “konstipasyon” ile ilgili bildirimleri hekimleri yanlış yönlendirebilir. Defekasyon sık gerçekleşse de, dışkı katı olabilir (yalancı diyare) (15). Bunun aksine, defekasyonda zorlanma da yumuşak ya da sulu dışkı ile meydana gelebilir. Bazı hastalar, sonuçsuz dışkılama ihtiyacı ya da dışkının geçişinden sonra hastaları ıkınmaya sevk eden tamamlanmamış boşaltım hissi nedeniyle kendilerini konstipe hissetmektedir. Semptomların doğru tanımlanmasına olan gereksinim, zorlanma, şiddetli dışkılama ihtiyacı ve dışkı formu spektrumunda tamamlanmamış boşaltım bildirimleri ile desteklenmektedir (16, 17). Küme analizleri ya da semptomlarla belirlenen alt gruplarda, dışkı sıklığı hastaların çoğunda bağırsak düzeninden bağımsız olarak normal sınırlar içindedir. Bununla beraber dışkı formu (suludan serte) intestinal geçiş süresini yansıtır (15). Bu nedenle, herhangi bir antidiyareik ya da laksatif kullanılmaması kaydıyla Tablo 2’de verilen sistem önerilmektedir. Bristol Dışkı Formu skalası (Tablo 3) kullanılarak konstipasyon tip 1 ve 2 ve diyare tip 6 ve 7 olarak ayrılabilir (18).

Şekil 2’de olası belirli bir zaman noktasındaki 4 bağırsak örneği tanımlanmaktadır. Bu karakterde ne diyaresi, ne de konstipasyonu olan hastalarda alt gruplanmamış İBS vardır. Araştırmacılar diyareli İBS (İBS-D) ya da konstipasyonlu İBS (İBS-C) alt gruplarına uymayan hastaları ya mikst İBS (İBS-M) (19), ya da dönüşümlü İBS (İBS-A) olarak sınıflandırmışlar (20, 21), ya da bu terimleri eş anlamlı olarak kullanmışlardır (22). Bağırsak hareketlerinin $\geq 25\%$ ’inde hem diyare, hem de konstipasyonu olan bireylerde İBS-M terimini tercih edilir. Bu sınıflandırma, hastaları sunarken yararlı bir yol olduğu halde, bağırsak hareketleri zamanla değişebilmekte ve bu tür vakaları tanımlamada İBS-A terimini kullanılmaktadır (18).

Tablo 2. IBS'nin Baskın Dışkılama Düzenine Göre Alt Türünün Belirlenmesi

1. Konstipasyon gözlenen IBS (IBS-C) - bağırsak hareketlerinin ≥ 25 'i sert ya da topak topak dışkılamadan^a ve < 25 'i yumuşak (lapa gibi) ya da sulu dışkılamadan^b oluşmaktadır.^c
2. Diyareli IBS (IBS-D) - bağırsak hareketlerinin ≥ 25 'i yumuşak (lapa gibi) ya da sulu dışkılamadan^b ve < 25 'i sert ya da topak topak dışkılamadan oluşmaktadır.^c
3. Karma IBS (IBS-M) - bağırsak hareketlerinin ≥ 25 'i sert ya da topak topak dışkılamadan^a ve ≥ 25 'i de yumuşak (lapa gibi) ya da sulu dışkılamadan^b oluşmaktadır.^c
4. Alt türe ayrılmamış IBS - dışkının kıvamında, IBS-C, D ya da M kriterlerini karşılamak için yeterli düzeyde anormallik olmaması.^c

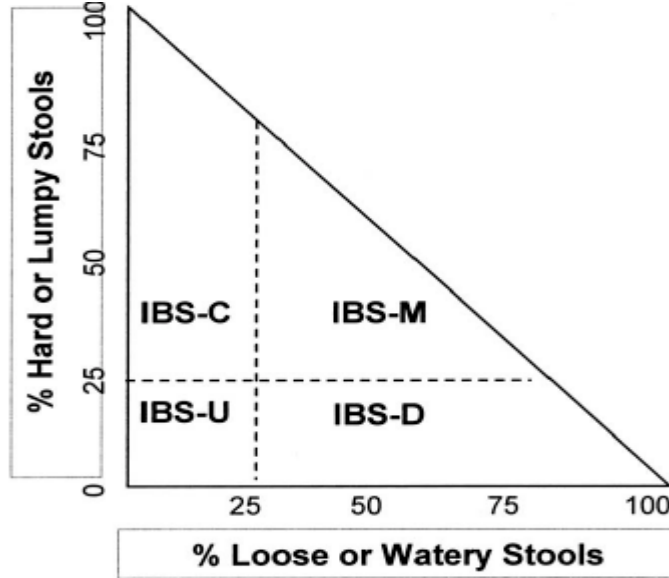
^a Bristol Dışkı Formu Skalası 1-2 (findık gibi ayrı ayrı sert topaklar (geçışı zor) ya da sosis şeklinde fakat topak topak).

^b Bristol Dışkı Formu Skalası 6-7 (kenarları tırtıklı yumuşak parçalar, yumuşak ya da sulu, hiç katı parça içermeyen, tamamen sıvı dışkı).

^c Antidiyare ajanları ya da laksatifler kullanılmaksızın.

Tablo 3. Bristol Dışkı Form Skalası

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



Şekil 2. Belirli bir zaman noktasındaki bağırsak formuna göre 4 olası IBS alt tipinin görünümü. IBS-C: IBS ve konstipasyon; IBS-D: IBS ve diyare; IBS-M: mikst IBS; IBS-U: alt gruptan olmayan IBS.

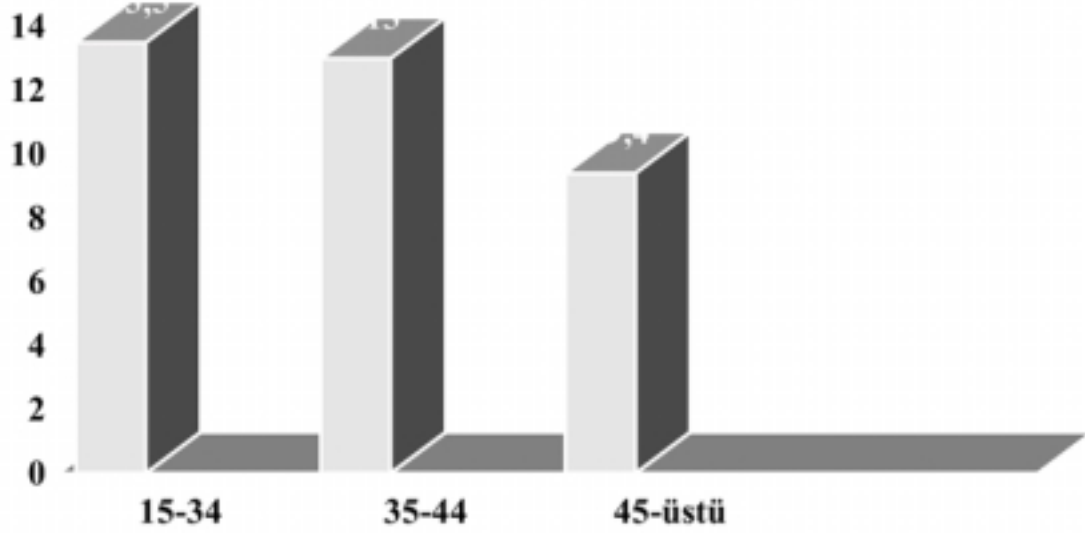
2.1.2. Epidemiyoloji

İBS semptom kriterleri (Manning veya Roma) kullanarak yapılan toplum taramalarında, prevalansı %3 ile 22 arasında bildirilmektedir (23, 24). Prevalansda bu kadar farklılık bulunması ırk, sosyoekonomik durum, İBS'nin tanımlanmasına ve kullanılan yöntemle bağlanabilir. *Boyce ve arkadaşları*, Avustralya'da 4500 kişiyi kapsayan tarada İBS prevalansını Manning kriterlerine göre %13.6, Roma I'e göre %4.4, Roma II'ye göre ise %6.9 olarak bildirmişler ve Roma kriterlerini Manning kriterlerine oranla daha kısıtlayıcı bulunmuşlardır (25). İsrail'de *Sperber ve arkadaşları*'nin yaptığı çalışmada, Roma II ve Roma III kriterleri birlikte kullanılmış ve prevalans oranları sırasıyla %2.9 ve %11.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Roma II kriterlerinin daha kısıtlayıcı olduğu fikrini desteklemektedir (26).

İBS'nin prevalansı yaşla değişmektedir. 15-44 yaş arasında prevalans yaklaşık %14'dür. 45 yaş üzerinde %9'a düşmektedir (Şekil 3). Bütün yaş gruplarında görülebilir (27, 28). İBS genç nüfusun hastalığı olup yeni olguların büyük çoğunluğu 45 yaşın altındadır. Fakat bazı yayınlar yaşlıların da İBS semptomlarına tutulduğunu, %92'sinin orta yaş grubu olduğunu bildirmektedir (29). İBS için tipik semptomlar genellikle 16-25 yaşlarında başlamaktadır (1). Erişkin yaş grubunda prevalansı yaklaşık %5-25'tir. Kadınlarda daha sıktır. Batı ülkelerinde kadınların %20'sinde, erkeklerin %10'unda İBS ile uyumlu semptomlar bulunur. Gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastaların %36'sını İBS'li hastalar oluşturmaktadır (2). İBS-D tip erkeklerde daha yaygın (%48) iken, İBS-C veya İBS-A kadınlarda daha yaygındır (26). Türkiye'de ROMA II kriterlerine göre yapılan popülasyon çalışmalarında İBS sıklığı Elazığ'da %6.3 (kadınlarda %7.4, erkeklerde %5), İzmir bölgesinde %12.4 olarak saptanmıştır (1). Yurdumuzda yapılan diğer bir çalışmada ise Sivas bölgesinde %19.1 olarak bulunmuştur (31).

Ege Üniversitesi'nin çok merkezli yaptığı çalışmada toplam 20 ilden 3214 kişi üzerinde Roma II kriterleri uygulanmış ve fonksiyonel bağırsak hastalıkları oranı %22.4, İBS ise %2.7 olarak bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre yurdumuzda coğrafi bölgeler arasında anlamlı fark bulunmadığı, yurt dışı yayınların aksine sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ve ileri eğitim grubunda fonksiyonel bağırsak hastalıklarının daha az bulunduğu, İBS prevalansının beklenenin altında olmasının

muhtemelen Roma II kriterlerinin yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir (32).



Şekil 3. İBS'nin Yaşlara Göre Prevalansı

2.1.3. Klinik Özellikler

Toplumdaki yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyetinin yüksek oluşu, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi iş gücü kayıplarına yol açması nedeniyle İBS tanısının kesinleştirilmesi büyük öneme sahiptir. Ancak hastalığa özgü diyagnostik bir test bulunmadığından, karışabilen diğer hastalıklar dışlandıktan sonra, tanı; semptomlara dayanılarak konulmaktadır (32). Ancak semptomların hepsinin aynı hastada görülmesi mümkün değildir. Farklı hastada farklı semptomlar görülebilir. Başlıca semptomlar ve özellikleri şöyle sıralanabilir (33);

- **Dışkılama Bozuklukları**, bazen ishal, bazen kabızlık, bazen ikisi birden görülebilir. Zaman içinde değişiklikler olabilir. Taneli, küçük parçalar halinde katı dışkılama hastalarda sık rastlanılan bir bulgudur.
- **Karında şişkinlik**, gerginlik, gaz, tokluk hissi, karında guruldama ve yellenme
- Tam lokalize edilemeyen, **dışkılama ile geçen ya da hafifleyen karın ağrısı**

- Dışkılama ile **rektumun tam boşalamaması hissi**

Karın ağrısı yoğunluk ve yerleşim olarak oldukça değişkendir. Ağrı hastaların %25'inde hipogastriuma, %20'sinde sağa, %20'sinde sola, %10'unda ise epigastriuma yerleşir. Ağrı sıklıkla dönemler halinde ve kramp şeklinde olup, zeminde süreklilik gösteren ağrı üzerine de eklenebilir. Ağrı dikkati çekmeyecek kadar az olabildiği gibi günlük aktiviteyi bölecek düzeyde de olabilir. İBS' de malnütrisyona neden olacak yetersiz kalori alımı oldukça nadirdir. Karın ağrısı hemen daima gün içinde olduğu için uykusuzluk olağan değildir. Ağrı sıklıkla yemekle veya duygusal stresle alevlenirken gaz veya gaita çıkarmakla hafifler (29). Kadınlarda pelvik ağrı, menstrüasyon boyunca İBS semptomlarının kötüleşmesi ve disparoni ya da diğer jinekolojik semptomlar tanıyı maskeleyebilir (34, 35). Semptomların yanlış değerlendirmesi, hastaneye yatış ve cerrahi girişime, özellikle kolesistektomi, appendektomi ve histerektomiye yol açabilir (36). Pelvik ya da abdominal ağrısı olan hastalarda bağırsak disfonksiyonunun tanınması ve değerlendirilmesi gereksiz cerrahi girişimleri azaltabilir (18).

Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda somatik yakınmalar ve uyku düzensizlikleri daha fazladır. İBS olan kadınlarda, İBS olmayanlara göre dismenore ve premenstürel sendrom daha yaygındır (37).

