

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

**İRRİTABL BARSAK SENDROMU TEDAVİSİNDE TRİMEBUTİN VE
TEGASEROD'UN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zehra Sadak Öcal

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yalnız

TEZ DANIŞMANI

ELAZIĞ-2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yürütülmesinde büyük desteğini gördüğüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet YALNIZ'a teşekkür ediyorum.

Ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm Öğretim üyelerine, Araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tezimin bu aşamaya gelmesinde büyük payı bulunan kız kardeşim Saliha'ya, eşim İbrahim'e, oğullarım Malik ve Emir'e, annem Zülfiye Hanım, babam Burhan Bey'e manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zehra Sadak ÖCAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.0. İrritabl Barsak Sendromu.....	5
3.1. Epidemiyoloji.....	5
3.2. İBS'nun klinik alt tipleri.....	5
3.3. Klinik özellikler.....	6
3.4. Fizyolojik özellikler.....	7
3.5. Psikolojik özellikler.....	9
3.6. Tanı kriterleri.....	9
3.7. Tedavi.....	11
4. TEGASERODUN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI.....	16
4.1. Farmakodinamik çalışmalar.....	16
4.2. Farmakokinetik.....	17
4.3. Terapötik Etkinlik.....	18
4.4. Tolerabilite.....	18
4.5. Doz ve uygulama.....	19
5. TRİMEBUTİNİN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI.....	20
5.1. Opiat reseptörleri üzerindeki agonist etkisi.....	20
5.2. Gastrointestinal peptitlerin salınımı.....	20
5.3. Trimebutinin farmakokinetiği.....	21
5.4. Trimebutinin farmakodinamik etkileri.....	21
5.4.1. Trimebutinin midedeki etkileri.....	21
5.4.2. Trimebutinin İnce Barsak Üzerindeki Etkisi.....	21
5.4.3. Trimebutinin Kolon Hareketliliği Üzerindeki Etkisi.....	22
5.4.4. Trimebutinin Barsak Hareketliliğinde Strese Bağlı Değişiklikler Üzerindeki Etkisi.....	22

5.4.5. Trimebutinin Duyu Eşikleri Üzerindeki Etkileri	23
5.4.6. Trimebutinin Klinik Etkileri	23
5.5. Trimebutinin güvenliği	24
6. AMAÇ	25
7. GEREÇ VE YÖNTEM	26
7.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	26
7.2. Tedavi ve takip	27
8. BULGULAR.....	28
9. TARTIŞMA	33
10. KAYNAKLAR	39
11. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: İBS'lu Hastalarda Görülen Semptomlar ve Alt Tiplerin Belirlenmesi.....	6
Tablo 2: Baskın İBS Semptomlarını Hedefleyen Son Organ Tedavilerinde Kullanılan Spesifik İlaçlar	13
Tablo 3 : Çalışmaya Alınan Kişilerin Bazal Semptom Sıklıkları	28
Tablo 4: Çalışmaya Alınan Kişilerin Takiplerin 4. Haftasında Devam Eden Semptom Sıklıkları.....	28
Tablo5: Çalışmaya Alınan Kişilerin Takiplerin 12. Haftasında Devam Eden Semptom Sıklıkları.....	29
Tablo 6: Trimebutin Etkinliğinin Zamana Göre Kıyaslanması.....	31
Tablo 7: Tegaserod Etkinliğinin Zamana Göre Kıyaslanması.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Başlıca İBS Semptom Alt Gruplarının Tedavisi	12
Şekil 2: Karın Ağrısı Semptomunda Düzelmeler Oranları	30
Şekil 3: Sert Gaita Semptomunda Düzelmeler Oranları	30
Şekil 4: Trimebutin ve Tegaserod Verilen Hastalarda Görülen Yan Etkiler.....	32

KISALTMALAR

İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
İBS-K	: Konstipasyon Baskın İrritabl Barsak Sendromu
İBS-D	: Diare Baskın İrritabl Barsak Sendromu
Gİ	: Gastrointestinal
5HT	: 5 hidroksitriptamin
5HT4	: 5 hidroksitriptamin tip 4
5HT3	: 5 hidroksitriptamin tip 3
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans
CYP	: Sitokrom P450
SSS	: Santral Sinir Sistemi

1. ÖZET

GİRİŞ

İrritabl barsak sendromuna (IBS) sik olarak rastlanmaktadır. Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genel popülasyonda %20 olarak bulunmuştur ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastaların yarısını oluşturmaktadır. Sklığı yüksek olduğu için, tanisal yaklaşımlar, tedavi ve is gücü kaybı yüzünden önemli miktarda ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

AMAÇ

İrritable barsak sendromunun (IBS) patofizyolojisi açık değildir ve henüz etkin bir tedavisi yoktur. Periferik enkefalinerjik regülasyonla gastrointestinal motiliteyi düzenleyen trimebutin IBS tedavisinde kullanılan ajanlardan birisidir. IBS patogenezinde rol oynayan serotonin (5-hidroksi triptamin=5-HT) reseptörlerine yönelik tedavilerin de etkin olduğu bildirilmektedir. Bir 5-HT₄ reseptör parsiyel agonisti olan tegaserodun konstipasyon baskın IBS' nda etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada trimebutin ve tegaserodun IBS tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırıldı.

YÖNTEM

Çalışmaya takip ve tedaviyi sözel olarak kabul eden , Roma II kriterlerine göre tanı konulan hastalar arasından rastgele seçilen 85 kadın alındı. Son bir yıl içerisinde en az üç ay, aralıklı veya sürekli; siskinlik, abdominal ağrı veya rahatsızlık, defekasyon alışkanlığında konstipasyon ağırlıklı değişimlik olan hastalara, randomize olarak günde üç kez 200 mg trimebutin (n=43) veya günde iki kez aç karnına 6 mg tegaserod (n=42) başlandı. Tegaserod gurubundan bir hasta şiddetli bas ağrısı nedeniyle tedaviyi bıraktı, bir hasta ise takiplere gelmedi. Trimebutin gurubundan ise üç hasta takiplere gelmedi. Her grupta 40'ar hasta çalışmayı tamamladı. Tedavinin dördüncü ve 12'nci haftalarının sonunda hastalar telefonla aranarak kontrole çağrıldı ve Roma II kriterlerine göre bazal IBS semptomlarının sıklığındaki azalma değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların tamamı kadındı (n=80). Trimebutin gurubunun yaş ortalaması 45.6±13.5 (18-72), tegaserod gurubunun ise 43.3±13.6 (19-72) yıl idi (p>0.05). Bazal semptomların (karın ağrısı, siskinlik, konstipasyon ve sert gayta) sıklığı her iki grupta benzerdi. Dördüncü hafta sonunda her iki tedavi gurubunda meydana gelen yanıt

oranlari arasinda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. 12'nci hafta sonunda ise tegaserod gurubunda karin agrisi (%63) ve sert gayta (%73) sikayetlerindeki yanıt oranı, trimebutin gurubuna göre (sirasi ile %32 ve %48) anlamlı olarak yüksekti (p sirasi ile <0.01 ve <0.05). Konstipasyon (%78) ve siskinlik (%50) sikayetlerindeki yanıt oranlari da tegaserod gurubunda trimebutin gurubuna göre (sirasi ile %63 ve %35) daha yüksek olmasına ragmen istatistiki olarak anlamlı degildi (p her ikisi içinde >0.05).

SONUÇ

Konstipasyon sikâyeti üzerine her iki ilaç da benzer etki göstermekle beraber tegaserod, özellikle uzun dönemde karin agrisi ve sert gayta æemptomlari üzerine trimebutine göre daha etkindir.

Anahtar Kelimeler: Irritabl barsak sendromu, tegaserod, trimebutin

2.ABSTRACT

Efficacy Of Tegaserod And Trimebutin In The Treatment Of Patients With Irritable Bowel Syndrome

INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS) is often seen. The epidemiologic researches in western society, determine the rate as %20 in general populations and half of the patients who apply to gastroenterology polyclinic, have this syndrome. This syndrome is frequently shown, for this reason it's diagnosis approach, treatment and losing of workforce are damage the economy.

AIM

Pathophysiology of IBS is not clear and there isn't any effective treatment. Trimebutin is one of the agent which is used for to regulate gastrointestinal motility with peripheral encephalergic regulation. It is known that the cures for serotonin (5-hydroxy tryptamine = 5-HT) receptors, which take role in pathogenesis of BS, are effective. Effects of tegaserod (which is partial agonists of 5-HT₄ receptors) and trimebutin, in IBS treatment are compared.

METHOD

85 women are chosen among the women who are diagnosed according to Roma 2 criterion. And these women accept to follow the study and treatment. 200mg trimebutin (n=43) three a day or 6mg tegaserod (n=42) two a day on an empty stomach get started. These patients are complaining about bloating (periodic or continual), abdominal pain and changing the habit of defecation (in general constipation). One of the patients give up the tegaserod cure because of severe headache, and one of the patients did not follow the cure. In the group of trimebutin three patients are give up the cure. In both group 40 patients completed the cure. At the end of the fourth and twelfth week, patients are invited by phone to control and it was seen that frequency of basal IBS symptoms were less according to Rome II criteria.