Değişen barsak alışkanlıkları, İBS'nin en belirgin klinik bulgusudur. Normal bağırsak alışkanlığının sınırları oldukça geniş olup, bir çalışmada normal insanların %99'unun defekasyon sayısının günde 3 kez ile haftada 3 kez arasında olduğu saptanmıştır (32, 38). En önemli özellik kabızlık olup diyare ile yer değiştirebilir, fakat genelde bu semptomlardan biri baskındır. Başka bir grup hastada ise diyare baskın semptomdur. İBS'de nokturnal diyare gelişmez. Diyare duygusal stres ve yemekle artabilir. Gaitadan sonra büyük miktarda mukus gelebilir ve bu nedenle İBS' yi tanımlamak için 'mucous colitis' terimi kullanılmıştır. Ancak inflamasyon olmadığı için yanlış bir tanımlamadır (29).

İBS'de gaza bağlı semptomlar yaygındır. Bir araştırmada İBS hastalarının yaklaşık %60'ında mevcuttur. Bir çalışmada şişkinliğin kadınlarda (%19.2) erkeklere (%10.5) nazaran daha yaygın olduğu saptansa da başka bir çalışmada kadınlarda daha az sıklıkta olduğu gözlenmiştir. Abdominal distansiyon ve şişkinlik İBS hastası olan kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve menstrüasyon dönemlerinde artış

gösterdiği bildirilmiştir. Hastalarda gaza bağlı oluşan diğer şikayetler; ağrı, ağız kokusu, iştahsızlık, erken doyma, bulantı, karında guruldama ve bağırsak düzensizliğidir (39).

İBS hastaları, özellikle de ek olarak başka bir fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olanlar, nonfonksiyonel gastrointestinal hastalıktan ziyade ekstraintestinal komorbiditelerden daha fazla yakınırırlar (40). Ekstraintestinal komorbiditeler ağrı sendromları, ürogenital sendromlar, bronkopulmoner sendromlar, kardiyak sendromlar ve diğer sendromlar olarak sınıflandırılır. Ağrı sendromları; serebral ağrı (baş ağrısı, migren), kas iskelet ağrıları (fibromiyalji, temporomandibular eklem rahatsızlıkları, sırt ağrısı), ürogenital ağrı (kronik pelvik ağrı) sendromlarını içerir. Ürogenital sendromlar; disüri, detrusor disfonksiyonu, intestinal sistit, üriner taşlar, seksüel disfonksiyon, premenstürel sendrom ve dismenoreyi içerir. Bronkopulmoner sendromlar; bronşiyal astım, bronşiyal hiperaktivitedir. Kardiyak sendromların belirtisi ise çarpıntıdır. Diğer sendromlarsa; uyku bozuklukları, kronik yorgunluk sendromudur (33, 40). Bu şikayetlerden en sık karşılaşılanları fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve kronik pelvik ağrıdır. Halen altta yatan mekanizmalar aydınlatılamamıştır (40).

Seksüel fonksiyon yetersizliği, dismenore, dispareunia, sık idrara çıkma, urgency, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı ve bel ağrısı eşlik edebilir (33). Bu hastalar hipertansiyon, reaktif hava yolu hastalıkları, fibromyalgia gibi romatolojik hastalıklara da yatkındırlar. Piche ve arkadaşları'nın çalışmasında; İBS'li hastaların %62.7' sinde yorgunluk olduğu ve bunun yaş, cinsiyet, yağ kitlesi ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak dolaşımdaki leptin seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

İBS tanısı mevcut semptomlara ve tüm değerlendirmeler sonucunda herhangi bir organik anormallik saptanmamasına dayanır (41). Yani, İBS tanısı için gastrointestinal kanama, kilo kaybı, ateş, anemi veya abdominal kitle gibi alarm semptomlarının olmaması gereklidir. İBS hastalığına, gastroözefageal reflü, genito-üriner semptomlar, fibromiyalji, baş ağrısı, sırt ağrısı ve psikolojik semptomlar eşlik edebilir. Bu yakınmalar İBS'yi maskeleyebilir (42).

2.1.4. Etyopatogenez

İBS’de patofizyoloji tam anlaşılmış değildir. Genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (43). Etiyolojik faktör bilinmediği için hastalığın oluşum mekanizması da açıklığa kavuşmamıştır. Son yıllardaki bilimsel gelişmeler İBS oluşumunda rolü olabilecek birçok faktörü gündeme getirmiştir (1).

1. Anormal intestinal motor aktivite
2. Visseral duyu algılama bozukluğu
3. Santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu
4. Psikolojik bozukluk
5. Stres
6. Luminal faktörlerin rolü

Gastrointestinal Motilite Bozuklukları: İBS’nin gastrointestinal semptomları nedeniyle araştırmalarda geleneksel olarak kolonik motilite üzerine odaklanılmıştır (43). Sağlıklı bireylerde güçlü emosyonel veya çevresel stresler, gastrointestinal kanalda motilite artışına yol açabilmektedir (32). Ne yazık ki, kolon motilitesini araştıran çalışmalarda İBS tanısını koyduracak manometrik model belirlenememiştir (43). *Latimer ve arkadaşları* İBS hastalarında kolondaki bazal kas kasılmasının artmış olduğunu tespit etmişlerdir (44). *Jepsen ve arkadaşları* İBS hastaları ile normal kontrol grubu arasında oral beslenmeye (gastrokolonik reflex) kolon motor aktivitesinin cevabını karşılaştıracak şekilde tasarlanmış çalışmada, İBS hasta grubunda rektosigmoid motor aktivitesinin normal kontrol grubuna oranla uzamış olduğu saptanmışlardır (45). İBS hastalarında stres ve öfke kolonik motiliteyi artırabilir, fakat bu bulgular normal olgularda da olabilir. İBS’de motiliteyi araştıran bu ve diğer çalışmaları yetersiz sonuçlar engellenmektedir. Kolon motor aktivitesindeki hiçbir predominant patern İBS için bir belirteç oluşturamamaktadır (43).

Kolonda olduğu gibi, İBS’de incebarsak motilitesinin sonuçlarıda yetersizdir. İnce barsak transit zamanı diyare predominant İBS hastalarında konstipasyon

predominant İBS hastalarına göre daha kısa olduğu gösterilmiştir (46). Manometrik inceleme ile açlık amplitüdünde azalma, kasılmaların sıklığında artma ve motor komplekslerinin göçünün devir uzunluğunda artış saptanmıştır (47). Ancak bu değişiklikler İBS semptomları olmayan hastalarda da kaydedilmiştir. Gerçekte, İBS hastalarının çoğunda belirli bir ince barsak veya kolon motilite anormallikleri yoktur (48).

Viseral Aşırı Duyarlılık: Gİ sistemdeki duyarlılık barsak duvarındaki çeşitli kemoreseptör ve mekanoreseptörlerin stimülasyonu ile sonuçlanır. Bu resptörler afferent nöral yollar yardımıyla spinal kordun dorsal boynuzuna ve sonuçta da beyne sinyal taşırlar. Barsaktan beyne ve beyinden enterik sinir sistemine olan bu iki yönlü iletişim sempatik ve parasempatik yollarla gerçekleşir (49). Viseral aşırı duyarlılık, birçok fonksiyonel Gİ hastalıkla (örneğin, özofagus kaynaklı olduğu düşünülen fonksiyonel göğüs ağrısı [A2], epigastrik ağrı sendromu [B1b], İBS [C1] ve FAPS [D]) birlikte olan Gİ motilitenin ağrı ile olan zayıf ilişkisini açıklamaya yardım eder (50, 51). Bu hastalarda, bağırsağın balon ile distansiyonuna karşı düşük ağrı eşikleri vardır (viseral hiperaljezi) veya hatta normal intestinal fonksiyona bile artmış duyarlılıkları vardır ve artmış bir viseral somatik ağrı alanı olabilir. Viseral aşırı duyarlılık, fonksiyonel Gİ hastalıkları olan hastalarda amplifiye olmuş olabilir, ki bu süreç duyarlılaştırma (sensitazyon) veya uyarı hiperaljezi olarak adlandırılır. Kolonda tekrarlayıcı şekilde balon şişirilmesi, FGID olan hastalarda, kontrol vakalarından daha uzun süreli ve daha büyük derecede ortaya çıkan ağrı yoğunluğunda ilerleyici bir artışa yol açar (52). Aşırı duyarlılık ve duyarlılaştırma, bağırsak mukozası ve myenterik pleksustaki değişmiş reseptör duyarlılığı yoluyla ortaya çıkabilir, mukozal inflamasyon ile (53), enterik sinirlerin yakınına mast hücrelerinin degranülasyonu ile (54) veya artmış serotonin aktivitesiyle (55, 56) mümkün olabilir ve muhtemelen de bakteriyel çevrenin değişimi veya enfeksiyon ile artar (57, 58). Merkezi duyarlılaştırma (59) ve belki de kronik veya tekrarlayıcı viseral uyarı yoluyla spinal kordun arka kök nöronlarının büyümesi yoluyla artmış uyarılabilirlik de olabilir, böylece MSS'ye olan işi artırır. Son olarak, viseral afferent iletimin değişmiş merkezi down regülasyonu, böylece de ağrının azalması olabilir (60, 61).

İBS’de viseral hiperaljezi kolona spesifik değildir fakat barsağın değişik bölgelerini gösterebilir (62). Viseral hiperaljezi İBS için spesifik bir tanısal belirteç olmayabilir. Barsak semptomları olmayan özefageal göğüs ağrısı, normal koroner arterli angina pectoris ve fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromuları olan hastalarda da oluşabilir (63). Viseral hiperaljeziye cevap olarak oluşan muhtemel mediatörler serotonin, kalsitonin gen related peptid, substance P, bradikinin, taşikininler ve nörotropinlerdir (64).

Mukozal İnflamasyon: Yaklaşık 15 yıldır araştırmacılar, enterik mukoza veya nöral pleksuslardaki artmış inflamasyonun, semptom gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (65), ancak sadece birkaç yıl önce İBS’li hastaların yaklaşık yarısında artmış aktive mukozal inflamatuvar hücre bulunduğu tespit edilmiştir (66). Bu bilgi, İBS veya dispepsili olan hastaların yaklaşık 1/3’ünün, şikayetlerinin bir akut enterik infeksiyondan sonra başladığını tarif etmesi ve ayrıca akut enterik infeksiyonla müracaat eden hastaların %25 kadarının İBS-benzeri veya dispeptik semptomlar geliştirmeye devam edeceği ile ilgili diğer klinik gözlemler ile ilişkili görünmektedir (67-69); bu bireylerin mukozasında tipik olarak inflamatuvar hücrelerde ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunda artma mevcuttur (58, 70). Mukozal inflamasyonun, en azından kısmen, daha önceden dikkat çekildiği gibi viseral aşırı duyarlılığın ve duyarlılaşmanın bir belirteci olması olasıdır.

Postinfeksiyon: İnfeksiyöz enteritisi takiben oluşan İBS, bazı hastalarda irritabl barsak semptomlarının başlangıcından önce akut diyareye bağlı hastalık hikayesi nedeniyle klinik olarak şüphelenmektedir. Bu hastalığı tarif edecek terim postdizenterik barsak bozukluğudur (71). Başka bir alternatif teoriye göre bu hasta grubu barsaktaki başlangıç inflamatuvar uyarıyı baskılamada yetersizlik mevcuttur. Bu durum serotonin salgılayan enterokromaffin hücreler, T lenfositler, makrofajlar ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile sonuçlanır (72). Patojenler Escherichia coli O157:H7 ve Campylobacter jejuni’yi içermektedir. Baskın semptom diyaredir. Bağımsız risk faktörleri ise genç yaş ve kadın cinsiyeti içermektedir (73). Akut infeksiyonu takiben persistan veya yeni barsak semptomlarının nedeni belirsizdir. Fakat bir kaç teori öne sürülmüştür. Diğer bir muhtemel açıklaması ise ciddi

gastroenterit ile persistan semptomların birlikteliği gösterilmiştir (74). Hastalığın ciddiyeti organizmanın mukozaya invazyon derecesini gösterbilir (75). Ciddi infeksiyonda mukozal sınırların etkilenmesi irritabiliteye ve sonuçta da viseral hipersensiviteye yol açabilir (76).

Bakteriyel Flora: Fekal mikrofloranın kompleks ekolojisi, kompozisyonundaki değişikliklerin İBS ile birlikte olabileceği spekülasyonlarına yol açmıştır. Yeni ortaya çıkan verilere göre İBS hastalarındaki fekal mikroflora sağlıklı kontrol grubundan farklılık gösterir (77). Araştırmacılar İBS hastalarında, anaerob Bacteroides organizmalarının ve E coli'nin arttığını saptamışlardır (78).

Psikososyal Faktörler: Üçüncü basamak sağlık merkezlerine başvuran İBS hastalarının çoğunda artmış anksiyete, depresyon, fobiler ve somatizasyon bozukluğu mevcuttur. Bu hastalarda major psikiyatrik tanı kriterlerine nadiren rastlanılır. Ancak, medikal tedavi almayan İBS semptomları olan çoğu hasta psikolojik olarak sağlıklı kontrol grubundan farklı değildir (79). Bu gözlemlerin anlamı psikiyatrik bozuklukların İBS'nin semptomlarını etkileyebileceğini fakat semptomların sebebi olmadığını göstermektedir.

İBS hastalarında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında fiziksel veya seksüel kötü muamele öyküsü ve/veya çocuklukta olan hastalığın öğrenilmiş paterni sıklığı (80). İBS ve kötü muamele arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada İBS'li hastalarda hastalığı olmayanlara göre nevrozizm belirtileri daha baskındır (81). Nevrozizm çocuklukta ve yetişkinlikte kötü muamele ile birlikte bulunur. Yaşamın erken dönemlerinde böyle bir deneyim hipervijilans ile santral sinir sistemini etkiler (82). Bir birleştirilmiş hipotez de, İBS'de stres ve psikonevrozizmin rolünün kortikotropin salgılayıcı faktör (CRF), paraventriküler nukleustan salgılanan bir peptide bağlı olduğunu öne sürmektedir (83). Güncel verilere göre CRF ve CRF reseptör sinyal sisteminin aşırı aktivasyonu anksiyete bozukluklarına ve depresyona katkıda bulunur. CRF'nin intravenöz uygulanımı İBS hastalarında normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda artmış abdominal ağrı ve kolonik motilite bozukluğuna neden olur. Ayrıca, bu cevap, CRF reseptör antagonisti verildiğinde ortadan kaybolur ve hipotalamik pitüiter adrenal aksa etkisi yoktur (84).

Psikososyal faktörlerin rolü olduğunu gösteren bulgular: 1) Psikolojik stress GI semptomları alevlendirir, 2) Psikolojik ve psikiyatrik komorbidite İBS'li hastalar arasında sıktır (%40-90), 3) Psikososyal faktörler klinik gidişi etkiler. Bunlar; (a) emosyonel, seksuel veya fiziksel 'abuse' öyküsü, (b) stresli yaşam, (c) anksiyete bozukluklarıdır (85). Stresli bir yaşam tarzı bazen semptomların kötüleşmesi ile korelasyon gösterebilmesine karşın, psikososyal faktörlerle İBS arasındaki bağlantı açık değildir (18).

Genetik Faktörler: İkizlerde yapılan çalışmalar ve ailesel çalışmalar İBS'nin genetik eğilimi olduğunu öne sürmektedir, fakat bu konu halen tartışmalıdır (42,85). İBS'de alışkanlıklar ve genetik arasındaki bağlantı halen araştırılmaktadır. Bir çalışmada İBS rastlanılma oranları monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere kıyasla iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (86). İBS hastalığı olan anne ya da babanın olması İBS için etkilenmiş ikiz kardeşten daha büyük bağımsız prediktördür. Serotonin geri alımı (SERT) patolojileri İBS'nin patofizyolojisinde rol oynayabilir. SERT aktivitesindeki genetik değişikliklerin İBS'nin patofizyolojisinde önemli bir faktör olduğu hipotezi öne sürülmüştür (87).

Santral Sinir Sistemi Yönetimi: SSS, periferik intestinal motor ve duyuşal aktivitelerini düzenler. Psikososyal faktörler İBS'de önemli gibi görünse de, bu faktörlerin direkt olarak gastrointestinal fonksiyonları nasıl değiştirdiği halen belirsizdir (88, 89). Gastrointestinal disfonksiyonun santral seyri de düzenleyebilir. Örneğin, İBS'nin çocuklukta ve erişkinlikte kötü muamele ile birlikteliği bunun güzel bir kanıtıdır, fakat bunun etiyolojik önemi halen belirsizdir (90). Anksiyete ve depresyon da İBS'de yaygındır (88, 89). Bazıları İBS'nin somatizasyon hastalığı olduğunu öne sürmektedir, fakat organik patofizyoloji için net kanıtlar bunu belirsiz kılmaktadır (89, 90).

Güncel teoriye göre, normal gastrointestinal fonksiyon intestinal motor, duyuş, otonomik ve SSS aktiviteleri ile oluşur. Gastrointestinal semptomlar bu sistemlerin disregülasyonu sonucu oluşur. Beyin ile barsaklar arasında duyuşal ve motor fonksiyonu düzenleyen bir aks vardır. Beyinden barsağa gelen sinyaller, organizmanın durumuna göre (uyku, uyanıklık, stress vs.) digestif fonksiyonu düzenler. Tersine barsaktan beyine gelen sinyaller refleks regülasyonda primer

olarak rol oynamaktadır. Rektal distansiyon oluştuğunda normal bireylerde limbik sistemin bir parçası olan 'anterior cingulate cortex' aktive olarak duyuşal his girişinin azalmasını sağlar. İBS'li hastalarda bu aktivasyon olmaz (91).

Son zamanlarda İBS'nun oluşmasında enterik sinir sistemi (ESS) de sorumlu tutulmaktadır. ESS barsağın motilitesini ve sekretuar fonksiyonlarını kontrol eder. Semi-otonom sistem olup, bağımsız olarak fonksiyon görebilir. ESS'de defektler İBS semptomlarına yol açabilir. ESS birçok nörotransmitter içerir. Bunlar içinde serotonin giderek önem kazanmıştır. Serotonin gastrointestinal motiliteyi, sekresyonları ve visseral ağrıyı kontrol eder. Reseptörlerin % 95'i barsakta bulunur (92).

2.1.5 Tanı

İBS şiddeti ve tipi zaman içinde değışen, tipik olarak stres ile ilişkili alevlenmeler gösteren kronik semptomlar ile tanımlanır. Gastroenteroloji pratiğinde ve birinci basamakta sık rastlanılmaktadır. Bu nedenle İBS'nun kesin tanısı çok önemlidir. Ancak tanısız biyokimyasal, fizyolojik veya yapısal bozukluk içermediğinden sıklıkla tanısı güç olabilmektedir. En güvenilir tanısız bulguları semptomlarıdır. Ancak semptomlar tek başına yeterince spesifik değildir (27).

Tanıda izlenecek yollar:

1. Semptoma dayalı tanısız kriterlerin uygulanması.
2. Benzer klinik tabloya sahip diğere hastalıkların değıerlendirilmesi ve alarm bulgularının değıerlendirilmesi.
3. Konservatif tanısız yaklaşım.
4. Tekrar değıerlendirmede semptoma yönelik spesifik tanısız testlerin uygulanması.

İBS hastalığı semptomlar zemininde tanınır. Tanıda karmaşık yöntemler gerekmediğinden kolaylıkla tanı koyulup tedavisi yapılabilir. İlk kez 1978'de Manning tarafından ortaya koyulan tanı kriterleri uzun yıllar kullanıldıktan sonra Roma I ve Roma II kriterleri belirlenmiştir. Tüm bu kriterlerde amaç fonksiyonel bir hastalığı organik bulgulardan daha güvenle ayırt edebilmektir (93). Bu kriterlerin sınır taşı 1978'de Manning kriterlerinin gelişimidir (94) (Tablo 4). Manning kriterlerinin İBS tanısı için uygun olduğu değışik araştırmalarda sınanmıştır. Manning

kriterlerinin düzeltilmesi 1990'da tamamlanarak Roma I kriterleri yayınlanmıştır (95). Roma I kriterleri 1999'da revize edilerek Roma II kriterleri oluşturulmuştur (96). Bu kriterler daha çok araştırma protokollerinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Poliklinik bazında tek başına (alarm bulguları olmaksızın) tanıdaki değerleri sınırlıdır.

Tablo 4. Manning Kriterleri

Manning kriterleri üzerinde en çok çalışılan kriterlerdir. Manning ve arkadaşları İBS'nu organik hastalıktan ayırt eden dört semptom bildirmişlerdir. İlk 4 semptom dikkate alındığında olgu 2'den daha az semptom bildiriyorsa (+) prediktif değeri %12.2, daha fazla semptomda ise % 74, altı semptom içinde 2 veya daha fazla semptomu varsa %63 olarak bildirilmiştir (97). Ancak Manning kriterlerinin kadın ve erkeklerde uygulanabilirliği farklıdır. Ayrıca yapılan bir çalışmada klinisyenlerin İBS ile organik hastalık tanısı ayırımında birtakım güçlükleri olmuştur (98). *Talley ve arkadaşları* Manning kriterlerinin gençlere ve kadınlarda yüksek prediktif değeri olduğunu bildirmişlerdir (99).

Kruis skorlama sisteminde fonksiyonel semptomlar (+) değer, alarm semptomları (-) değerler verilerek puanlama yapılmaktadır. Bu puanlama sistemine göre 44 ve üzerindeki değerlerle İBS tanısı konulur. Sensitivitesi %64, spesifitesi %99 olarak bildirilmiştir (100) (Tablo 5).

Tablo 5. Kruis Skorlama

Fonksiyonel semptomlar (+)
• Abdominal ağrı nedeni ile mi başvurduunuz?
-Gaz?
-Barsak alışkanlığında değişme?
• Yakınmalarınız iki yıldan daha uzun süreli mi?
• Abdominal ağrının karakteri?
• Konstipasyon ve diyare arasında değişim?
Alarm semptomları (-)
• İBS'den farklı bir tanıyı düşünderecek öykü ve fizik muayene bulguları
• ESH>20 mm/saat
• Lökositöz (10000/cm ³)
• Hemoglobin: kadın<12 g/dl, erkek<14 g/dl
• Öyküde gaitada kan

Roma I kriterleri 'uzmanlar konseyi' tarafından İBS standardizasyonu için geliştirilmiştir. Manning kriterlerinin 3 elementi Roma I kriterlerinin ilk bölümünü oluşturmuştur (Tablo 6). Buna rağmen bu kriterlerin yayınlanmış çalışmalarda değeri kısıtlıdır.

Roma kriterlerine göre, İBS tanısı için abdominal ağrı, şişkinlik tanı için gereklidir. Ağrı veya rahatsızlık barsak alışkanlığında değişiklik bildiren 3 kriterden en az 2'si ile birlikte olmalıdır. Bu nedenle tek başına ağrı veya 3 kriterden sadece birinin olması ile veya barsak alışkanlığında değişme, ağrı olmaksızın İBS tanısı için yeterli değildir. Benzer semptomlar farklı fonksiyonel barsak hastalıklarında (fonksiyonel konstipasyon, fonksiyonel diyare, fonksiyonel abdominal ağrı) olabilir. Roma kriterlerinde aynı zamanda tanı için, bulguların belirli sürede bulunması gereklidir. Semptomlar mutlaka birbirini izleyen 12 ay içinde en azından 12 hafta süre ile olmalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar için, 3 aylık sürede 3 hafta bulunması gereklidir.

Tablo 6. Roma I Kriterleri

>3 ay, sürekli, veya tekrarlayan semptomlar
Abdominal ağrı veya rahatsızlık
Defekasyonla rahatlayan, ve/veya
Gaita sıklığında değişiklikte ilişkili, ve/veya
Gaita kavamında değişiklikte ilişkili ve
Bozulmuş defekasyon (iki veya daha fazlası)
Anormal gaita sıklığı (>3 kez/gün veya <3 kez/haftada)
Anormal gaita şekli (sert veya sulu/gevşek gaita)
Anormal gaita pasajı (kanma, 'urgency' veya tam boşalamama hissi)
Mukus pasajı
Genellikle birlikte
Şişkinlik veya abdominal distansiyon hissi

Roma I ile Roma II arasındaki farklar;

1. Barsak alışkanlığını gösteren spesifik semptomlar İBS tanısından çok, destekleyici bulgular olarak basite indirgenmiştir.
2. Üç kriterden 2'si tanı için gerekli görülmüştür.
3. Semptomların daha uzun zaman aralığında olması zorunlu koşulmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Roma II Kriterleri

Son bir yıl içerisinde en az 12 hafta süreyle, aralıklı veya sürekli semptomlar
Abdominal distansiyon veya ağrı
Defekasyonla rahatlatma, ve/veya
Gaita sıklığında değişiklikte ilişkili olması, ve/veya
Dışkı şeklinde değişikliğe neden olması
İBS tanısını destekleyen bulgular
Anormal gaita sıklığı (haftada 3'ten az , günde 3'ten fazla)
Anormal gaita şekli (sert/topaklar halinde veya sulu/püre)
Anormal gaita pasajı (kanma, 'urgency' veya tam boşalmama hissi)
Mukus pasajı
Gaz veya abdominal distansiyon hissi

Manning ve Roma kriterleri geniş kabul görmesine rağmen, Kruis skor sistemi yaygın kullanılmamaktadır. Bunun nedeni alarm bulgularının puanlamaya dahil edilmesi olabilir. Örneğin gaitada kan İBS'li olguların %31'de görülebilmektedir ve

bu tek başına hemoroidal kanamaya bağlı olabilir. Kruis skor sisteminin sensitivitesi %64, spesifisitesi %99 olarak bildirilmiştir (100).

Roma I kriterlerini araştıran çok fazla makale yoktur. Bunlardan sensitivite ve spesifiteyi araştıran tek bir çalışma vardır (101). Alarm semptomları olmayan 98 olgu retrospektif ve prospektif olarak değerlendirilmiş. Roma I kriterlerinin sensitivitesi %65, spesifisitesi %100 olarak bildirilmiştir.

Roma II kriterlerini şimdiye dek araştıran çok az çalışma vardır. En son populasyona dayalı çalışmada; prevalans oranları Manning kriterleri ile %13.6, Roma I kriterleri ile %4.4 ve Roma II ile %6.9 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmaya göre Roma II kriterleri Manning kriterlerine oranla daha kısıtlayıcı olduğu ileri sürülmüştür.

Roma I ve II kriterleri özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte çoğu klinisyen bu kriterlerin klinik pratikte sınırlayıcı olduğuna inanmaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Topluluğu İBS'yi değişken barsak alışkanlığı ile birlikte abdominal rahatsızlık hissi olarak tanımlamıştır. Roma III çalışma grubu 2004 yılında toplanıp güncellenmiş kriterler Nisan 2006'da yayınlanmıştır (102).