FINDINGS

All the patients were woman (n=80). Average age of trimebutin group is 45.6± 13.5 (18-72). And average age of tegaserod group is 43.3± 13.6 (19-72), (p>0.05). Frequencies of basal symptoms are similar in both groups. At the end of the fourth week both two group gave the similar answers to cure. And there weren't any meaningful

differences determined. At the end of the twelfth week, abdominal pain (63%) and hard bagpipe (73%) more high than the group of trimebutin (32 - 48%), (p in queue <0.01 and <0.05). And complaining about constipation (78%) and bloating (50%) in tegaserod group higher than trimebutin group (63-35%) but not much meaningful. (For both >0.05).

CONCLUSION

Both tegaserod and trimebutin show the similar effect on constipation. But especially in long period, tegaserod is more effective than trimebutin for abdominal pain and hard bagpipe symptom.

Keywords: irritable bowel syndrome, tegaserod, trimebutin

3. GENEL BILGILER

3.0. IRRITABL BARSAK SENDROMU

Irritabl barsak sendromu (IBS), defekasyon bozuklugu ile iliskili abdominal agri veya rahatsızlık hissi semptomlari ile karakterize fonksiyonel barsak bozuklugudur. Arastirmalar toplumun yaklasik %10'unda IBS semptomlari oldugunu göstermektedir (1). Emosyonel stres, saglikla ilgili hayat kalitesinde bozulma ve yüksek saglik harcamalarına neden olur (2).

3.1. Epidemiyoloji

Irritabl barsak sendromuna genel popülasyonda yaygin olarak rastlanir. Prevalans çalismalari tani kriterlerinin degismesine bagli olarak birbirinden farkli sonuçlar vermektedir. Bati toplumlarinda, genel popülasyonda prevalans %3 ile %20 arasinda bildirilmektedir (3,4,5). Ülkemizde, Roma II kriterlerine göre yapilan çalismalarda prevalans %6.3-10.2 arasinda degismektedir (6,7). Olgularda semptomlarin %50.6'si konstipasyon baskin, %23.6'si diyare baskin ve %25.8'i hiçbiri özelligindedir (6). Hem genel popülasyonda, hem de gastroenteroloji kliniklerine basvuranlar arasinda, hastalarin çogunlugunu kadinlar olusturmaktadır (5,8).

Hastaliga yüksek oranda rastlanmasi tani, tedavi ve ise devamsizlik sonucu önemli miktarda ekonomik harcamalara neden olmaktadır. ABD'de IBS nedeniyle yilda 2.4 ile 3.5 milyon arasinda doktor viziti yapildigi ve iki milyondan fazla reçete yazildigi, hastaligin yillik maliyetinin 8 milyar dolar oldugu bildirilmistir (9). Bu bedelin bir kismina gereksiz testler, uygun olmayan tedaviler ve gereksiz cerrahi girisimler neden olmaktadır.

3.2. IBS'nun Klinik Alt Tipleri

Irritable barsak sendromu, diskilama degisiklikleri esas alinarak, diyare predominant, konstipasyon predominant ve degisken (altered) olarak siniflanmaktadır. Tablo 1, baskin olan semptomlarin kombinasyonlarına göre alt tiplerin tanimlarini göstermektedir. Hastalar tarafından diski görünümlerinin belirtilmesi, kolon transit zamaninin yaklasik bir tahminine izin vermektedir. Bununla beraber, hastaligin klinik alt tiplerine ayriminin patofizyolojisinin anlasilmasina katkisi sinirlidir ve hastalarin uzun süre takibinde, çogunun degisken (altered) tipe dönüsecegi tahmin edilmektedir (10).

Tablo 1: Irritabl barsak sendromlu hastalarda görülen semptomlar ve alt tiplerin belirlenmesi.	
Semptom	
Haftada üçten az defekasyon	
Günde üçten daha sik defekasyon	
Sert veya yumru seklinde diski	
Gevsek veya sulu diski	
Defekasyon sırasında zorlanma	
Acil defekasyon hissi	
Tam boşalmama hissi	
Diskida mukus	
Abdominal dolgunluk, siskinlik	
Diyare dominant IBS: (2),(4) veya (6)'dan 1 veya fazlası ve (1),(3) veya (5)'ten hiçbirinin olmaması; veya: (2),(4) veya (6)'dan 2 veya daha fazlası ve (1) veya (5)'ten biri.	
Konstipasyon dominant IBS: (1),(3) veya (5)'den 1 veya daha fazlası ve (2),(4) veya (6)'dan hiçbirinin olmaması; veya: (1),(3) veya (5)'den iki veya daha fazlası ve (2),(4) veya (6)'dan biri.	

3.3. Klinik Özellikler

IBS tanısında en önemli basamak, ağrı ve diskilama özelliklerinin dikkatli bir yorumudur. Karın ağrısının diskilama ile ilişkili olması ağrının barsak kökenli olduğunu düşündürür. Birçok hastada yemekten sonra semptomlar şiddetlenir.

IBS'lu birçok kadın kronik pelvik ağrı nedeniyle jinekologlara başvurmaktadır (11). Her iki hastalığın semptomlarının üst üste binmesine ek olarak, hastaların psikososyal özellikleri de birbirine benzemektedir (12). IBS'lu kadınlarda dispareni gibi seksüel disfonksiyonlar siktir (13) ve menstrüasyon süresince semptomların kötüleşmesi (14) IBS semptomlarını maskeleyebilir, fakat ağrının defekasyonla ilişkili ve barsak disfonksiyonu ile birlikte olması, durumun jinekolojik değil, bir gastrointestinal problem olduğunu ortaya koyar.

IBS hastalarında diğer gastrointestinal, somatik ve psikolojik semptomlara da sık olarak rastlanmaktadır. Retrosternal yanma ve diğer üst gastrointestinal semptomlar, fibromiyalji, baş ağrısı, sırt ağrısı ve genitoüriner semptomlar IBS ile

birlikte sik görülen durumlardir. Bununla beraber, saglik yardimi aramayan hastalarda bu barsak disi semptomlar sik görülmezler (15), bu yüzden tani için sart degildirler.

IBS tanisi, ancak anatomik bir hastaligin bulgu veya semptomlarinin olmamasi durumunda konmalıdır. Ates, gastrointestinal kanama, kilo kaybi, anemi, abdominal kitle veya fonksiyonel barsak bozuklugu ile açıklanmayacak diger alarm semptomlarin bulunmasi durumunda organik hastaliklar düşünölmelidir. Fizik muayene, diger hastaliklarin arastirilmesi ve hastanin endisesini gidermek için önemlidir. IBS'nun tipik fizik muayene bulgusu yoktur, fakat bazi hastalarda abdominal duyarlilik olabilir. IBS'na bagli karin agrisi olan hastalarda histerektomi ve diger ameliyatlarin oranı yüksektir (16). Bu hastalarin karin agrisi nedeniyle hastaneye yatis oranlari yüksek olmakla beraber, geçen 10 yil boyunca ABD'de bu oran azalmistir (17).

Inflamasyon veya tümörleri dislamak için veya uzun süreli laksatif kullanımına bagli degisiklikleri degerlendirmek için sigmoidoskopi yapilabilir. Sigmoidoskopiye bagli agrinin viseral hiperaljezinin degerlendirmesine izin verdigini savunan görüsler olsa da (18), tani koymada rutin kullanimi yüksek ekonomik harcamaya neden olmaktadır ve geçerli bir uygulama degildir (19). Birinci basamak saglik hizmetlerinde veya genel pratisyenlikte genç, IBS için tipik semptomlari olan ve alarm semptomlari olmayan bir hastada rutin olarak sigmoidoskopi yapilmasi gereksizdir. Bununla beraber, uzmanlara sevk edilen hastalarda kolon grafisi veya endoskopi genellikle yapilir. Gerekli görülen hastalarda sigmoidoskopi genellikle yeterlidir, fakat yasli, atipik semptomlari ve ailede kanser hikayesi olan ve islem için istekli hastalarda kolonoskopi veya baryumlu kolon grafisi gerekli olabilir (10).

Baslangıçta tam kan sayimi, eritrosit sedimantasyon hizi veya C-reaktif protein, gizli kanama, lökosit veya parazit için diski incelemesi bazi organik hastaliklarin dislanmasina yardimci olur. Daha ayrintili testler hastanin durumuna ve hekimin kararına göre yapilir.

IBS semptomlari kronik ve tekrarlayicidir. Hastaligin hayat süresini degistirdigine veya diger hastaliklara zemin hazirladigina dair bir bulgu yoktur.

3.4. Fizyolojik Özellikler

IBS hastalarinda barsak motilitesinin arttigini, azaldigini veya degismedigini gösteren çalismalar mevcuttur (20,21). Gözlenen degisiklikler IBS'una özgü degildir ve tüm hastalarda bulunmaz. IBS'nda konstipasyon veya diyare olmasi bir dereceye kadar

bir motilite bozuklugunu gösterir, fakat motilite degisiklikleri semptomlarin nasil ortaya çıktigini açıklamaz ve klinikte az bir öneme sahiptir.