Roma III kriterleri (103, 104):

• Tanıdan en az 6 ay önce başlamış olmak şartıyla son 3 ay içinde her ay en az 3 gün var olan rekurrent abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2 veya daha fazlasının varlığı:

1. Defekasyonla düzelme
2. Dışkılama sıklığında değişiklik ile birlikte başlaması
3. Feçesinin şeklinde değişiklik ile birlikte başlaması

• Destekleyici semptomlar (tanı için şart değildir)

1. Dışkılama sıklığında anormallik
2. Feçes şeklinde anormallik
3. Anormal feçes pasajı (zorlanma, urgency veya tam boşalamama hissi)
4. Rektumdan mukus çıkışı
5. Şişkinlik hissi

Roma III kriterlerinde Roma II'den farklılıklar şunlardır (105):

- Semptomların başlangıcı ile ilgili zaman aralığı değişikliği: 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. Son 3 ay içinde, her ay en az 3 gün semptomlar mevcut olmalıdır (fizyopatolojik çalışmalar için tavsiye edilen gün sayısı haftada 2 gündür).
- Roma II, İBS'yi alt gruplara ayırırken; dışkılama sıklığı, dışkının şekli ve defekasyonla ilgili semptomları esas almaktadır ki bu ayırım biraz karmaşıktır.
- Roma III ise alt gruplara ayırım yaparken sadece dışkının kıvamını esas almaktadır. Alt grup ayırımı; farklı patofizyolojik mekanizmalar ve farklı tedavi seçenekleri söz konusu olduğu için, klinik pratikte önemlidir. Yeni sınıflama Tablo 2'de de gösterildiği gibi İBS-C, İBS-D, İBS-M ve İBS-U şeklindedir. İBS-M'de sert ve gevşek dışkılama değişiklikleri saatler ve günler içerisinde ortaya çıkarken, alt grupların birbirine dönüşümü haftalar ve aylar içerisinde söz konusu olmaktadır. Feçes şekli Tablo3'de gösterilen Bristol feçes skalası ile kategorize edilir ki dışkı şekli, kolon transit zamanını iyi bir şekilde yansıtmaktadır (106).

Sonuç olarak; güvenilirliği ve patofizyolojik önemi henüz net olarak belirlenememesine rağmen, Roma kriterleri klinik tanı ve araştırma bazında en uygun yaklaşım olarak görülmektedir.

Klinik Değerlendirme:

İBS tanısı için 'gold standart' olmadığından tanı hastalıkla uyumlu semptomların tanımlanması ve benzer klinik tabloya sahip diğer hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır (27).

Tanıda izlenecek yol:

1. İlk değerlendirme
2. Alarm bulgularının araştırılması
3. Ayırıcı tanı yapılması
4. Roma kriterlerinin uygulanması
5. Konservatif tanısai yaklaşım
6. Baskın semptomaya dayandırılan ek spesifik araştırmalar

Roma III kriterleri ile birlikte detaylı bir anamnez (özgeçmiş, soygeçmiş ve kullandığı ilaçlar) ve fizik muayene ilk basamaktır. Alarm semptomlarının varlığı (örn. rektal kanama, kolon kanseri veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü) ise organik bir hastalığa işaret ettiği için ileri araştırma gerektirmektedir (102).

Alarm Bulguları (27):

Öykü

- Kilo kaybı
- İleri yaşta başlangıç
- Gece uyandıran semptomlar
- Aile öyküsü; kanser, inflamatuvar barsak hastalığı

Fizik muayene

- Ateş
- Abdominal muayenede; Kitle, hepatomegali
- Artrit
- Dermatit
- Malabsorbsiyon bulguları
- Tiroid disfonksiyonu

Başlangıç laboratuvar

- Anemi
- Lökositoz
- ESH'da artış
- Gaitada gizli kan
- Anormal biyokimya

Dikkatli bir anamnez, diyetle ilgili faktörleri ve İBS semptomlarını taklit eden ya da artıran ilaçları ortaya koyabilir. Örneğin; laktoz ve sorbitol kullanımı ile şikayetlerin artması, magnezyum içeren antasitlerin diyareye, antikolinerjiklerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımının konstipasyona yol açabileceği unutulmamalıdır. Fizik muayenede, palpe edilebilen, hassas sigmoid kolon ve rektal muayenede aşırı hassasiyet, visseral hipersensiviteyi destekleyen bulgulardır. Rektal muayene; inkontinans veya sulu dışkılama varsa gevşek bir sfinkteri, ya da paradoksal pelvik taban adale kontraksiyonunu ortaya koymada yardımcı olur ki bu son durumda anorektal testler gerekir (32).

Hastanın anamnezi tanı kriterlerini karşılıyorsa, alarm semptomları ve patolojik muayene bulguları yoksa başka bir araştırmaya gerek olmadan kolayca İBS tanısı konulabilir (107)

Tanı sonrası klinik özelliklerde değişimler olursa ya da tedaviye cevap yoksa laboratuvar araştırmaları şarttır. Gereksiz araştırmalar ise hem maliyeti artırır, hem de zararlı olabilir (18).

Tanısal testler şu durumlarda yapılmalıdır: Semptomların kısa süre önce başlamış olması, semptomlarda kötüleşme olması, semptomların giderek yaygınlaşması, semptomların ileri yaşlarda ortaya çıkması, soy geçmişinde kolon kanseri veya İBH bulunması, eşlik eden psikososyal problemlerin bulunmaması ve daha önce hiçbir laboratuvar araştırılmasının yapılmamış olmasından dolayı psikolojik tatmin gerektiren durumlarda tanısal testler yapılmalıdır.

Başlangıç tanısal testler; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimya analizi, gaitada gizli kan, gaitanın mikroskopik incelemesi, tiroid stimulating hormon sayılabilir ki bunlar İBS’de normal çıkmaktadır.

Rektosigmoidoskopi ya da kolonoskopi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 50 yaşın üzerinde kolon kanseri riskindeki artıştan dolayı, endoskopik inceleme önerilmektedir (108). Bu yaş sınırının ülkemiz için 40 olması, daha uygun

görülmektedir. Daha genç yaşlarda ise özellikle ailesinde kolon kanseri anamnezi bulunanlarda, alarm semptomlarının varlığında, diyareli İBS'lerde İBH'yi ve mikroskopik koliti ekarte edebilmek için kolonoskopi ve mukozal biyopsi önerilmektedir (109).

Abdominal ultrasonografi (USG), genellikle rutin olarak önerilmemektedir. Ancak gerek alt gastrointestinal incelemeler, gerekse USG anksiyeteli ve kanser fobisi olan hastalarda önerilebilmektedir. Hastalarda kolonda divertiküllerin saptanması, İBS tanısını değiştirmez. Özellikle ishallerde laktoz tolerans testi önerilir. Ciddi derecede laktoz intoleransı olanlardan pek çoğunda ihmal edilebilir semptomlar vardır. Gerek İBS, gerekse laktoz intoleransı toplumda yaygın görülen hastalıklar olduğundan, ikisinin birlikteliğine de sık rastlanmaktadır. Bu birliktelik durumunda İBS tedavisi vermeden önce hastaya 1-2 hafta laktozsuz diyet verilerek, semptomların durumuna bakılır. Semptomlarda belirgin bir düzelme yoksa, laktoz intoleransının ihmal edilebilir bir düzeyde olduğu ve semptomların asıl olarak İBS'ye bağlı olduğu anlaşılır. Bazı çölyak hastalarında da İBS benzeri semptomlar vardır. Bu yüzden çölyak hastalığını dışlayabilmek için özellikle diyareli İBS olgularında antiendomisyal ve antigliadin antikorlarının varlığını araştırma eğiliminde bir artış vardır. Fakat bu testlerin, klinik özelliklerin çölyak hastalığını düşündürdüğü durumlarda ve lokal prevalansın yüksek olduğu yerlerden gelen hastalarda bakılması önerilmektedir (110).

Anamnez, fizik muayene, semptom kriterlerinin değerlendirilmesi, alarm bulgularının dışlanması ve başlangıç tarama testlerinden sonra %95 olguda tanı genellikle doğru olarak konulmuş olur (111). Daha ileri araştırmalara girilmeden önce pek çok olguda terapötik denemeler yapılır (alt grubun tipine ve ciddiyet derecesine göre), 3 ile 6 hafta kadar sonra hastalar yeniden değerlendirilir ve tedaviye alınan cevap durumuna bakılır. Şayet semptomatik düzelme yoksa daha ileri incelemelere başvurulur (109).

Seyrek dışkılaması olan hastalarda Sitzmark tekniği kullanılarak tüm barsak transit çalışması yapılır, düz abdomen grafi de fekal retansiyon veya obstruktif

belirtileri değerlendirmede yardımcı olur (109). Dyschezia veya yetersiz boşalma belirginse, defekasyona karşı bir obstruksiyon düşünülüyorsa ya da fizik muayene, zorlama ile birlikte zayıf pelvik döşeme relaksasyonunu destekliyorsa daha ileri anorektal testler gereklidir. Bunlar; balon şişirilmesi ile birlikte anorektal motilite testleri (pelvik döşeme dyssinerjisini değerlendirmek için) veya defekografidir (enterosel veya rektoseli değerlendirmek için) (Şekil 4) (32).

Şayet diyare ön planda ise yapılacak testler şunlardır: 24 saatlik feçes volüm ve yağ tayini, feçeste elektrolit ve laksatif araştırılması, giardia ve gluten enteropatisi için ince barsak biyopsisi, mikroskopik kolit (kollajenöz ve lenfositik kolit) araştırılması için kolon biyopsisi. Bazen transit testleri, diyarenin motilite komponentinin ciddiyetini değerlendirmede yardım edebilir. Diyare özellikle bir kolesistektomi operasyonunu takiben ortaya çıkmış ya da daha da kötüleşmişse kolestimamin yapılacak bir deneme tedavisi tanıda yardımcı olabilir. Jejunumdan yapılacak olan biyopsi ve aspirat incelemeleri; malabsorbsiyon (ör. gluten enteropatisi), giardia ve bakteriyel aşırı üremeyi ekarte etmek için hidrojen nefes testi yapılabilir (Şekil 5) (109).

Ağrı ön planda ise veya ciddi şişkinlik varsa, akut epizot esnasında düz abdominal grafi çekilmelidir (ileus araştırılır, aerofaji varsa mide gazının arttığı görülür vb.). Gerekirse, ilave görüntüleme çalışmaları, özellikle diğer semptomlar (kusma, kilo kaybı, abdominal kitle, düzensiz adet, anormal kan tetkikleri) varsa yapılır (ince barsak grafisi, CT, USG). Balon distansiyon testi rektal veya kolonik viseral hipersensiviteyi teyit etmek için genellikle araştırmak amaçlı yapılabilir (109).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

İBS hastalarında da, İBS olmayanlarda olduğu gibi organik lezyonların gelişebileceği unutulmamalıdır. Hastanın klinik veya laboratuvar bulgularında İBS tanısı aleyhine bulgular varsa araştırma genişletilmeli ayırıcı tanıya girebilecek tüm hastalıklar gözden geçirilmelidir (Tablo 8) (33).

İBS tanısı aleyhine olan bulgular (33)

- Hastalığın 50 yaşından sonra başlaması
- Semptomların yeni başlamış olması
- Rektal kanama, gece semptomları (uykudan uyandıran), hızlı kilo kaybı, ateş, kusma
- Batında hafif hassasiyet dışında objektif fizik muayene bulgularının varlığı
- Laboratuvar testlerinde normallikler

Anemi

Lökositoz, trombositoz

Yüksek sedimantasyon hızı

Karaciğer ile ilgili testlerde bozukluklar

Dışkıda kan varlığı

Tablo 8. İBS'nda ayırıcı tanı

Kabızlığın ön planda olduğu İBS

- Kolon kanseri
- Hipotiroidizm
- Hiperparatiroidizm
- İlaça bağlı kabızlık (antikolonerjik, antihipertansif, antidepresanlar)
- Mekanik obstruksiyon
- Kolonik inersi
- İntestinal psödo-obstruksiyon
- Düşük perine sendromu
- Rektal prolapsus
- Depresyon

İshalin ön planda olduğu İBS

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Laktoz intoleransı
- Fruktoz ve sorbitol intoleransı
- İntestinal parazitoz

- İnfeksiyöz diyare
- Mikroskopik ve kollajenöz kolit
- Safra asid malabsorpsiyonu
- Yağ malabsorpsiyonu
- Hipertiroidizm
- Anksiyete
- İlaça bağlı ishal
- Laksatif alışkanlığı

Şişkinlik ve karında guruldama

- Laktoz intoleransı
- İntestinal parazitoz
- Bakteriyel aşırı gelişim
- Mekanik obstruksiyon
- İntestinal psödo-obstruksiyon
- İntra bdominal tümör
- Asit

Epigastrik ve periumblikal bölgede olan karın ağrıları

- Safra yolu hastalığı
- Peptik ülser
- İntestinal iskemi
- Kronik pankreatit
- Mide kanseri / Pankreas kanseri

Alt karın ağrıları

- Divertiküler hastalık
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kolon kanseri

2.1.7. Tedavi

Nedeni bilinmeyen bu hastalık konusunda üzerinde fikir birliğine varılmış tedavi yöntemleri de yoktur. Yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçları birkaç noktada toplanabilir (93):

1. Plasebo etki çok yüksektir (%50-65)
2. İlaçların etkinliği bunun üzerine %10-25 kadar katkı sağlayabilir
3. %5-10 arasında bir grup tedaviden yarar görmez

İBS tedavisi bazı faktörlerden etkilenir. Bunlar; semptomların tipi ve şiddeti, semptomların besin alımı ve/veya defekasyonla korelasyonu, semptomların hastanın yaşam kalitesine etkisi ve hastanın baskın semptomu, psikososyal faktörlerin var olup olmamasıdır (112). Genel olarak hafif semptomlar primer olarak visseral hipersensitivite ile ilişkili olup semptomatik olarak barsağı etkileyen farmakolojik ajanlarla tedavi edilir. Daha şiddetli semptomları olan olgularda psikososyal faktörlerin rolü olup sıklıkla psikolojik davranış tedavisi ve antidepresan tedavi gereklidir.