Motilite degisikliklerinin IBS semptomlarini tamamen açıklayamaması nedeniyle patogeneizde viseral algilamanın rolü araştırılmıştır. IBS'lu hastalarda rektumun balonla distansiyonu normal kişilerden daha fazla ağrı oluşturur (viseral hipersenzitivite) (22). Viseral hipersenzitiviteyi açıklamak için öne sürülen mekanizmalar arasında, gerilmeye karşı barsakta bulunan reseptörlerin duyarlılığının artması ve merkezi sinir sisteminin duysal uyarıları işleminde bozulma sayılabilir. fMRI (fonksiyonel manyetik rezonans) çalışmaları, IBS'lularda ağrılı rektal uyarıya karşı kortikal bir ağrı merkezi olan anterior gyrus cingulatus'ta aktivasyon artışını göstermiştir (23,24). Otonom fonksiyonların ölçümü, konstipasyon predominant IBS'lularda (K-IBS) kolinerjik, diyare predominant IBS'lularda (D-IBS) adrenerjik anormallikler olduğunu göstermiştir (25). IBS'lu hastalarda somatik algılama ise normaldir.

IBS vakalarında mukozal inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Akut bir enterik infeksiyondan sonra bazı hastalarda IBS başlamaktadır (26). Son yıllarda IBS'lu hastaların kolon epitelinin histolojik olarak incelenmesinde mast hücrelerin, subepitelial lenfositlerin ve enterokromaffin hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (27). Bununla beraber, IBS tanısında rektal biyopsi gerekli değildir (28).

Birçok IBS hastası, semptomlarının yemek yedikten sonra tetiklendiğini ya da alevlendiğini bildirmektedir. Normalde yemek yeme, kolon kasılmalarına yol açar ve öğünden 30-60 dakika sonra defekasyon ihtiyacı ortaya çıkar. IBS hastalarında, defekasyon zorlaması daha çabuk ortaya çıkabilir ve buna abdominal kramp ve diyare eşlik edebilir. Ancak bazı besinler, barsak spazmlarını tetikleyerek, gecikmiş defekasyon ve konstipasyona neden olabilir. Bir öğünün etkisi, sıklıkla toplam kalori değeri ile ve özellikle de yağdan türetilen kalori sayısı ile ilişkilidir. Bunun nedeni, bitkisel ya da hayvansal kaynaklı olsun, yağın, kolon kasılmalarının güçlü bir uyarıcı olması olabilir (29).

Bazı IBS hastalarında, belirli besinlerin tüketimi, semptomları tetikleyebilir. Bu durum, özellikle D-IBS, siskinlik ve ağrı olan hastalarda yaygındır. Süt ürünleri, çikolata, kafein, alkol, mercimek ve fasulye gibi baklagiller (gaz yapıcı olarak bilinirler) bazı hastalarda sorun yaratabilen spesifik besin örnekleridir. Besin alerjisi ya da duyarlılığı, bazen yanlışlıkla IBS şeklinde tanımlanır, çünkü her iki durum da, karın ağrısı ve

diyareye yol açabilir. Ancak besin alerjisi, gastrointestinal (GI) kanal dışındaki semptomların varlığı ile tanımlanabilir (29).

Belirli ilaçlar, IBS semptomlarını tetikleyebilir veya alevlendirebilir. Laksatifler, normal barsak fonksiyonunu bozabilirler ve dönüşümlü diyare ve konstipasyon nöbetlerine yol açabilirler; narkotikler ise (ör; kodein, pholcodine ve dihidrokodein), konstipasyon, siskinlik ve abdominal kramplara neden olabilir.

Kalsiyum kanal blokerleri ve anti depresanlar da, diyare ve konstipasyon gibi GI semptomlarına neden olabilirler (29).

Barsak semptomlarının, GI fonksiyon bozukluğunun varlığına bakılmaksızın, menstrüel siklus ile değiştiği bilinmektedir. Ancak, bu etki, normalde asemptomatik olanlardan ziyade, IBS'li kadınlarda daha sık görülmektedir (30). Semptomlar, progesterona yanıt olarak ortaya çıktığı saptanan kolon kas tonusundaki bir azalma ile ilişkili olabilir. Bu da cinsiyet hormonlarının, IBS'de etiyolojik bir role sahip olma olasılıklarını artırmaktadır (29).

Özet olarak, patofizyolojik olayların, dismotilite, barsak hipersenzitivitesi, semptom algılanmasının değişmesi, duyuşal ve otonom sinir disfonksiyonu, değişmiş beyin aktivasyonu, mukozal anormallikler ve psikolojik değişikliklerin dahil olduğu "beyin-barsak eksenini" aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Mevcut bilgiler, bu bulguların hastadan hastaya değişiklik göstermesi nedeniyle ortak bir yargıya varılmasına izin vermemektedir.

3.5. Psikolojik özellikler

Bir çok çalışma, IBS hastalarında kişilik bozukluklarının, psikiyatrik hastalıkların ve "hastalık davranışının" organik hastalığı olanlardan veya normal kişilerden daha sık olduğunu göstermektedir (3,31,32). Major depresyon, panik bozukluk ve agorafobi IBS'li hastalarda, diğerlerinden daha siktir ve siddete maruz kalma hikayesi ve IBS gelişmesi arasında bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (33,34). Psikolojik stres skorları düşük IBS hastalarının tedaviye cevap oranları ve prognozu diğerlerinden daha iyidir (35). Sık görülmesine rağmen, semptomlara psikolojik bozuklukların eşlik etmesi IBS'ni diğer organik hastalıklardan ayırmada çok değerli değildir.

3.6. Tanı kriterleri

IBS tanısında günümüzde belirli tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bunlar içinde 1978 yılında tanımlanan Manning kriterleri (36) günümüze dek pek çok epidemiyolojik

çalışmada kullanılmıştır. Manning kriterlerinden sonra, Kruis ve arkadaşları (37). IBS'nda organik hastalıkları dışlama değeri olan bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bunlardan sonra büyük ölçüde Manning kriterlerinden köken alan Roma I kriterleri 1992 yılında, Roma II kriterleri (8) ise 1999 yılında yayınlanmıştır. Son yıllarda Roma tanı kriterlerinin klinik uygulamada kullanımı yaygınlaşsa da, esas olarak IBS tanı ve tedavi çalışmalarına hasta katmada ortak kriter kullanımı için geliştirilmişlerdir. Roma II kriterleri içinde yer alan süre kriteri, karında rahatsızlık ya da agrinin son 12 ayda en azından 12 hafta (ardil olması gerekli değil) olması gereği, Roma I kriterlerine göre duyarlılık düşüklüğüne neden olmaktadır. Roma II kriterleri semptomatik hasta gerektiren klinik çalışmalar için son derece uygundur ancak toplumda IBS prevalansinin düşük saptanmasına neden olabilir (38).

IBS Tanısında Manning kriterleri;

Defekasyonla geçen ağrı ve aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması;

- 1.Agrinin başlamasında daha sık diskilama
- 2.Agrinin başlamasında daha yumuşak diskilama
- 3.Görülebilir abdominal distansiyon
- 4.Mukus pasajı
- 5.Yetersiz boşalma duygusu (39).

Roma I kriterleri;

Defekasyonla geçen ve/veya diskilama kıvamında değişikliklerle ilişkili karın ağrısı ile birlikte aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması;

- 1.Barsak hareketi sıklığında değişim (>3/gün ya da <3/hafta)
- 2.Diskilama şeklindeki değişim (topak şeklinde/sert ya da yumuşak/sulu)
- 3.Rektal mukus diskilama

4.İkinme, acilen tuvalete çıkma ya da defekasyondan sonra tam olmayan diskilama hissi bulunması

- 5.Siskinlik ya da abdominal distansiyon (39).

Roma II kriterleri;

Son 12 ay içinde, aralıklı veya birbirini takip eden en az 12 hafta süreyle, aşağıdakilerden en az ikisiyle karakterize olan karın ağrısı veya rahatsızlığı;

1. Defekasyonla azalma göstermesi ve/veya
2. Agrinin başlangıcında diskilama sıklığında değişime ile birlikte olması,
3. Agrinin başlangıcında diski şeklinde değişime ile birlikte olması (39).

3.7. Tedavi

Hasta eğitimi, herhangi bir IBS tedavi programında ilk adım olmalıdır. IBS, toplum tarafından iyi anlaşılmamış bir bozukluktur ve çeşitli yanlış algılamalarla ilişkilidir. Örneğin, sıklıkla psikosomatik bir hastalık olarak ele alınır ve bu da, hastaların hastalıkları nedeniyle kendilerini suçlamalarına yol açabilir. Başka hastalar da, semptomlarının, kanser gibi ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalığın göstergesi olmasından korkabilir. Dolayısıyla, tüm hastalara, aşağıdaki noktalar açısından, bilgi ve güven verilmelidir:

IBS'unun nedenleri ve tetikleyicileri, semptomatoloji, hastalık süreci (IBS'unun tıbbi bir durum olmasına rağmen, yaşamı tehdit etmediği konusundaki güvence dahil olmak üzere), IBS prevalansı, mevcut tedaviler (gerçekçi faydalar ve olası yan etkiler dahil olmak üzere) (40).

Yaşam tarzı değişiklikleri, güvenilir ve pahalı olmayan ilk tedavi yaklaşımı olarak ileri sürülebilir. Diyetlerinde uygun değişiklikler yapan birçok IBS hastasında, semptomların sıklığı ve şiddeti azalacaktır. Bilinen "tetikleyici besinlerden" kaçınmak, bariz bir ilk adımdır ve hastalara sorun yaratabilen diğer besinlerin tanımlanabilmesi için, bir "diyet günlüğü" tutmaları önerilebilir. IBS semptomlarının giderilmesinde, yardımcı kanıtlanmış olan diyet değişiklikleri şunlardır:

Süt ürünlerinin aliminin azaltılması veya elimine edilmesi, besinlerle yeterli lif almak (kepekli tahıllar, meyve ve sebzeler, iyi bir kaynaktır), fasulye ve mercimek gibi, iyi sindirilmeyen, fermente olan karbonhidratlı baklagillerden kaçınmak.

Sık sık, az az yemek,

Yağ az karbonhidratı yüksek öğünler yemek,

Sıvı aliminin artırılması (özellikle destek lif alınıyor ise önemlidir) (40).

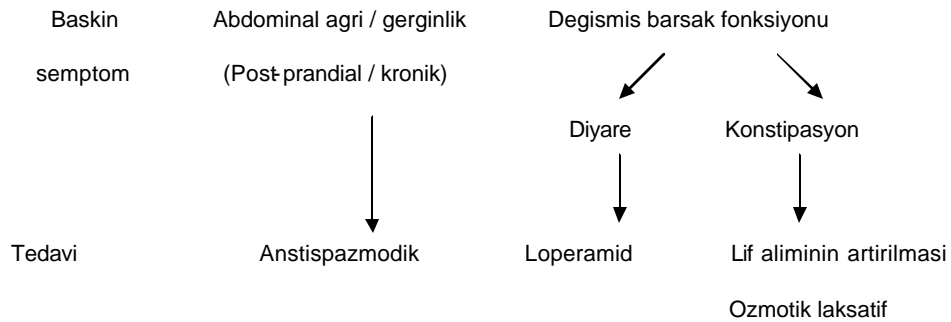
Stres tedavisi ve gevseme teknikleri de, IBS'li hastaların tedavisinde, yararlı seçenekler olarak ele alınmalıdır. Stres yönetimi programına katılan hastaların üçte

ikisi, semptomlarının iyileştini ve daha az ve daha hafif nöbetler geçirdiklerini bildirmistir (40). Yararlı etkiler, tedavi başlangıcından sonra, en az 12 ay devam etmiştir.

IBS semptomlarının, psikolojik sorunlarla tetiklenebildiği ya da alevlenebildiği bilinmektedir ve standart tedaviye yanıt vermeyen IBS hastalarında, psikoterapinin yardımcı olduğu bulunmuştur (41). Hipnoterapinin de, hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve işe gitmemeyi azalttığı gösterilmiştir (42). Hem psikoterapi hem de hipnoterapi nispeten pahalidir ve zaman alıcıdır. Daha çok medikal tedavilere yanıt vermeyen hastalarda önerilmektedir.

IBS'nin geleneksel ilaçlarla tedavisi ile sınırlı bir başarı elde edilmesi, birçok hastanın alternatif tedaviler aramasına yol açmıştır (43). Bitkisel tıp, geleneksel Çin tıbbi (bitkiler ve akupunktur dahil), ayurveda, geleneksel Japon tıbbi ("kompo") ve bakteri kültürleri mevcut alternatif tedavilerden bazılarıdır.

IBS semptomları olan kişilerin sadece %10'u doktora başvurmuştur (44). Bunlardan % 25 kadarının tedaviye yanıt vermeyeceği, hatta kötüleşecekleri tahmin edilmektedir (29). Bazı vakalarda, hastanın semptomlarını iyileştirmek için, basit yaşam tarzı değişiklikleri yeterlidir. Ancak birçoğunda bir tetikleyici ile karşılaştıklarında (tanımlayabilir ya da tanımlayamayabilirler) semptomları nüksetmeye devam edecektir. Bu hastalarda, güncel farmakolojik seçenekler, baskın semptomların tedavisine yönelmektedir (şekil 1).



Şekil 1. Başlıca IBS semptom alt gruplarının tedavisi (29).

Tedavi genellikle semptomla ilgilidir ve hastanın birçok farklı ağrı alması gerekebilir. Örneğin, hastada abdominal ağrı ve gerginlik var ise antispazmodik bir ajan verilebilir. Diyareli hasta ise loperamid gibi antidiyareik bir ajan alabilir. Konstipasyonlu bir hastaya, lif desteği (ör; ispaghula kabuğu) ve/veya laktuloz gibi ozmotik bir laksatif verilebilir. Spesifik bir semptomu hedefleyen bu tedaviler, son-organ tedavileri olarak

siniflanir. Ayrica psikolojik sorunlari olan bir hasta, antidepresanlar veya anksiyolitikler gibi santral etkili ajanlarla da tedavi edilebilir. Son organ tedavileri ve santral sinir sistemi (SSS) tedavilerinin örnekleri, tabloda sıralanmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Baskin IBS semptomlarını hedefleyen son organ tedavilerinde kullanılan spesifik ilaçlar

Ilaç tipi	Örnekler	Hedeflenen baskin semptom
Prokinetik ajanlar	Sisaprid	Konstipasyon
Stimülan laksatifler	Antranoidler	Konstipasyon
Kitle oluşturan laksatifler	Kepek Ispaghula(psyllium) kabuğu Sterculia Karboksimetilsellüloz Polikarbofil	Konstipasyon
Antidiyareikler	Loperamid	Diyare

Laksatifler, lif artışı ve sıvı alımı gibi beslenme önlemleri yetersiz ise de, K-IBS tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Laksatiflerin üç ana sınıfı vardır (29).

- Kitle oluşturan laksatifler
- Yumusatıcı laksatifler
- Stimülan laksatifler

Kitle oluşturan laksatiflere; kepek, ispaghula (psyllium) kabuğu ve sterculia gibi bitkisel lifler ve karboksimetilsellüloz ve polikarbofil gibi sentetik ajanlar dahildir. Kitle oluşturan laksatifler, barsaktaki sıvıyı absorblar ve yumusatıcı jel oluşturacak şekilde siser. Barsak içeriğindeki artan kitle, peristaltizmi uyarır ve kolon geçiş süresini azaltır. Kitle oluşturan laksatiflerin etkinliğini optimal hale getirmek için, sıvı alımının artırılması önerilir ve böylece, oluşan kitle şeklinde materyalin tıkanıklık yapma riski önlenir (29).

Laktüloz gibi hiperozmotik ajanlar, barsak lümeni içinde ozmotik basıncı artırarak, su tutulması ve diskıda yumusama ve kayganlaşma sağlarlar (29).

Antranoidler ve polifenil türevleri gibi stimülan laksatiflerin kronik kullanımı, zararlı olabilir ve önerilmez. Ancak K-IBS'li birçok hasta, bu ajanları düzenli olarak kullandıkları için potansiyel olarak geri dönüşümsüz kolon harabiyeti oluşabilir (29).

Antidiyareik ajanlar, D-IBS'li hastalarda, barsak motilitesini azaltmak için kullanılabilir. Opioid türevleri, barsagin dairesel ve longitudinal kaslari üzerine etki göstererek motiliteyi azaltip, GI geçis süresini artirirlar (45). Santral opioid reseptörlerine de baglanarak, GI mukozadan sekresyonu azaltirlar.

Antispazmodik ajanlar, kolondaki asiri düz kas kasilmalarini azaltarak, karin agrisini giderirler. Kullanilan ajanlar sunlardir;

- Antikolinerjikler
- Düz kas gevseticileri
- Kalsiyum kanal blokerleri

Hyosin gibi selektif olmayan antikolinerjik ajanlari kullanimi görme bozuklugu, agiz kurumasi, tasikardi gibi sikintili yan etkilere neden olur. Yeni bir grup ilaç, GI kanal düz kasina karsi daha büyük bir selektiviteye sahiptir (örn: disiklomin, simetropium bromid, propantelin bromid) ve kullanimlari sonucu daha az yan etki görülür. Kas spazmlarini gidermek için, dogrudan etkiyen düz kas gevseticileri kullanilir. Alverin, mebeverin ve nane yagi halen, IBS'de kullanilan ajanlardandir (29).

Pinaverium bromür gibi GI kanala selektif kalsiyum kanal blokerlerinin, IBS'deki karin agrisinin tedavisinde yararli olduklari gösterilmistir. Bu ilaçlar GI kanal düz kasini gevsetirler ve kalin barsaktan su absorpsiyonunu uyararak D-IBS'li hastalarda gaita kivamini düzeltirler (29).

Antidepresanlari, özellikle affektif bir bozukluk eslik ediyorsa IBS tedavisinde, bir rolü olabilir. Ayrica, depresif olmayan hastalarda, düşük doz trisiklik antidepresanlari, oroçekal geçisi hizlandirdigi bulunmustur (46,47). Bu etkilerin olusma mekanizmasi açık degildir.