Tedavi doğru bir tanıya, semptomların neden ortaya çıktığının açıklamasına ve bunlarla başetme yönündeki önerilere dayanır. Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına yönelik eğitim, semptomların kanser gibi yaşamı tehdit edici bir rahatsızlığa bağlı olmadığı yönünde telkin ve terapötik bir ilişkinin kurulması büyük önem taşır ve hastalar da ilaçlardan daha çok yaşam biçimiyle ilgili düzenlemelerin daha yararlı olacağı yönünde beklenti taşırlar (113). Bu tür bir danışma için birey (114) ya da grup (115) etkileşimleri etkilidir.

Tedavi Basamakları Şunlardır:

1.Terapötik İlişki: İBS hastalarının çoğu doktorların öykülerini, kişiliklerini ve ailelerini en iyi bileceği birinci basamağa başvururlar. Uzmanların hastalarının genellikle daha özel tedaviler gerektiren daha ağır semptomları, depresyon, anksiyete, panik ya da bunun gibi komplike psikolojik bozuklukları vardır. Korkuya ek olarak, doktorlar dile getirilmeyen endişeleri ve ağırlaştırıcı faktörleri de ortaya

çıkarmalıdır. Hastanın yaşam kalitesinin ve günlük aktivite düzeyinin, kişiliğinin, o sıradaki yaşamsal stres düzeyinin (örn. boşanma, yas ya da işten ayrılma) ve diğer psikolojik rahatsızlıklarının değerlendirilmesi önem taşır.

Semptomların tipi ve şiddeti ile diğer psikososyal konuların yapısı tedaviyi yönlendirir (14,116). Psikolojik faktörler semptomların algılanma biçimini değiştirebilir ve hastanın semptomlara karşı tepkisi semptomların kendisinden daha da önemli olabilir. Hastaların çoğu psikolojik desteğe, güçlü bir hekim hasta ilişkisine ve sağlık hizmetlerinin kullanımını azaltan çok yönlü tedavi yaklaşımlarına yanıt verir (117). Doktor anlayışlı olmalı, hastayla iletişimini koparmamalı ve gereksiz testlerle zararlı tedavilerden kaçınmalıdır. Memnun kalmayan hastalar birçok hekime danışabilirler, yetersiz ve zararlı araştırmalara girmek zorunda kalabilirler, kanıtlanmamış ilaçlar kullanabilirler ve gereksiz cerrahi girişim geçirebilirler (36,107).

2. Hastanın eğitimi ve güveninin kazanılması: Etkili hasta- hekim ilişkisi tedavinin temelidir. Hekim hastayı dikkatli bir şekilde dinlemeli, hastalığını net olarak açıklamalıdır. Uygun testler ilk vizite planlanmalı ve yapılmalı, aşırı tetkikten kaçınılmalıdır. Eksik veya tekrarlayan testler yanlış sonuçlara ve güvensizliğe yol açar.

3. Diyet ayarlamaları: Hastaların besinsel anlamda yetersiz diyetten kaçınmaları ve düzenli öğünlerle beslenmeleri gerekir. Laktoz kısıtlaması genelde semptomları düzeltmez ve diyetle kalsiyum sınırlaması genelde zararlı olabilir (118). Aşırı fruktoz ve sorbitol, mannitol gibi yapay tatlandırıcılar diyare, şişkinlik, kramplar ve gaza yol açabilirler (119). IgG antikorları testinden önce belirli besinlerin önerilmesi için daha çok veri toplanmalıdır (120). İBS için diyetle lif alımı zaman kazandırır, ucuzdur ve güvenlidir, ancak klinik çalışmalardaki önemi yeterli değildir. Hatta, bazı hastalar kepeğin semptomlarını arttırdığını düşünürler (121) ve kepekli yapılan tek randomize kontrollü klinik çalışma, gazı arttırdığı ve ağrıyı azaltmadığı yönündedir (122).

4. Medikal Tedaviler: İlaç tedavisi, baskın semptomlara yöneliktir (Tablo 9) (123). Değişken yapıları (21, 22) ve merkezi ve enterik sinir sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler spesifik tedavileri sınırlandırır. Araştırmacılar ilaçlara en çok yanıt verebilecek olan hastaların belirlenmesi için biyolojik belirteçler ve genetik polimorfizm üzerinde çalışmaktadırlar. İlk terapötik çalışmalarda belirgin metodolojik yetersizlikler ve önyargılar vardı (124). İlaçlar yalnızca belirli hastalardaki bazı semptomları düzeltir.

Ağrı ve gaz ön planda olan olgularda, semptomların alevlendiği dönemde antispazmodikler verilebilir. Bu ilaçlar ya doğrudan bağırsak düz kasını gevşeterek etkili olurlar (ör. mebeverine ve pinaverine) ya da antikolinergik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör. dicyclomine ve hyosyamine) etkili olurlar. Bunlar; 1) cimetropium bromide, 2) pimaverium bromide, 3) octylonium bromide, 4) trimebutine, 5) mebeverine'dir (125). Klinik pratikte, antispazmodik ve antikolinergik ajanlar ağrı atakları sırasında, yemeklerden önce günde 3 defa kullanılmalıdır. Kronik kullanımda etkilerine tolerans gelişir. Ağrı sürekli ve şiddetli ise tedaviye düşük doz trisiklik antidepressanlar eklenebilir.

Tablo 9. İBS'de Baskın Semptomlar için Olası İlaçlar (18)

Semptom	İlaç	Doz
Diyare	Loperamid	Gerektiğinde 2-4 mg/en fazla 12 g/gün
	Kolestramin reçinesi	Öğünle birlikte 4 g
	Alosteron ^b	0.5-1 mg bid (şiddetli İBS için, kadınlar)
Konstipasyon	Karniyank otu kabuğu	Öğünlerle birlikte 3.4 g, daha sonra ayarlanır
	Metil selüloz	Öğünlerle birlikte 2 g, daha sonra ayarlanır
	Kalsiyum polikarbofil	1 g qd ila qid
	Laktüloz şurubu	10-20 g bid
	%70 sorbitol	15 mL bid
	Polietilen glikol 3350	8 oz. (235 mL) suda 17 g qd
	Tegaserod ^c	6 mg bid (İBS için, kadınlar)
Abdominal ağrı	Magnezyum hidroksit	2-4 yemek kaşığı qd
	Düz kas gevşetici ^d	qd ila qid ac
	Trisiklik antidepressanlar	25-50 mg hs başlanır, daha sonra ayarlanır
	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri	Küçük bir dozla başlanır, gerektiğe artırılır

^a İlaç seçiminde yerel fiyatlar değerlendirilmelidir.

^b Yalnızca ABD'de bulunur.

^c Avrupa Birliği'nde bulunmaz.

^d Seçici antimuskarinik ajanlar ABD'de bulunmaz.

2.2 HORMONLAR VE İBS

İBS’de sık sorulan sorulardan biri de hormonların İBS’ye etkisinin olup olmadığıdır. Özellikle İBS hastalığı olan bazı kadınların menstruel siklustaki değişikliklerinin bağırsak semptomlarını etkilediği gözlemlenmiştir. Son yıllarda İBS’de hormonların muhtemel rolü birkaç araştırmacı tarafından halen araştırılmaktadır. Hormonlar vücudun iç haberci kimyasallarıdır. Hormonlar özelleşmiş hücrelerce aktiviteye o an için ne kadar gerekli ise o miktarda kan akımına salgılanır. Hormonlar tüm vücutta dolaşır ve hücrelerin aktivasyonu ve büyümesini ve spesifik fonksiyonları stimüle ve inhibe ederek organların regülasyonunu sağlar. En yaygın akla gelen hormonlar cinsiyet hormonları olan östrojen ve testosteron; ayrıca gücü ve enerjiyi artırarak vücudu eyleme hazırlayan hormon olan adrenalindir. Ancak, başka birçok hormon da insan vücudunun normal fonksiyonlarını idame ettirmede değişik rol oynamaktadır (126).

2.2.1. CİNSİYET HORMONLARI

Gonadotropin ve seks steroid hormonlarının özellikle de östrojen ve progesteronun İBS’ yi etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur. Gastrointestinal hücrelerde bu hormonlar için reseptörler bulunmuştur. Böylece gastrointesinal sistemin bu hormonları algılayacak ve cevap verecek şekilde dizayn edildiği düşünülmektedir. Ayrıca bu reaksiyonların İBS olanlarda olduğu gibi İBS olmayan kadınlarda da kandaki hormon seviyelerinin değişiklik gösterdiği, menstruel siklusta gastrointestinal semptomlarda değişiklikler olduğu saptanmıştır (127, 128). Östrojen ve progesteronun vücutta en düşük düzeyde olduğu adet dönemlerinde karın ağrısı, ishal, bulantı ve şişkinlik gibi semptomlar artış göstermektedir. Şişkinlik tek İBS tipi semptomdur ve siklusun 2. fazında (luteal fazda) mens başlamadan önce artar (129).

Menstruel siklusa bağlı gastrointestinal semptomlardaki değişiklikler genellikle İBS olan kadınlarda yaygın olsa da adet döneminde bağırsak semptomlarının şiddetlendiği belirtilmektedir. Çalışmalarda İBS hastalığı olan kadınların %50’sinde, İBS olmayan hastaların %34’de adet döneminde bağırsak semptomlarının şiddetlendiği gösterilmiştir (128). *Lee ve arkadaşları* da benzer şekilde İBS hastalığı olan kadın hastaların %40’da menstruasyona bağlı GI

semptomlarda kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir (130). Ancak, cinsiyet hormon değişiklikleri İBS'li kadın hastalarda gastrointestinal semptomlardan sorumlu olsa da bu kadınlarda vücuttaki hormon miktarlarında farklılık saptanmamıştır (127).

İlginç olarak, İBS tipi semptomları olan kadınlarda ödem, konsantrasyon bozukluğu gibi mennstruel semptomlar diğer kadınlara oranla daha şiddetlidir (127). Cinsiyet hormonlarındaki değişikliğin nasıl gastrointestinal semptomlardaki değişikliğe sebep olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, balon distansiyon çalışmaları İBS'den yakınan kadınların mens sırasında bağırsak rahatsızlığına daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (131, 132).

Bağırsaktaki artan ağrı duyarlılığının birçok araştırmacıya İBS'de anahtar faktör ve hormonal değişiklikler sırasında semptomların artmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Epidemiyolojik veriler postmenapozal kadınlarda İBS'nin yaygınlığının azaldığını öne sürmektedir. Amerikada 5430 ev hanımında *Dr. Drossman* tarafından yönetilen ulusal bir çalışmada İBS sıklığının 45 yaş üstü kadınlarda azaldığı buna karşılık erkeklerde değişmediği saptanmıştır (133). İBS semptomlarındaki azalma diğer araştırmacılarca da benzer olarak bildirilmiştir (134-136). İngiliz kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın olan İBS için klinik konsültasyon verileri de 65 yaş sonrası oranların azaldığı erkeklerle eşit oranda görüldüğünü göstermektedir (137). Menapoz sonrası İBS'deki azalma, bu flüktüasyonların menapoz sonrası sona ermesi, cinsiyet hormon değişimlerinin semptomların oluşumunda rol oynadığına işaret etmektedir.

Kadın cinsiyet hormonlarının İBS semptomlarında rol oynadığına dair tüm bu belirtiler erkek cinsiyet hormonu olan testesteronun da İBS'ye etkisinin olabileceğini akla getirmektedir. Erkek İBS hastalarında cinsiyet hormon düzeylerinin rolü hakkında veriler sınırlıdır (138). Testesteronun yaşla azalmaya eğilimi vardır (139). Bununla birlikte, diyet, obezite, alkol alımı, günün saati, mevsim ve stres fiziksel veya psikolojik olarak hepsinin testesteron düzeylerini etkilediği bildirilmektedir. Sayılan faktörlerin bu hormonların patogeneğinde göreceli olarak küçük bir etkisi vardır (9). Bir kaç değişik hastalık plazma SHBG konsantrasyonlarını etkileyebilir. Erkeklerde yüksek düzeyleri hipertiroidizm, hipogonadizm, androjen duyarsızlığı ve hepatik sirozda saptanmıştır. Öte yandan serum SHBG konsantrasyonları yaşla birlikte giderek artmaktadır (140-143). Bunun klinik önemi, SHBG'nin testesteronu

yüksek afinite ile bağlaması nedeniyle yaşla düzeyinin artışı total testesteronun daha az bir kısmının serbestleşmesini (biyolojik aktif formu) sağlamasıdır (141-143). İngiltere’de *Houghton ve arkadaşları* yakın zamanda bu soruyu baz alarak ilk kez İBS olan ve olmayan erkeklerde testesteron düzeylerini karşılaştırmıştır (9). Bu araştırmalarda İBS olan ve olmayan erkeklerde testesteron düzeylerinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır fakat yüksek testesteron düzeyleri olan erkeklerde balon dilatasyon testinde bağırsakta daha fazla ağrı sensitivitesi saptanmıştır. Ayrıca İBS’i olan erkeklerde LH seviyelerinin daha düşük olduğunu saptamışlar fakat emosyonel değişikliklerden etkilendiği için istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

2.2.2. SİNDİRİM SİSTEMİ HORMONLARI

Her ne kadar birkaç hormon (gastrin, sekretin, kolesistokinin, ve motilini içeren) gastrointestinal sistemi spesifik olarak kontrol etse de bu hormonların İBS’de oynadığı rol konusunda çok az araştırma yapılmıştır. Ancak, sindirim sistemi hormonlarındaki sapmaların İBS semptomlarının oluşumunda bir faktör olabileceğini gösteren birkaç işaret vardır.