1988'de, Klein, IBS tedavisinde kullanilan ilaçlari "kontrollü" çalismalarinin bir derlemesini yayinlamistir, fakat bulgulari IBS hastalarini veya doktorlarini çok rahatlatmamistir (47). Ancak on yildan daha fazla bir süre sonra, IBS'nin fizyopatolojisine ait bilgilerde önemli ilerlemeler olmustur ve birkaç yeni ajan, bu hastaligin ümit vaat eden tedavileri olarak ortaya çikmektedir.

Geleneksel olarak, IBS farmakoterapisi, ajanlar kullanilarak, normal motilitenin yeniden saglanmasina odaklanmistir. Daha yeni olarak, barsaktan çikan afferent sinirsel yolaklara ait çalismalar, alternatif tedavi yaklasimlarinin gelismesine yol açmistir.

5-hidroksitriptamin (HT), hem beyin, hem de enterik sinir sisteminde önemli bir nörotransmitterdir. 5-HT içeren intrinsek nöronların, GI motilite kontrolünde rol oynadıkları bulunmuştur ve viseral duyu fonksiyonunun düzenlenmesinde yer almaları da olasıdır. 5-HT aktivitesinin değiştirilmesinin, IBS dahil, GI fonksiyon bozukluklarının bazısında, yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (48,49). 5-HT reseptörünün en az, altı majör alt tipi tanımlanmıştır. Ancak, GI kanalında en önemlilerinin 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin oldukları görülmektedir (48,49).

5-HT₃ reseptörlerinin fonksiyonel rolü, çok iyi anlaşılmamıştır, fakat kolon motilitesinin düzenlenmesi ve viseral ağrının algılanmasında rol alabilirler. 5-HT₃ reseptör antagonistleri, konstipasyona neden olur, kolon geçişini yavaşlatır ve gastrokolonik yanıtı inhibe ederler (48,49). Birkaç 5-HT₃ reseptör antagonisti, bugün antiemetik olarak pazarlanmaktadır ve bazıları IBS'li hastalarda incelenmiştir:

Bugün antiemetik olarak pazarlanan bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron, plaseboya kıyasla, daha sıkı barsak hareketleri ve daha az karın ağrısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Alosetron, D-IBS'de kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Sadece kadın hastalarda barsak fonksiyonunu ve ağrıyı iyileştirdiği gösterilmiştir (51).

5-HT₄ reseptör aktivasyonunun, düz kas tonusu, mukoza elektrolit salgısı ve peristaltik refleks üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Aynı zamanda barsak lümeninin gerilmesine karşı reaksiyon veren enterik nöronların duyarlılığını da artırdığı görülmektedir. Dolayısıyla, 5-HT₄ yolunun selektif olarak düzenlenmesiyle, GI fonksiyonun normalize edilmesi mümkün olabilir (52).

Pilot bir çalışmada, 5-HT₄ reseptör antagonisti piboserodun, D-IBS semptomlarını giderdiği bulunmuştur (52). Ancak, piboserodun klinik etkinlik ve güvenilirliğini doğrulamak için, daha geniş çalışmaların ek verilerine ihtiyaç vardır.

Prukaloпрid (R093877), kronik konstipasyon tedavisi için geliştirilmekte olan, prokinetik özelliği olan bir 5-HT₄ reseptör agonistidir. Spontan barsak hareketlerinin sayısını artırdığı ve kronik konstipasyonun diğer semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (53).

Tegaserod; K-IBS'li hastalarda karın ağrısını giderdiği ve barsak fonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuş olan, güçlü ve spesifik bir 5-HT₄ reseptörü parsiyel agonistidir (54). Ayrıca, siskinlik ve gaita kıvamının iyileştirilmesinde de, etkinliği kanıtlanmıştır (55).

4. TEGASEROD'UN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Tegaserod, kimyasal yapısı 3-(5-Metoksi-1H-indol-3-metilen)-N pentil karbazimidamid hidrojen maleat olan bir indol karboksialdehit derivativesidir. 5-HT4 reseptörleri üzerine selektif agonist etkisi vardır (56).

Tegaserod'un 5-HT4 reseptörleri üzerine etkisi serotonin'in % 21 ' i kadardır, diğer serotonin reseptörler ve muskarinik, histamin, adrenerjik (1ve 2), dopaminerjik (D1 ve D2), opioid reseptörler üzerine etkisi ise ihmal edilebilir düzeydedir (56).

5HT4 reseptörleri SSS'de dopamin salinimini modüle ederler, hafıza ve kognitif fonksiyonlar üzerine direkt etkiye sahiptirler (57). Kalpte pozitif kronotropik etkileri vardır. Adrenal kortekste 5HT4 reseptörlerinin aktivasyonu aldosteron salinimi stimule edilir (58). Mesanede bu reseptörlerin aktivasyonu detrusor tonusu artırır (59). Safra kesesinde 5HT4 peristaltik refleksi aktive eder, ek olarak, eksitatör ve inhibitör motor nöronlar, enterositler, sekretör motor nöronlar ve beyaz kas hücreleri de 5HT4 reseptörlerine sahiptirler (60).

Özet olarak, 5HT4 reseptörlerinin aktivasyonu gastrointestinal sekresyon ve peristaltik refleksi stimule eden, prokinetik etkinin öncüsüdür (61,62).

Eski çalışmalar, kolonik motor hastalıklarında mikst 5HT3 antagonist -5HT4 agonisti sisaprid ile tedavinin genellikle düşük etkili olduğunu göstermiştir (63,64). Bu sisapridin 5HT3 antagonistik etkisinin, vakalarda kolonik hareketin inhibisyonuna bağlanabilir (65,66). In vivo ve in vitro çalışmaların her ikisinde tegaserodun kolonik motor aktivite üzerine stimülatör etkili olduğunu göstermiştir (67).

4.1. Farmakodinamik çalışmalar

Kobay ve rat kolonuna, tegaserodun intraluminal enjeksiyonu ile 5HT4 reseptörlerinin aktivasyonu, intrinsik primer sensorial nöronlardan, kalsitonin geniyle ilişkili peptid salgılanmasıyla kolinerjik ara nöronları aktive edip peristaltik refleksi stimule etmiştir (60).

İnsanlarda yapılan farmakodinamik çalışmalar sınırlıdır. Sağlıklı gönüllülerle yapılmış birkaç çalışmada tegaserodun gastrointestinal traktüs üzerine etkisi araştırılmıştır. Sağlıklı erkeklerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, tegaserod 1.2 mg intravenöz, 12 mg peroral 4 gün verildiğinde mide, ince barsak ve kolondan geçiş zamanının hızlandığı görülmüştür (68). Appel ve arkadaşlarının (68, 69) benzer şekilde yaptığı çalışmalarda kolon fonksiyonları normal olan ve kolonik transit zamanı gecikmiş 2 gruba tegaserod 7 gün verilmiş ve geçiş zamanının hızlandığı gösterilmiştir.

Saglikli gönüllü bir grupta yapilmis plasebo kontrollü çalismada 12 mg tegaserod verildiginde erken postprandiyal ve uzamis geç postprandiyal kolonik tonusun arttigi görülmüştür (70).

Elimizde IBS'lilerde yapilmis mevcut sadece bir çalismada düşük doz tegaserod kullanilmis. Plasebo kontrollü bu çalismada Prather ve arkadaslari (71) tegaserod 4 mg/gün dozunda 1 hafta verdiklerinde, konstipasyon predominant IBS'lu hastalarda ince barsaktan geçis zamani anlamlı olarak hizlanmis, gastrik bosalma hizindaki artis ise anlamlı bulunmamistir (71). 48 saatte, proksimal kolonun bosalması temel alindiginda tegaserodun etkisi plasebodan anlamlı farklı bulunmamistir (71).

Yayimlanmis sadece bir çalismada erkeklerde tegaserod etkisine rektal hassasiyet vardir. Tegaserod 6 mg sabah ve akşam verilen saglikli, kadın çalisma grubunda rektal distansiyona hassasiyette azalma ve bu yüzden ağriyi azaltici etkiye sahiptir (72).

4.2. Farmakokinetik

Farmakokinetik çalismalar oral verildiginde tegaserodun hizli bir şekilde absorbe edildigini göstermistir. Plazma pik seviyesine 1-1.3 saatte ulasir (73). Kararlı plazma konsantrasyonuna ulasması 8 gündedir (74), bu konsantrasyon seviyesi 0.7-5.6 mikrog./l 'dir (75). Tegaserod kanda büyük oranda alfa-1 glikoproteine baglanır ve kan beyin bariyerini geçemez. Tegaserod iki yolla parçalanir. Major yol oksidasyon ve glukronidasyon ile gastrik asit hidrolizidir. İkinci yol karacigerde direk glukronidasyondur. Tegaserod ve onun metabolitlerinin yaklaşık olarak 2/3'ü feçese, kalan 1/3'ü ise idrara ekskrete edilir. Yarılanma ömrü 11±5 saattir (73). Bu farmakokinetik karakteristiginden dolayi yemekten önce günde iki dozda alınması önemlidir.

Yas ve cinsiyet tegaserodun farmakokinetigini etkilemez (76). Plazma tegaserod konsantrasyonu mide pH'ından etkilenmekte ise de, H₂ reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda doz arttirilmesine gerek yoktur (77,78). Karaciger sirozlu ve orta derecede renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur (79,80).

In vitro kosullarda sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP1A2 ve CYP2D6'da hafif inhibisyon olmakla birlikte, çalismalarda klinik açıdan önemli boyutta etkilesim gözlemlenmemistir. Tegaserod için ana metabolik yol enzimatik olmayan presistemik

hidroliz olduğundan, es zamanli kullanılan ilaçlar plazma düzeylerini etkilememektedir (78).

4.3. Terapötik Etkinlik

Konstipasyon predominant IBS bulunan hastalara (%83'ünden fazlası kadın) ağız yoluyla 12 hafta süreyle günde iki kez 6 mg (bir çalışmada 2 mg) tegaserod verilen büyük boyutlu (n=881 (81), 1519 (82) ve 520 (83)), çift kör ve rasgele yöntemli üç çalışma, tegaserodun plasebodan üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların hepsinde birincil etkinlik son noktaları, genel rahatlamanın öznel genel değerlendirilmesine dayandırılmıştır. İki çalışmada, hastalara "Geçen hafta IBS açısından kendinizi nasıl hissettiginizi, özellikle genel iyi olma haliniz, karında rahatsızlık, ağrı ve tuvalete çıkma alışkanlığında değişime açısından düşünün, belirtilerde rahatlamayı nasıl değerlendiriyorsunuz?" sorusu sorulmuştur. Yanıtlar, değerlendirmelerin %50 ve üzerinde tümüyle ya da önemli derecede rahatlama ya da %100'ünde tedavinin son dört haftasında kısmen rahatlama şeklinde tanımlanmıştır (81,82). Üçüncü çalışmada Asya- Pasifik kökenli hastalara (%34'ü Çinli) "Geçtiğimiz hafta IBS belirtilerinde tatminkar bir rahatlama olduğunu düşünüyor musunuz?" sorusu sorulmuş, yanıt tedavinin ilk 4 haftasında %75 ve üzerinde olumlu yanıt şeklinde tanımlanmıştır (83).

Genel rahatlama yanıt oranları, günde iki kez 6 mg ile %46.8 ve plasebo ile %28.3'dir (plasebo ile karşılaştırmada $p < 0.0001$). Bu çalışmalarda 4-12 haftada plaseboya göre günde iki kez 6 mg tegaserod ile yanıt verenlerin oranında artış %12-65'tir. Tegaseroda yanıt erken (1 hafta içinde) alınmaya başlanmış ve bu, 12 haftalık tedavi süresince devam etmiştir (84).

Semptomlarda tatminkâr rahatlama sağlanan hasta oranı, tegaserod ve plasebonun kesilmesini izleyen 4 haftalık sürede azalmış, ancak bu süre içinde başlangıç düzeylerine erismemiştir. Tegaseroda yanıt verenlerde ilacın kesilmesinin incelendiği, kör yöntem kullanılmayan 8 haftalık bir çalışmada, plasebo verilenlere göre tegaserod verilen hastaların daha fazlasında semptomatik remisyon korunmuştur (84).

4.4. Tolerabilite

Konstipasyon predominant IBS bulunan kadınlarda ağız yoluyla günde iki kez 2 mg veya 6 mg tegaserod tedavisi iyi tolere edilmiştir (85). Klinik çalışmalarda tegaserodla ilişkili olarak en sık bildirilen istenmeyen olay, tegaserodla %10-11 (ilaç verilenlerin %1.6'sında tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır) ve plasebo ile %4-5

insidansla diyaredir. Diyare genellikle tedavinin ilk 7 gününde ortaya çikmis ve bir çok hastada yalnızca bir epizot gelismistir. Diyarenin baskin olduğu IBS'lu hastalardan tegaserod verilenlerle plasebo verilenlerde toplam diyare insidansi benzer düzeydedir (86). Konstipasyon predominant IBS bulunan hastalarda tegaserod tedavisini uzun süre (en fazla 12 ay) devam ettirmek tolerabilite profilinde önemli boyutta bir degismeye neden olmamistir (87). 12 haftalik tedavi boyunca laboratuvar ya da EKG analizlerinde klinik açıdan önemli boyutta bir degisme olmamistir. Düşük dozda antidepresan ilaçların yanına tegaserod tedavisi eklenmesinin istenmeyen olay insidansında artışa yol açtığı izlenimi edinilmemistir (87).

4.5. Doz ve uygulama

Oral tegaserod birçok ülkede konstipasyon predominant IBS bulunan kadınların semptomatik tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Tavsiye edilen doz, 4-6 haftalik bir ya da iki kür halinde olmak üzere, günde iki kez, öğünlerden önce 6 mg'dir. Dört hafta tedaviden sonra hiç yanıt yoksa tedavi kesilmelidir. Çalışmalar konstipasyon baskin IBS'lu kadın hastalar üzerinde odaklanmıştır ve bu nedenle tegaserodun erkeklerdeki etkinliği belirlenmemistir (88,89). Hafif- orta siddette böbrek ya da hafif karaciğer yetersizliği için doz ayarlanmasına gerek olmamakla birlikte, siddetli böbrek ya da orta siddette-siddetli karaciğer hastalığı bulunanlarda tegaserod endike değildir. Diyare insidansında artışla basa çıkamayacak durumdaki hastalarda temkinli olunması tavsiye edilir.

5. TRIMEBUTİNİN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Trimebutin [3,4,5-trimetoksibenzoik asit 2-(dimetilamino)-2-fenilbutil ester] ilk olarak Jouveinal Laboratuvarları tarafından sentez edilmiştir (90).

Trimebutinin etkisi aşağıda tanımlanan iki mekanizma aracılığı ile sağlanır.

5.1. Opiat Reseptörleri Üzerindeki Agonist Etkisi

Trimebutinin opiat reseptörleri üzerindeki agonist etkisi önce köpeklerde gösterilmiştir (91). Daha sonra *in vitro* çalışmalar, trimebutin ve metabolitinin (N-monodesmetil-trimebutin veya nor-trimebutin) beyin membranlarında ve miyenterik sinaptozomlarda yer alan μ , δ , κ opiat reseptörlerine bağlandığını göstermiştir (92). Morfin veya loperamidin aksine trimebutin herhangi bir belirli opiat reseptörü alt tipine daha yüksek bir afiniteyle bağlanmaz (93). Trimebutinin opiat reseptörlerine bağlanmasıyla ilgili bu spesiflik eksikliği, transmural elektriksel stimülasyona tabi tutulan izole edilmiş intestinal parçalarda elde edilen sonuçlarla doğrulanmıştır. Trimebutinin opiat reseptörlerine karşı afinitesi, enkefalinlerin ve dinorfininkinden daha düşüktür (94). Trimebutinin intestinal motiliteyi düzenleyici etkisi, myojenik etkisinden ziyade kolinerjik ve adrenerjik sinirler üzerinde etkisine bağlı olabilir (95). *In vivo* olarak, trimebutin bilinci yerinde olan hayvanların yani sıra amestezi yapılmış hayvanlarda da etki eder (96,97) ve düzenleyici özellikleri, alt mezenterik düğümdeki nöronların postsinaptik uyarıcı potansiyelleri üzerindeki çift yönlü-uyaran ve yatıştırıcı etkisiyle sonuçlanabilir (98).

5.2. Gastrointestinal peptidlerin salınımı

Köpeklerde, trimebutin, morfin gibi, aç ve tok karnina kandaki motilin seviyeleri ni artırırken (93), gastrin, glukagon pankreatik polipeptid, insülin, gastrin inhibitör peptid ve vazoaaktif intestinal peptiddeki postprandial artışı engeller (99, 100, 101).

Ancak bu sonuçlardan, trimebutinin hormon seviyelerini doğrudan endokrin hücreleri ya da hormon metabolizması üzerinde etki ederek mi yoksa motilite üzerindeki dolaylı etkisiyle mi sağladığı tam olarak anlaşılamamaktadır. Diğer taraftan, trimebutinin bazı motor etkileri, trimebutin hormonlarla etkileşiminin sonucu olabilir. Örneğin, vazoaaktif intestinal peptid salımının lokal inhibisyonu, trimebutin vazoaaktif intestinal motilite üzerindeki etkisini kısmen açıklayabilir (102).

Köpeklerdekinin aksine insanlarda trimebutin kandaki motilin seviyelerini arttırmaz (103-104). Ayrıca, trimebutinin karni aç olan deneklerde gözlenen plazma

motilin artisini ortadan kaldirdigi anlasilmistir. Ayni çalismada kolesistokin ve pankreatik polipeptid plazma seviyeler trimebutin enjeksiyonu ile degismezken prolaktin seviyesi artmistir. Öte yandan baska bir çalismada pankreatik polipeptidin plazma seviyesi trimebutin enjeksiyonundan ardindan artmistir (105). Son olarak, trimebutinin aktif gastrit hastalarinda plazma gastrin seviyesini azalttigi anlasilmistir (106).