İBS hastalarının önemli bir kısmında barsak semptomları öğün sonrası görülmektedir. Bu duruma postprandial semptomlar denilmektedir ve kolesistokinin ve motilin hormonlarının anormal reaktivasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir. Bu hormonlar yemeğe cevap olarak intestinal taktın değişik bölümlerinin aktivasyonunu başlattığını düşündürmektedir. İsveç’ de *Sjolund ve arkadaşları* yağdan zengin beslenme sonrası artmış kolesistokinin cevabı ve yemeğe ve suya karşı azalmış motilin cevabı olan İBS hastaları bildirmişlerdir (144). Yine başka bir İsveçli grup İBS hastalarında motilinin artmış olduğunu saptamışlardır (145). *Fukudu ve Suzuki*’ nin yaptığı Japon araştırmasında 15 yıl önce İBS hastalarında laboratuvar testlerinde mental strese cevap olarak motilinde artış olduğunu göstermişlerdir ve bu hormon anormal olarak artmış sindirim sistemi aktivitesi ile birliktelik göstermektedir (146). Tüm bunlar, stimülasyona barsağın reaksiyonunu kontrol eden hormonlarda anormal reaktivasyonu gösterebilir ve İBS hastalarında yemek sonrası ve muhtemel psikolojik strese cevap olarak barsak semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olabilir.

İki küçük çaplı araştırmada diğer sindirim sistemi hormonu olan vazoaktif intestinal peptid (VİP)'in İBS'de anormal konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır. Birinci çalışmada, rektumun mukozal örneklerinde birkaç bileşiğin konsantrasyonları ölçülmüş ve barsağın muhtemel düşük dereceli inflamasyonuna dair belirtiler araştırılmıştır. İnflamasyona dair belirti bulunmadığında, 16 İBS ve 17 kontrol grubu olgularından alınan örneklerde sindirim sistemi hormonu olan VİP iki kez ölçülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (147). Bu bulgulardan yola çıkılarak İBS hastaları ve kontrol grupları arasında kan VİP düzeyleri arasındaki farklılık araştırılan başka bir çalışmada 30 İBS hastası ve 30 yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı kişiler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da VİP konsantrasyonlarının İBS hastalarında daha fazla olduğu saptanmıştır (148). Bu iki bulgu birlikte artmış VİP düzeylerinin barsakları stimüle ettiği ve sindirim sistemindeki yüksek konsantrasyonlarının kramp tarzında ve sulu diyareye neden olduğunu desteklemektedir. Bu hormonun İBS'deki etkisini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.2.3 STRES HORMONLARI

İrritabl barsak sendromunda stresin negatif etkileri bilinmektedir. Adrenal hormonlardan biri olan kortizol emosyonel stres durumlarında vücuttaki fiziksel etkilerin oluşumunda merkezi rol oynamaktadır. *Heitkemper ve arkadaşları* 1996'da kortizolün İBS'si olan kadınlarda nadiren yüksek olduğunu bildirmişler (149). Bu çalışmanın net olmayan yanı hastalığa sahip kadınların psikolojik stresinin sonucu olarak mı artış gösterdiği veya yüksek hormon düzeylerinin mental stresten bağımsız mı olduğudur.

Daha yakın bir zamanda, İtalya'da *Patacchioli ve arkadaşları* İBS hastalarında artmış kortizol aktivitesi olduğunu bildirmişler. Kortizol genellikle sabahları daha yüksek ve akşamları daha düşük olur. Bu araştırmacılar bu doğal paternin İBS hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Olguların psikolojik stresleri daha ileri değerlendirdiğinde İBS'deki bu kortizol değişikliklerinin psikolojik stres ile açıklanamayacağını saptamışlardır (150).

Laboratuvar hayvanlarında strese bağlı barsak kası aktivitesi gösterilmiş olan diğer bir stres hormonu kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH), stres durumlarında İBS semptomlarının nasıl artış gösterdiğini anlamamıza yardımcı olabilir. Japonya'da *Fukudu ve arkadaşları* İBS hastalarının barsakları kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında bu hormona cevap olarak daha güçlü ve daha uzun süreli kas kontraksiyonları gösterdiğini saptanışlardır (151).

Özetle;

- Kadın cinsiyet hormonlarının düzeylerindeki dalgalanmalar İBS semptomlarının ciddiyetini etkilediği ve menapoz sırasında bu dalgalanmanın kesilmesinin İBS'ye faydalı etkisinin olduğu görölmektedir
- Hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsiyet hormonları İBS'li hastalarda barsağın ağrı duyarlılığını etkilemektedir.
- İBS hastalarında stres hormonlarından olan kortizol aşırı hassas olabilir ve CRH'ya artmış intestinal cevap vardır..
- Sindirim sistemi hormonları olan motilin ve CCK İBS hastalarında anormal reaksiyon gösterir ve VIP İBS'de yükselmiş olarak saptanacağı düşünölmektedir.

Bu araştırmaların derlemelerinde şunu belirtmek gerekir ki İBS'de gözlenen hormon düzeylerinin ölçülebilir farklılığının saptanması, bu tür değişikliklerin hastalıkta kritik rol oynadığını düşöndürmemelidir. Ayrıca gözlenen bu anormallikler disfonksiyon halkasının ara basamağını oluşturmaktadır, hormonlar başka bir yerde yatan anormal mesajın kimyasal habercileridir. Bununla birlikte, İBS'de hormonlarla alakalı saptanan bu bulgular ümitlendiricidir. Eğer hormonlar semptomların oluşumunda önemli bir rol oynuyorlarsa gelecekte ilaçlarla nötrale ederek veya rahatsızlığa sebebiyet veren mesajı taşıyan sindirim hormonunu düzelterek İBS semptomlarını daha iyi kontrol altına alınabilmesi sağlanabilir.

2.3. ERKEKTE İBS (152):

Gastrointestinal sistem anatomik olarak cinsiyetten bağımsızdır. Cerrahlar, endoskopistler, anatomistler ve pataloglar daha detaylı baktığında da erkek ve kadınların barsakları arasında farklılık saptamamışlardır. Buna bakarak İBS'nin semptomları ve diğer belirtileri erkeklerde ve kadınlarda aynı olması gerekirdi. Fakat öyle gözükmemektedir. Epidemiyolojik, semptomlar bazında, fizyolojik, psikolojik ve İBS tedavisine cevap bakımından cinsiyetlere göre farklılıklar vardır. İBS sadece kadınların hastalığı değildir. Erkeklerde de aynı sorunlar yaşanabilir ve uygun tanı ve önerileri araştırmadan kaçınılmamalıdır.

2.3.1 Epidemiyolojik Farklılıklar:

Batı ülkelerinde, İBS erkeklerden göre kadınlarda daha yaygındır. Amerika'da ve Kanada'da yapılan rastgele çalışmalarda kadın erkek oranının 2:1 olduğu saptanmıştır. Bu erkeklerin ve kadınların yalnızca küçük bir kısmı hekime başvurur; bu oran genel pratikte ve gastroenteroloji kliniklerinde 3:1 veya 4:1'dir. Böylece, erkekler kadınlara kıyasla İBS semptomlarını daha az sorgular ve bu semptomları daha az hekime taşır. Bu farklılığın sebebi henüz aydınlatılmamıştır. Bu fenomen kadınların sağlık bilincinin daha fazla olduğunun, İBS'yi yanlış anlama ve/veya erkekler arasındaki 'önemsememe' davranış etkisi olabilir. Paradoksal olarak, Doğu ülkelerinde İBS hastası erkekler kadınlardan dört kat daha fazla hekime başvurmaktadır. Bununla birlikte, İBS semptomları olan erkek ve kadınların davranışlarını araştırırken sağlık açısından kültürel ve diğer sebepler olmalıdır. Bu veriler şu soruyu akla getirmektedir: 'Neden İBS semptomları olan kişi hekime başvurur?'. Bazı çalışmalar erkeklerin ağrıya cevabının kadınlardan farklı olduğunu öne sürerken, cevap semptomların doğasında bulunabilir. Büyük ölçüde bu etkilenen kişinin psikososyal, kültürel ve diğer özelliklerine bağlıdır.

2.3.2. Tanısal Farklılıklar:

İBS tanısında Manning ve Roma II kriterleri semptoma dayalı metodlardır. Manning kriterleri organik abdominal bir hastalıktan ziyade İBS'de daha yaygın olan semptomalar topluluğudur. Bunlar birçok popülasyona dayalı anket ve klinik

çalışmanın temelidir. Defekasyon bozukluğu ve ağrıya dayanan semptomlar İBS için daha karakteristik gibi gözükmektedir.

Manning kriterleri İBS tanısında erkeklerde kadınlara kıyasla daha az etkili gibi gözükmektedir. Bu gözlem erkeklerde distansiyon, tam boşalamama ve mukusun daha az sıklıkta olmasıyla açıklanabilir. Belki de erkekler bu semptomları fark edemiyorlardır? Ancak distansiyon kadınlarda daha yaygındır. Bu veriler sadece erkeklerde kadınlara kıyasla tanısız kriterlerin azalmış sensitivitesini açıklamakla kalmaz ayrıca toplumda İBS prevalansının erkeklerde daha az olduğuna da işaret etmektedir.

Daha önemli bir konu da İBS'li kadınların pelvik ağrı tariflemesi nedeniyle jinekoloğa ve cerrahiye yanlış yönlendirilmeleridir. İBS olguları kontrol grubuna kıyasla daha fazla abdominal cerrahi geçirirler. Kadınlarda İBS ağrısıyla cerrahi durumun karıştırılması sağlık problemini daha derin araştırmaya meyilli davranışı nedeniyledir.

2.3.3. Psikolojik Farklılıklar:

İBS'nin yapılan klinik çalışmaları o kadar az erkek hasta içermektedir ki psikolojik durumu karşılaştıracak kadar yeterli değildir. Ancak, Gastroenteroloğa başvuran İBS hastalarında depresyon, anksiyete, panik atak, ve stres diğer hastalıklara kıyasla daha yaygındır. Bu birliktelik koinsidentaldir, çünkü hekime başvurmeyen İBS hastalarında yoktur. Bu İBS hastaları genellikle daha ciddi semptomlara sahiptir ve çoğuna psikolojik bir rahatsızlık eşlik etmektedir. Ayrıca kadınlar erkeklere kıyasla duygu-durum bozukluğuna daha yatkındır ve daha sık hekime başvururlar.

Bir diğer göz ardı edilemeyen şaşırtıcı sıklıkta daha ciddi olguların takip edildiği kliniklerde seksüel ve fiziksel kötü muamele durumlarıyla eşlik eden İBS'dir. Böyle bir kötü muamele erkeklerde olsa da kadınlarda daha yaygındır. Kötü muamele ve İBS arasındaki ilişki henüz net değildir. Depresyon gibi kötü muamele de spesialiste giden İBS hastalarında daha yaygın olması ile açıklanabilir. Bu durumun haysiyete zarar vermesi mümkündür ve bu durum sağlık yönünden ileri

araştırma davranışı kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Bu psikososyal farklılıklar neden İBS hastalığı olan erkeklerin daha az hekime başvurdıklarını açıklayabilir.

2.3.4. Fizyolojik Farklılıklar:

Erkeklerin barsak viseral sensitivitesinin kadınlardan daha düşük olduğu düşünülmektedir. Örneğin, erkekler rektal distansiyona kadınlardan daha az duyarlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmaları sonucu olarak östrojen gibi hormonlar barsağın sensitivitesini artırabilir, özellikle overektomi sonrası bu cinsiyet değişikliği kaybolur. Enterik sinir sisteminin hormonal aktivitesinin cinsiyetlere göre farklılığı ve santral sinir sistemi arasındaki ilişki daha fazla çalışmayı hak etmektedir.

2.3.5. Tedavi Farklılıkları:

Tedaviye cevabın erkeklerde kadınlardan farklı olmasının sebebi vardır. Belli opioidler postoperatif analjezide kadınlara kıyasla erkeklerde daha az etki sağlar. Erkekler üzerindeki çalışmalarda ilaçlara daha az yan etki gelişimi olur.

Yakın zamana kadar, İBS tedavisinde tek cinsiyet farklılığı iyi bilindiği gibi erkeklerin sağlık kuruluşuna başvurmadaki isteksizlikleridir, onların kararsızlığı önrilere uymak ve belki de gereksiz cerrahi için daha düşük riskli olmasıdır. Erkeklerin hipnoz tedavisine cevap vermeyebileceği düşünülmektedir. Özellikle yeni seratonin 5-HT₃ agonisti (Alosetron) ve 5-HT₄ agonisti (Tegaserod) kadınlarda etkili olduğu, fakat erkek İBS hastalarında etkili olmadığı gözlenmiştir. İBS erkeklerde ve kadınlarda epidemiyolojik ve gözlenen semptom yansımaları olarak temelden farklılık mı göstermektedir? veya barsak fonksiyonunu ve belli ilaçlara yanıtı etkileyecek bazı hormonal farklılıklar mı vardır? Erkekler üzerinde yapılan klinik çalışmaların sayısı azdır ve sonuca varmadan önce daha fazla veriyi beklemek gerekmektedir. Eğer erkek ve kadın İBS hastalığı arasında gerçekten bir farklılık varsa sebebini araştırmalı, gelecekte yapılacak İBS çalışmaları daha fazla erkek hastayı içermelidir.