5.3. Trimebutinin farmakokinetigi

Insanlarda, tek bir oral doz trimebutinin (2 mg/kg) ardindan pik plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulasilir ve plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir (90).

Trimebutinin ana metaboliti olan nor-trimebutin, karacigerde olur ve trimebutinin farmakolojik öze lliklerini, özellikle kolonda ortaya koyar (96).

5.4. Trimebutinin farmakodinamik etkileri

5.4.1. Trimebutinin midedeki etkileri

Saglikli deneklerle gerçeleştirilen çift-kör çapraz bir çalismada oral trimebutin (200 mg) sivilarin gastrik bosalmasini % 19 oraninda hizlandirmistir. Maksimum etki 40 dakika sonra gözlenmistir (107). Kronik gastriti olan 21 hastada, trimebutinin gastrik bosalma üzerindeki etkisi kan numunelerinde asetaminofen tayini teknigi kullanilarak incelenmistir.

Trimebutin tedavisinden ve ilacin alınmasindan 15 dakika sonra ölçülen plazma asetaminofen seviyeleri plaseboya kiyasla belirgin oranda yüksek bulunmustur ($P < 0.05$). Trimebutin, geciken gastrik bosalmayi önemli oranda hizlandirmistir ($P < 0.025$) (108).

Trimebutinin gastrik motor faaliyeti üzerindeki etkilerini degerlendiren az sayıda çalisma vardir. Ülsere bagli olmayan dispepsi sikayeti olan 18 hastada, intravenöz trimebutin (1 mg/kg) ilk 10 dakika içinde motor faaliyetinde düzenli bir artisla bifazik monometrik bir tepki olusturmus ve daha sonraki 30 dakikada da önemli bir inhibisyon görülmüştür (109).

Son olarak, trimebutin bazal gastrik asit salgılanmasini ve pentagastrin ile saglanan salgılanmayi degistirmez (110).

5.4.2. Trimebutinin Ince Barsak Üzerindeki Etkisi

Insanlarda, trimebutin hem aç hem de tok karnina intestinal motiliteyi canlandirir (103). Aç karnina, trimebutinin intravenöz enjeksiyonu (100 mg), Migratuvar

Motor Kompleks (Motor migrating Complex, MMC)' de spontan bir faz III ile süre ve yayılma hızı açısından çok benzeyen prematüre bir faz III'e yol açmıştır (104).

5.4.3.Trimebutinin Kolon Hareketliliği Üzerindeki Etkisi

İnsanlarda, trimebutin (100 mg, intravenöz) karni aç olan deneklerde morfinin aksine kolon motilitesini degistirmemistir (111). Yine de trimebutin, kabizlik çeken hastalarda motiliteyi arttirdigi (112), ancak diyare predominant IBS hastalarinda motilite hizini azalttigi (113) için kolon motilitesini düzenleyebilir. Trimebutinin düzenleyici etkisi, kolon motor faaliyetinin trimebutin ile normale döndüğü hiperkinetik veya hipokinetik kolon hastalarının yer aldığı diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (114,115). Sağlıklı deneklere kıyasla kabizlik çeken dokuz hastada gıda alimina bağlı kolon tepkisinin sigmoid kolonda arttığı gözlenen daha yeni bir çalışmada, trimebutin (200 mg, oral) kabiz hastalarda gözlenen asiri kolon faaliyetini önemli oranda azaltmış, ancak sağlıklı deneklerde kolon motilitesi modelini degistirmemistir (116).

Bu etki, uygulamadan 30 dakika sonra istatistiksel açıdan belirgin düzeye gelmiş ve en az 120 dakika boyunca korunmuştur. Ancak benzer şekilde tasarlanan başka bir çalışmada trimebutin kabiz hastalarda kolon motilitesini degistirmemistir (117).

5.4.4.Trimebutinin Barsak Hareketliliğinde Strese Bağlı Değişiklikler Üzerindeki Etkisi

Pek çok raporda barsak motilitesindeki değişikliğin hayvanlarda (118,119) ve insanlarda (120), çeşitli stres koşullarından kaynaklandığı tanımlanmıştır. Trimebutinin barsak motilitesinde stresle bağlantılı olarak görülen değişiklikler üzerindeki etkisi, hayvanlarda ve sonra da insanlarda incelenmiştir. Siçanlarda, "yolculuk stresi" birkaç saat süren bir tren yolculuğu ile sağlanmış ve intestinal motilite yolculuktan önce ve sonra değerlendirilmiştir (121). Stres, MMC'nin faz III süresinde yolculuğun bitiminden itibaren 48 saate kadar devam ederek önemli bir azalmaya yol açmıştır (-% 30; P<0.001). Stres sırasında intravenöz yoldan uygulanan trimebutin (166 µg/kg/s), intestinal motilitede görülen değişiklikleri tersine çevirirken diazepamın bu değişiklikler üzerinde etkisi olmamıştır.

İnsanlarda gerçekleştirilen yeni bir çalışma, trimebutinin jejunum motor faaliyetinde strese bağlı olarak görülen değişiklikler üzerindeki etkisini incelemiştir (122). Genel olarak, trimebutin (200 mg, oral, günde üç defa) stresin jejunum motilitesi üzerindeki etkisini tersine çevirmiştir. Aç karnina, MMC periyodikliğinin süresi sakin duruma kıyasla stres koşullarında daha uzamıştır. Stres uygulanmadan önce verilen

trimebutin, MMC'nin periyodikligini sakın durumda gözlenenle aynı degerlere getirmiştir. Yemekten sonra, zihinsel stres, sakın durumdaki postprandiyal kasılma faaliyeti karsilastirildiginda jejunumdaki kasılma sayisini azaltmıştır. Yine, trimebutin stresin jejunumun postprandiyal kasılma faaliyeti üzerindeki etkilerini arttırmıştır. Buna karsilik, trimebutin uygulandıktan sonra, stresten kaynaklanan toplu kasılma sayısında veya kasılma sikligında herhangi bir değisiklik olmamıştır (122).

5.4.5. Trimebutinin Duyu Esikleri Üzerine Etkileri

Viseral duyumun artması, fonksiyonel barsak bozuklukları olan ve özellikle de IBS'li hastalarda gösterilmiştir. Ağrı duyumuyla ilgili kolon esikleri, kontrollerle karsilastirildiginda bu hastalarda daha azalmıştır (123). Bu viseral duyu esiklerinin farmakolojik manipulasyonu IBS alanında yeni ilaçlar için ilginç bir hedefdir (124).

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen yeni bir çalışmanın sonuçları, trimebutinin viseral afferentlerin faaliyetini etkileyebileceğini göstermiştir (125). Bilinci yerinde olan siçanlarda ve insanlarda rektal sisme, kolon motilitesinin inhibiyonu ile karakterize edilen rektokolonik bir refleks oluşturmaktadır. Bu modelde, trimebutin 5 mg/kg (intraperitoneal) dozda bu inhibitör refleksin yoğunluğunu önemli oranda azaltmıştır. Ayrıca rektal sisme ile oluşan abdominal kasılmalar, 10 mg/kg'lik intraperitoneal trimebutin dozuyla azalmıştır (126).

5.4.6. Trimebutinin Klinik Etkileri

Abdominal ağrı atığı, IBS hastalarının en yaygın tıbbi yardım alma nedenlerinden biridir (127). Lüttecke (128), 3 gün boyunca günde üç defa oral yoldan uygulanan trimebutin 200 mg'in 39 IBS hastasında abdominal ağrıyı gidermede plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Abdominal ağrı, trimebutin uygulamasından sonra 27 hastada önemli oranda azalmış, ancak plasebo uygulananların sadece ikisinde azalma görülmüştür (P< 0.001). 3 günlük tedaviyi değerlendiren başka bir çalışmada, günde üç defa uygulanan trimebutin 200 mg, akut ağrıyı gidermede plasebodan daha etkili olmuş, ancak günde 3 kez trimebutin 100 mg ile plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (129).

Kabızlık çeken hastalarda, trimebutin (600 mg/gün) 8 haftalık bir tedavinin ardından abdominal semptomları önemli oranda iyileştirmiştir; semptomlarda görülen iyileşme ilacın pellet yöntemi ile ölçülen kolon transit süresi üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilmiştir (116). Kabızlık çeken hastaların katıldığı başka bir çalışmada, trimebutin kolon transit süresini hızlandırmış, ancak barsak hareketlerinin sikligını

arttirmayi basaramamistir (113). Son olarak, IBS hastalari ile gerçekteştirilen bir deneyde tuvalete çikma sikligi trimebutin uygulamasindan sonra artmistir (130).

Plasebo kontrollü olmayan açık bir çalışmada trimebutin orta siddette (haftada üç barsak hareketinden az) kabizlik çeken IBS hastalarinda kabizligi etkili sekilde gidermistir. Bir aylık tedaviden sonra (trimebutin, 300 mg/gün, oral), tuvalete çikma sikligi hastaların %86'sında artmistir. Klinik görüşmeler tuvalete çikma sikligında görülen bu objektif gelişmenin vakaların %82.5'inde hastalar tarafından kabizlikle ilgili semptomlarında iyileşme olarak kabul edildiğini ortaya çıkarmıştır (130). IBS ile bağlantılı semptomların (abdominal ağrı, siskinlik, barsak alışkanlıklarının değışmesi) tedavisinde trimebutin etkinliğinin genel değeriendirilmesi, hastaların %78.5'inde iyi ve %18.1'inde orta olarak kabul edilmiştir. İyileşme, hastaların büyük bölümünde iki günlük tedaviden sonra sağlanmıştır (130).