Sonuçta; İBS’de gerçekten cinsiyet farklılığı olup olmadığı tartışmalıdır. Bunu ortaya koyabilmek için daha güvenilir veriler beklenmelidir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Haziran 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 19-35 yaş arası, ROMA III kriterlerine uyumlu İBS'li 30 erkek hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaşta 20 sağlıklı, gönüllü erkek çalışmaya dahil edildi. İBS tanısı alan hastalar ve kontrol grubundaki bireyler gonadotropin ve seks steroid hormon düzeylerinin saptanması (FSH, LH, Testesteron, Serbest Testesteron, SHBG, Östradiol), Semen analizi ve fertilite durumunun incelenmesi için Androloji polikliniğinde değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olurları alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.06.2009 tarih ve 127 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya şu özelliklere sahip hastalar alındı:

- 18–35 yaş arası gönüllü genç erkek erişkinler
- Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konan
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve olur veren
- Daha önceden saptanmış hormonal bozukluğu olmayan ve tedavi almamış bireyler

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

Şu hastalar çalışmaya alınmadı:

- 18 yaş altı hastalar
- 35 yaş üstü hastalar
- Kendi isteği ile çalışmaya katılmayanlar veya çalışmadan ayrılanlar
- Daha önceden saptanmış hormonal bozukluğu olan hastalar ve tedavi alanlar

3.3. ERKEK CİNSİYET HORMONLARI

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden en az 10 saatlik açlığı takiben 10 ml ön kol venöz kan örnekleri alınarak FSH, LH, östradiol, testesteron düzeyleri Elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemiyle ve Cobas e 601 immünolojik test analizatörleri (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) ile çalışıldı. SHBG ELİSA yöntemiyle M. Quant spektrofotometre ve ELx50 (autostripwasher) plate yıkayıcı kullanılarak Bio-TEK Instruments Inc. (Diametra, SHBG, Italy) kiti ile çalışıldı. Serbest testesteron ELİSA yöntemiyle İMMUNOSPECT Free Testesteron (USA) kiti ile çalışıldı.

3.4. SEMEN ANALİZİ

Bu işlem, standardizasyonu sağlayabilmek açısından 3-5 günlük cinsel perhizi (ilişkisiz bir dönem) takiben masturbasyon yöntemi ile ejakülat örneğinde yapıldı. Ejakülat labarotuvan ortamından ulaştıktan sonra 1 saat 37°C %5 CO₂ ortamında inkübatörde bekletildi. Semen analizi WHO 1999 kriterlerine göre değerlendirildi; morfolojik inceleme Kruger kriterlerine göre yapıldı. Yapılan semen analizinde spermatozoa sayısı 20 milyon/ml ve üzeri olanlar normal (Grup-1) ve düşük olanlar oligozoospermi (Grup-2) olarak kabul edildi. Motilite değerlendirmesinde ileri progresif ve ileri hareketi %50 ve üzeri olanlar normal (Grup-1), %49 ve altı olanlar asthenozoospermi (Grup-2) olarak kabul edildi. Morfolojik inceleme ise Kruger kriterlerine göre yapıldı. İncelemede %14 ve üzeri olanlar normal (Grup-1), %5-13 arası değeri olanlar ara grup (Grup-2), %4 ve altı normal spermatozoa morfolojisi olanlar teratozoospermi (Grup-3) olarak kabul edildi. Tüm semen analizleri aynı kişi (MMB) tarafından yapıldı.

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Hasta ve kontrol grubuna ait tüm demografik veriler “Stastical Packages for the Social Science” (SPSS) for Windows 15.0 (standart versiyon) (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programına kaydedilerek istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Gruplar arasında niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında “pearson ki-kare” ve “fisher exact” testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise “student-t test” ve Mann-Whitney U testi yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan 30 İBS'li erkek hastanın yaş ortalaması 26.33 ± 5.03 yıl, BMI 24.46 ± 4.09 , Kontrol grubundaki 20 erkek bireyin yaş ortalaması ise 27.30 ± 4.93 yıl, BMI 24.82 ± 4.07 idi. (Tablo 10). İBS grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve BMI bakımından anlamlı bir fark yoktu (sırası ile $p=0.43$, $p=0.76$).

Tablo 10. İBS ve kontrol grubu yaş, BMI dağılımı

	İBS Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	P=
Yaş (ort±SD)	26.33 ± 5.03	27.30 ± 4.93	0.43
BMI (ort±SD)	24.46 ± 4.09	24.82 ± 4.07	0.76

4.2. Erkek Cinsiyet Hormonları ve Semen analizi

İBS ve kontrol grubunda sadece serum SHBG düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu (22.61 ± 2.94 ve 15.03 ± 2.20 , $p= 0.04$), ancak diğer cinsiyet hormon düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu, bunlar sırası ile FSH 4.49 ± 0.74 ve 3.44 ± 0.39 ($p= 0.73$), LH 6.28 ± 0.47 ve 5.16 ± 0.63 ($p= 0.07$), Testesteron 4.84 ± 0.36 ve 4.60 ± 0.32 ($p= 0.63$), Serbest Testesteron 16.06 ± 1.22 ve 17.01 ± 1.13 ($p= 0.59$), Östradiol 27.39 ± 2.18 ve 25.97 ± 1.41 ($p= 0.87$) olarak bulundu (Tablo 11).

Semen analizi sonuçları Tablo-12'de verilmektedir. Ejakülat volümü, spermatozoa sayısı ve motil spermatozoa oranları İBS ve kontrol grubu olgularda sırası ile 3.58 ± 0.36 ve 2.86 ± 0.33 ($p=0.06$), 41.93 ± 5.98 ve 51.55 ± 6.85 ($p=0.30$), ve %76.7 ve %90 ($p=0.23$) idi. Bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kruger kriterlerine göre spermatozoa morfolojisi değerlendirildiğinde İBS ve kontrol grubu olguların total spermatozoa morfolojisi 6.95 ± 1.30 ve 7.30 ± 1.07 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.84$). Morfolojik değerlendirme alt gruplara ayrıldığında İBS'li olguların 5(%16.7)'inde normal morfolojide, 12(%40)'sinde ara değer, 13(%43.3)'ünde

teratozoospermi olarak kabul edildi. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile 6(%30), 7(%35) ve 7(%35) idi.

Tablo 11. Erkek Cisiyet Hormon Düzeyleri

SEROLOJİ	IBS (n=30)	Kontrol (n=20)	P=
FSH (<i>mIU/ml</i>)	4.49±0.74	3.44±0.39	0.73
LH (<i>mIU/ml</i>)	6.28±0.47	5.16±0.63	0.07
Testesteron (<i>ng/ml</i>)	4.84±0.36	4.60±0.32	0.63
Serbest Testesteron (<i>pg/ml</i>)	16.06±1.22	17.01±1.13	0.59
SHBG (<i>nmol/L</i>)	22.61±2.94	15.03±2.20	0.04
Estradiol (<i>pg/ml</i>)	27.39±2.18	25.97±1.41	0.87

Tablo 12. Semen analizi sonuçları

SPERMİOGRAM	IBS (n=30)	Kontrol (n=20)	P=
Ejekulat Volum (<i>ml</i>)	3.58±0.36	2.86±0.33	0.06
Sperm Sayısı (<i>x10⁶/ml</i>)	41.93±5.98	51.55±6.85	0.30
Sperm Motilitesi (%)	76.7	90	0.23
Sperm Morfolojisi (%)	6.95±1.30	7.30±1.07	0.84

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, İBS'li genç erkek hastalarda SHBG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiş olduğu bulundu. Bu hormonal durum genç erkek İBS hastalarının patofizyolojisinde rol oynayabilir.

Cinsiyetin İBS hastalarında semptom paterninde, fizyolojik yanıtta ve tedaviye yanıtta da önemli bir faktör olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur. İBS'nin patofizyolojisine yönelik çalışmaların çoğu kadınlarda yapılmıştır (138).

Erkek İBS'li hastalarda gonadotropin ve seks steroid hormon düzeyleri ve aralarındaki ilişkiyi irdeleyen araştırma sayısı oldukça sınırlıdır.

Houghton ve ark.larının (9) 2000 yılında 19-71 yaşları arasında 50 erkek İBS'li hasta ve 25 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada FSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, LH düzeylerinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.001$), testesteron ve serbest testesteron düzeylerinin İBS semptomatolojisi ile negatif korelasyon ($p<0.05$ ve $p<0.002$), SHBG düzeylerinin ise pozitif korelasyon gösterdiği ($p<0.05$), ancak bu bulguların kontrol grubuna oranla yaşlı İBS hastalarında olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçlara göre İBS patofizyolojisinde cinsiyet hormonlarının rolünü açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Cui ve ark.ları (153) 2006 yılında ROMA II kriterlerine göre tanı konulmuş 48 İBS'li ve 30 sağlıklı kontrolde periferal kanda estradiol, progesteron ve testesteron düzeyleri arasındaki ilişki araştırmışlardır. Bu çalışmada erkek İBS'li hastalarda kan testesteron düzeyleri konrellerden anlamlı olarak daha düşük iken, estradiol ve progesteron düzeyleri her iki grup arasında benzer, kadın İBS'li hastalarda ise kan estradiol düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak daha düşük iken, testesteron ve progesteron düzeyleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu araştırma grubu periferal kan cinsiyet hormon bozukluklarının İBS ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Kim ve ark.ları (2) ise cinsiyet hormon salınımlarının en etkili olduğu 20'li yaşlarda erkek cinsiyet hormonlarının İBS üzerine etkisini araştırmak amacı ile 2008 yılında 19-25 yaşları arasındaki 38 genç erkek İBS'li hasta ve 20 kontrol grubunda

yaptıkları çalışmada LH, FSH, serbest testesteron düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı, testesteron ve SHBG düzeyleri arasında ise İBS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.04 ve p=0.03). Bu araştırma grubu ise, testesteronun artmış düzeylerinin SHBG düzeylerinin yüksekliği ile açıklanabileceği, ancak biyolojik olarak aktif testesteron olan serbest testesteronun iki grup arasında farklılık göstermediği, genç erkek hastalarda SHBG düzeylerinin genç yaşlarına rağmen artmış olduğunu ve bunun genç erkeklerde İBS hastalığının patogenezinde anahtar rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise İBS'li hasta grubunda SHBG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.05), LH, FSH, testesteron, serbest testesteron ve estradiol düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş ile birlikte serum düzeyinde artış görülen SHBG, *Kim ve ark.ları*'nın çalışma grubundaki yaş ortalaması ile benzer olan bizim çalışma grubumuzda da İBS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak biyolojik olarak aktif olan serbest testesteron düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu, bu sonuçta *Kim ve ark.ları*'nın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Estradiol düzeyleri *Cui ve ark.larının* çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da erkek İBS'li grupta kontrol grubundan farksızdı, ancak testesteron düzeyleri bizim çalışmamızda her iki grupta benzer iken, *Cui ve ark.larının* çalışmasında İBS'li erkek hasta grubunda kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylere semen analizi yapılarak fertilitate durumları da araştırılmıştır. Semen analizinde değerlendirilen tüm parametreler hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu bulgumuza göre, İBS'li hastalardaki seks hormon düzeyi değişimleri fertilitate üzerine etkili değildir.

Sonuç olarak, bu çalışmada artmış SHBG düzeylerinin genç erkeklerde İBS'nin patofizyolojisini etkileyebileceğini bulduk. Ancak, bu konuda sınırlı sayıda çalışma olması ve mevcut çalışma sonuçlarının birbirilerini henüz destekler nitelikte olmaması nedenleri ile İBS'nin patofizyolojisinde gonadotropin ve seks steroid hormonlarının rolünü ortaya koyacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Özden A. İrritabl Barsak Sendromu Türk Gastroenteroloji Vakfı. Eylül 2006;1-150.
2. Beom Jin Kim, Poong-Lyul Rhee, Jung Ho Park, et al. Male Sex Hormones May Influence the Symptoms of İrritable Bowel Syndrome in Young Men. Digestion. 2008;78: 88-92.
3. Drossman DA, Lu Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: Prevalance, sociodemography and health impact. Dig Dis Sci 1993; 38: 1569-80.
4. Saito YA, Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, et al. A comparison irritable bowel syndrome. The American Journal Gastroenterology 2000;95(10) :1985-7.
5. Rothstein RD. Irritable bowel syndrome, Med Clin North Am. In: Lichtenstein GR (eds), Philadelphia 2000; 84(5):1247-56.
6. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic rewiew. Am J gastroenterol 2002;97(11): 2812-19.
7. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2007;13(2):175-81.
8. Whorwell, PJ, McCallum, M, Creed, FH, Roberts, CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. Gut 1986;27:37.
9. Houghton LA, Ph.D, N. A. Jackson, et al. Do Male Sex Hormones Protect From İrritable Bowel Syndrome? The American Journal of Gastroenterology 2000;95(6):2296-2300.
10. Drosman DA., Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar ve Roma III Süreci, Gastroenterology Türkçe Baskı. 2006;2:135-15.

11. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroent Motil* 2006;18:91-103.
12. Memik F, *Klinik Gastroenteroloji* 2005;462-81.
13. Aytuğ N. İrritabl Barsak Sendromu-Tanım, Klinik özellikler. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları, *Gastrointestinal Motilite Derneği 5. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu* 26-28 Kasım 2004.
14. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
15. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990;300:439-440.
16. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FEM. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 1991;32:73-79.
17. Ragnarsson G, Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:415-421.
18. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Lesley A. Houghton, Fermin M, Robin C. S. Fonksiyonel Bağırsak Bozuklukları, *Gastroenterology Türkçe Baskı* 2006;2:179-193.
19. Drossman DA, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamont N, Leserman J, Shetzline M, Dalton C, Bangdiwala SI. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome: defining an alternator. *Gastroenterology* 2005;128:580-589.
20. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, Bolus R, Shetzline M, Mayer EA, Chang L. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:896-904.

21. Guilera M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1174-1184.
22. Mearin F, Balboa A, Badia X, Baro E, Caldwell E, Cucala M, Diaz-Rubio M, Fueyo A, Ponce J, Roset M, Talley NJ. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:165-172.
23. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-34.
24. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990;99:409-15.
25. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice. *Am J Gastroenterology* 2000;95:3176-82.
26. Sperder AD, Shvartzman P, Friger M, et al. A comparative reappraisal of the Roma II and Roma III diagnostic criteria: are we getting closer to the true prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(6):441-7.
27. Dağlı Ü. İrritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2004;812;96-103.
28. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995;142:76-83.
29. Owyang C. *Harrison's Principles of Internal Medicine Fifteenth Edition*-2001;1692-1695.
30. Lynne V McFarland. State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2625-9.

31. Karaman N, Türkay C, Yöner O. The irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Türk J Gastroenterol* 2003;14;128-31.
32. Gülşen M. İrritabl Barsak Sendromu, GATA, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11;98-121.
33. Mungan Z. İrritabl Barsak Sendromu. *Gastroenterohepatoloji* 2001;243-250.
34. Williams RE, Hartmann KE, Sandler RS, Miller WC, Steege JF. Prevalence and characteristics of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2004;104:452-458.
35. Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond FF. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:420-430.
36. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-1673.
37. Margaret M. Heitkemper, PhD, RN; and Monica E. Jarrett, PhD, RN. Update on Irritable Bowel Syndrome and Gender Differences. *Nutr Clin Pract* 2008;23;275.
38. Connell AM, Hilton C, Irvine G, et al. Variation of bowel habit in two population samples. *Br Med J* 1965;5470;1095.
39. William L. Hasler. Irritable bowel syndrome and bloating. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(4);689-707.
40. Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. 2008;64;573-582.
41. Oliver Grundmann, Saunjoo L Yoon. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;1440-1746.
42. Talley N. J. Irritable bowel syndrome. *Intern Med J*. 2006 ; 36(11): 724-728.

43. Clark C, MD; and DeLegge M, MD. Irritable Bowel Syndrome: A Practical Approach. 2008;23(3);263-267.
44. Latimer P, Sarna S, Campbell D, Latimer M, Waterfall W, Daniel EE. Colonic motor ad myoelectrical activity: a comparative study of normal subjects, sychoneurotic patients, and patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1981;80:893-901.
45. Jepsen JM, Skoubo-Kristensen E, Elsborg L. Rectosigmoid motility response to ham feeding in irritable bowel syndrome: evidence of a cephalic phase. Scand J Gastroenterol. 1989;24:53-56.
46. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. Gut. 1983;24:405-411.
47. Kellow JE, Eckersley GM, Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 1992;37:168-174.
48. Rothstein RD. Irritable bowel syndrome. Med Clin North Am. 2000;84:1247-1257.
49. Coulie B, Camilleri M, Gupta V. Evidence for autonomic dysregulation in the irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2002;2:895-904.
50. Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity. J Clin Gastroenterol 2005;39:S194-203.
51. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994;107:271-293.
52. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1997;112:55-63.

- 53.** 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.
- 54.** Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, Cremon C, Santini D, Pasquinelli G, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
- 55.** Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome 2. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:S184-193.
- 56.** 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.
- 57.** Spiller RC. Post infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:1662-1671.
- 58.** Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003;125:1651-1659.
- 59.** Stam R, Ekkelenkamp K, Frankhuijzen AC, Bruijnzeel AW, Akkermans LM, Wiegant VM. Long-lasting changes in central nervous system responsivity to colonic distention after stress in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:1216-1225.
- 60.** Drossman DA. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS: a primer for gastroenterologists. *Gut* 2005;54:569-573.
- 61.** Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861-869.
- 62.** Trimble KC, Farouk R, Pryde A. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific: evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1607-1613.

- 63.** Chun AB, Desautels S, Slivka A. Visceral algesia in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III. *Dig Dis Sci.* 1999;44:631-638.
- 64.** Bueno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Patobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications, III: Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278:670-679.
- 65.** Collins SM. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand J Gastroenterol.* 1992;27 Suppl 192:102-105.
- 66.** 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.
- 67.** McKendrick W, Read NW. Irritable bowel syndrome— postsalmonella infection. *J Infection.* 1994;29:1-4.
- 68.** Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400-406.
- 69.** Mearin F, Perez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibanez A, Coderch J, et al. Dyspepsia after a Salmonella gastroenteritis outbreak: oneyear follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:98-104.
- 70.** Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003;52:523-526.
- 71.** Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalance 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.

72. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132:26-37.
73. Marshall KA, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006;131:445-450.
74. Evarest PH, Goossens H, Butzler JP, et al. Differentiated Caco-2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *E. coli*. *J Med Microbiol*. 1992;37:319-325.
75. Swain, MG, Blennerhassett PA, Collins SM. Impaired sympathetic nerve function in the inflamed rat intestine. *Gastroenterology*. 1991;100:675-682.
76. Kassinen A, Krogius- Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24-33.
77. Swidsinki A, Khilkin M, Ortner M. Alternation of bacterial concentrations in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999;116:A1.
78. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT Jr, Schuster MM. Symptoms of psychological distress associated with irritable bowel syndrome: comparisons of community and medical clinic samples. *Gastroenterology*. 1988;95:709-714.
79. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Pezzotti P, Corazziari E. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*. 1990;113:828-833.
80. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. *Gut*. 1998;42:47-53.

- 81.** Horowitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2001;344:1846-1850.
- 82.** Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides.* 2001;22:835-844.
- 83.** Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004;53:958-964.
- 84.** Camilleri M, Atansova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:425-432.
- 85.** AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:2108-31.
- 86.** Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology.* 2001;121:799-804.
- 87.** Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut.* 1999;44:226-230.
- 88.** Drossman, DA.; Corraziari, E.; Talley, NJ.; Thompson, WG.; Whitehead, WE. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment: A Multinational Consensus. McLean, VA: Degnon Associates; 2000.
- 89.** Talley N, Spiller RC. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet.* 2002;360:555-64.
- 90.** Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. A history of abuse in community subjects with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: the role of other psychosocial variables. *Digestion* 2005;72:86-96.

- 91.** Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47:861-9.
- 92.** Sanders KM. A case for Interstitial Cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996; 111: 492-515.
- 93.** Bor S, Çavuşoğlu H, İliçin G. Gastrointestinal Motilite Bozuklukları. İç Hastalıkları. Cilt 1. İkinci Baskı. 2005;1542-59.
- 94.** Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. *BMJ* 1978;2:653-4.
- 95.** Thompson WG, Creed FH, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gastroent Int* 1992;5:75-91.
- 96.** Saito YA, Locke GR, Talley NJ, et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2816-24.
- 97.** Hammer J, Talley NJ. Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999;107:5-11.
- 98.** Talley NJ, Philips SF, Melton LJ, et al. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990;31:77-81.
- 99.** Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:1143-6.
- 100.** Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984;87:1-7.
- 101.** Thompson WG. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In: *The functional gastrointestinal disorders*. Drossman DA (ed), Allen Press, Inc., Lawrence, KS, 2000:351-97.
- 102.** Foxx-Orenstein A, DO, FACP, FCG. IBS- Review and What's New. 2006;8(3):20.

- 103.** Drossman D.A: The functional gastrointestinal disorders and the Roma III process. *Gastroenterology* 2006;130;1377-1390.
- 104.** Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD,etal: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130;1480-1491.
- 105.** www.romecriteria.org.
- 106.** O'Donnell LJ, Virjoe J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990;300;439-40.
- 107.** Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:397-400.
- 108.** Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2130.
- 109.** Up to date, 14.1;2006.
- 110.** O'teary C, Wienekel P, Buckley S, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;6;1463-1467.
- 111.** Schmulson MW, Chang Z. Diagnostic approach to the patient with IBS. *Am J Med* 1999;107;205.
- 112.** Margaret M, Heitkemper and Monica E.Jarrett, PhD, RN. Update on Irritable Bowel Syndrome and Gender Differences. *Nutr Clin Pract* 2008;23;275.
- 113.** Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M, Feld AD, Palsson OS, Turner M, Drossman DA. The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1305-1315.
- 114.** Heitkemper MM, Jarrett ME, Levy RL, Cain KC, Burr RL, Feld A, Barney P, Weisman P. Self-management for women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:585-596.

- 115.** Saito YA, Prather CM, Van Dyke CT, Fett S, Zinsmeister AR, Locke GR III. Effects of multidisciplinary education on outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:576-584.
- 116.** Spiller R. Treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:329-337.
- 117.** Ilnyckyj A, Graff LA, Blanchard JF, Bernstein CN. Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:871-880.
- 118.** Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:219-225.
- 119.** Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2046-2050.
- 120.** Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-1464.
- 121.** Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40.
- 122.** Snook J, Shepherd AH. Bran supplementation in the treatment of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:511-514.
- 123.** Thompson WG, Heaton KW. Irritable bowel syndrome. 2nd ed. Abbingdon, Oxford: Health Press, 2003. 45. Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988;95:232-241.
- 124.** American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97(Suppl):1-5.

- 125.** Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Metaanalysis of smooth muscle relaxers in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:499-510.
- 126.** Palsson OS, Whitehead WE. Hormones and IBS. The UNC Center for Functional GI and Motility Disorders.
- 127.** Heitkemper MM, Jarrett ME. Pattern of Gastrointestinal and Somatic Symptoms Across the Menstrual Cycle. *Gastroenterol.* 1992;102:505-13.
- 128.** Olafur S. Palsson, Marsha J. Turner, Rona L. Levy, Andrew D. Feld, Michael von Korff, William E. Whitehead. Prevalence and predictors of non-consulting for chronic constipation. *ACG Education Universe.* 2007; ACG Abstracts.
- 129.** Whitehead WE, Crowell MD, Bosmajian L, Zonderman A, Costa PT, Benjamin C et al. Existence of Irritable Bowel Syndrome Supported by Factor-Analysis of Symptoms in 2 Community Samples. *Gastroenterol.* 1990;98:336-40.
- 130.** Heitkemper MM, Jarrett M, Cain KC, Shaver J, Walker E, Lewis L. Daily gastrointestinal symptoms in women with and without a diagnosis of IBS. *Digestive Diseases and Sciences.* 1995;40:1511-19.
- 131.** Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *American Journal of Gastroenterology.* 2001;96:2184-93.
- 132.** Jackson NA, Houghton LA, Whorwell PJ, Curren B. Does the menstrual cycle affect anorectal physiology? *Digestive Diseases and Sciences.* 1994;39:2607-11.
- 133.** Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *GUT.* 2002;50:471-74.
- 134.** Drossman DA, Li ZM, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG et al. United-States Householder Survey of Functional Gastrointestinal Disorders - Prevalence, Sociodemography, and Health Impact. *Digestive Diseases and Sciences.* 1993;38:1569-80.

- 135.** Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C. Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women and Health*. 1998;27:55-66.
- 136.** Longstreth GF, Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38:1581-89.
- 137.** Longstreth GF. Bowel patterns and anxiety. Demographic factors. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1993;17:128-32.
- 138.** Miller V, Whitaker K, Morris JA, Whorwell PJ: Gender and irritable bowel syndrome: the male connection. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:558-560.
- 139.** Gapstur SM, Kopp P, Gann PH, Chiu BC, Colangelo LA, Liu K: Changes in BMI modulate age-associated changes in sex hormone binding globulin and total testosterone, but not bioavailable testosterone in young adult men: the CARDIA Male Hormone Study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:685-691.
- 140.** Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, Seibel MJ, Eisman JA, Handelsman DJ: Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3599-3603.
- 141.** Deslypere JP, Vermeulen A: Leyding cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:955-962.
- 142.** Rubens R, Dhont M, Vermeulen A: Further studies on Leyding cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:40-45.
- 143.** Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:730-735.
- 144.** Sjolund K, Ekman R, Lindgren S, Rehfeld JF. Disturbed motilin and cholecystokinin release in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996 Nov;31(11):1110-4.

- 145.** Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001 Jan;48(1):20-7.
- 146.** Fukudo S, Suzuki J. Effects of an artificial mental stress on colonic motility, autonomic nervous system, and gastrointestinal hormones were examined in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Tohoku J Exp Med* 1987 Apr;151(4):373-85.
- 147.** Palsson OS, Morteau O, McCommons JJ, Bozyski EM, Woosley JT, Sartor RB et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) levels are elevated in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 1996;110:A730.
- 148.** Palsson OS, Turner MJ, Davies MJ, Johnson DA, Whitehead WE. Vasoactive intestinal peptide levels are elevated in the blood plasma of irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Gastroenterol.* 2001;120:718-719.
- 149.** Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, Shaver J, Bond E, Woods NF, Walker E. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996 May;91(5):906-13.
- 150.** Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O. Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J Endocrinol Invest* 2001 Mar;24(3):173-7.
- 151.** Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1998 Jun; 42(6):845-9.
- 152.** Thompson W.G. IBS in Men: A Different Disease? The UNC Center for Functional GI and Motility Disorders. Emeritus Professor of Medicine, University of Ottawa, Ontario 2007 March; 17:45:23-0700.
- 153.** Cui N, Wu BP, Wu SZ. Association of peripheral blood estradiol, progesterone and testosterone levels with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(3):367-368.