5.5. Trimebutinin Güvenliğı

Trimebutin kullanımıyla ilgili pek çok klinik deneyim olması bu ilacın güvenliğini doğrulamaktadır. Isilik (hastaların %2'sinden azında), uyku hali (%0.08'inde) ve çok nadiren bazı bas ağrısı, ağız kuruluğu, kabizlik, diyare, kusma, asteni ve bas dönmesi vakaları (her biri %0.001'den az) bildirilen yan etkilerdir (90). Yayımlanan çalışmaların çoğunda yan etkiler trimebutin ile tedavi edilen hastalarla plasebo alan hastalarda aynı sıklıkta meydana gelmiştir. Günlük trimebutin dozu (600 mg'a kadar, oral) yan etkilerin oranını etkilememiştir.

6.AMAÇ

Literatürde trimebutin ile tegaserodun IBS'daki etkinliğini karşılastıran çalışma yoktur. Bu çalışma, konstipasyonla seyreden IBS'lu hastalarda trimebutin ile tegaserod'un etkinliğinin karşılastırılması amacıyla yapıldı.

7. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından onaylandı. Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi gastroenteroloji klinigine başvuran hastalar arasından takip ve tedaviyi sözel olarak kabul edenler arasından rastgele seçilen 85 hasta çalışmaya alındı. Trimebutin tedavisi başlanan grup 43, tegaserod tedavisi başlanan grup 42 kisten oluşuyordu.

Tegaserod grubundan bir hasta, ilacın şiddetli baş ağrısı yapması nedeniyle üçüncü günden itibaren, diğer bir hasta da şiddetli şal nedeniyle birinci haftadan itibaren tedaviye devam etmek istemediler. Trimebutin grubundan 3 hasta, telefonla aranarak çağrıldıkları halde, dördüncü hafta takiplerine gelmediklerinden çalışmadan çıkarıldılar. Her bir grup 40 kisten oluşmak üzere, tanıları ve takipleri Roma II kriterlerine göre yapıldı. Bu metoda göre; anamezleri, fizik muayeneleri, kan sayımı ve sedimantasyonları normal olan 18 yaşından büyük, konstipasyon baskın IBS'li kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Tegaserod ile yapılan, büyük klinik çalışmalarda hasta grupları %85'den daha fazla oranlarda kadın hastalardan oluştuğundan, erkeklerdeki etki ve güvenilirlik tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca tegaserod sadece konstipasyon baskın IBS hastalarında etkin bulunmuştur. Trimebutin ise hem kadın hem erkek hastalarda, IBS'nin her iki alt grubunda güvenle kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, çalışma gruplarının özelliklerinin benzer olmalarını sağlamak amacıyla her iki hasta grubu da konstipasyon baskın kadın hastalardan seçilmiştir.

7.1. Çalışmadan Dislanma Kriterleri

1. Erkek hastalar,
2. 18 yaşından küçük,
3. Ciddi kronik hastalık,
4. Safra kesesi veya gastrointestinal traktus'un organik lezyonları gibi muhtemel karın ağrısı nedeni olan hastalar,
6. Diyaresi olan hastalar,
7. Hamile kadınlar,
8. Son bir hafta öncesine kadar antispazmotik tedavi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı.
9. Ates, gastrointestinal kanama, kilo kaybı, anemi, abdominal kitle veya fonksiyonel barsak bozukluğu ile açıklanmayacak diğer alarm semptomlarının

bulunması durumunda organik hastalıklar düşünülüp hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

7.2. Tedavi ve Takip

Son bir yıl içerisinde, en az üç ay, aralıklı veya sürekli; siskinlik, abdominal ağrı veya rahatsızlık, defekasyon alışkanlıklarında konstipasyon ağırlıklı değişiklik olan hastalara randomize olarak trimebutin (Tribudat; Santa Farma 200 mg günde 3 kez aç (ana öğünlerden 1 saat önce) veya tegaserod (Zelmac TM, Novartis; 5-HT4 agonist) 6 mg günde 2 kez aç, oral başlandı. Tedaviye başlandıktan 4 hafta sonra hastalar telefonla aranarak kontrole çağrıldı ve Roma II kriterlerine göre IBS semptomlarının sıklığındaki azalma değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalar 3 ay sonra 2. kez kontrole çağrılarak tekrar değerlendirildi. Hastalara "IBS açısından kendinizi nasıl hissettiğinizi, özellikle genel iyi olma haliniz, karında rahatsızlık, ağrı ve tuvalete çıkma alışkanlığında değişime açısından düşünün. Bu çalışmaya girmeden önce genellikle kendinizi nasıl hissettiğinizle karşılaştırarak, belirtilerde rahatlamayı nasıl değerlendiriyorsunuz?" sorusu sorulmuştur.

Konstipasyonun baskın olduğu iritabl barsak sendromlu kadınlarda, 12 hafta süreyle günde 2 kez 6 mg tegaserod (n=40) ya da trimebutin günde 3 kez 200 mg (n=40) olarak verilen her iki ilacın etkinliği, karın ağrısı, siskinlik, konstipasyon, sert veya yumru sekinde gaita puanlarında (0 = yok ile 1 = var) başlangıca göre değişime sekinde değerlendirildi.

Veriler SPSS 11.0 programına kaydedilerek hasta kontrolleri, tablolar ve istatistiksel analizler bu program aracılığıyla yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare ve student-t testleri kullanıldı.

8. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin tamamı kadındı (n=80), yaş ortalamaları sırasıyla trimebutin grubunda 45.6 ± 13.5 (18-72) ve tegaserod grubunda 43.3 ± 13.6 (19-72) yıl idi. Çalışmaya katılanların semptom sıklıkları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilerek, rastgele iki gruba ayrılan, konstipasyonun baskın olduğu irritable barsak sendromlu kadın hastalar, semptomların sıklığı ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi	Trimebutin		Tegaserod		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Semptomlar							
Karın ağrısı	40/40	100	40/40	100	80/80	100	>0.05
Siskinlik	39/40	97.5	40/40	100	79/80	98.75	>0.05
Konstipasyon	32/40	80	37/40	92.5	69/80	86.25	>0.05
Sert gaita	38/40	95	39/40	97.5	97/80	96.25	>0.05

Takiplerin dördüncü haftasında, tedaviye cevap açısından, her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4, $p > 0.05$).

Tedavinin 4. haftası	Trimebutin		Tegaserod		Toplam		p
	N	%	N	%	N	%	
Semptomlar							
Karın ağrısı	30/40	75	23/40	58	53/80	66.25	>0.05
Siskinlik	28/40	70	24/40	60	79/80	65	>0.05
Konstipasyon	16/40	40	17/40	42	33/80	41	>0.05
Sert gaita	22/40	55	18/40	45	40/80	50	>0.05

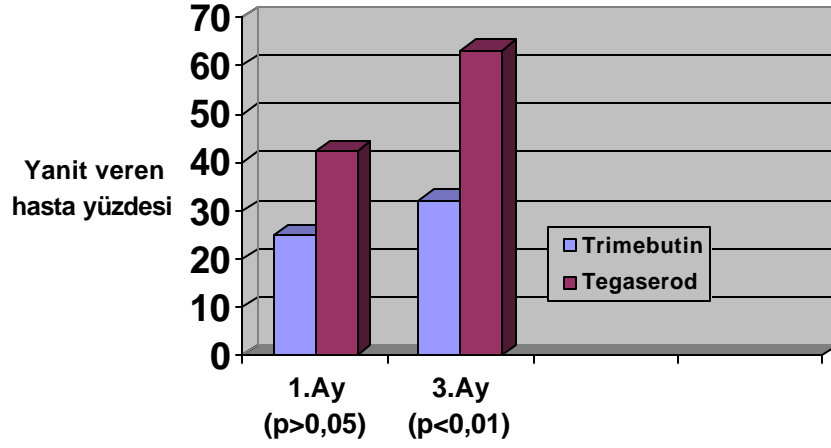
Dördüncü haftada tedaviye yanıtlar değerlendirildiğinde, trimebutin 200 mg günde 3 kez ile takip edilen semptomlardan karın ağrısı %25, siskinlik %30, konstipasyon %60, sert gaita %45 oranlarında; tegaserod 6 mg günde iki kez ile karın ağrısı %42, siskinlik %40, konstipasyon %58, sert gaita %55 oranlarında iyileşme tespit

edildi. Trimebutine göre, Tegaserod verilen hastalar arasında karin agrisi ($p>0.05$), siskinlik ($p>0.05$), sert gaita ($p>0.05$) semptomlarında tedaviye yanıt oranları daha fazlaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Konstipasyon semptomundaki yanıt oranı her iki ilaçta yaklaşık olarak aynıydı ($p > 0.05$).

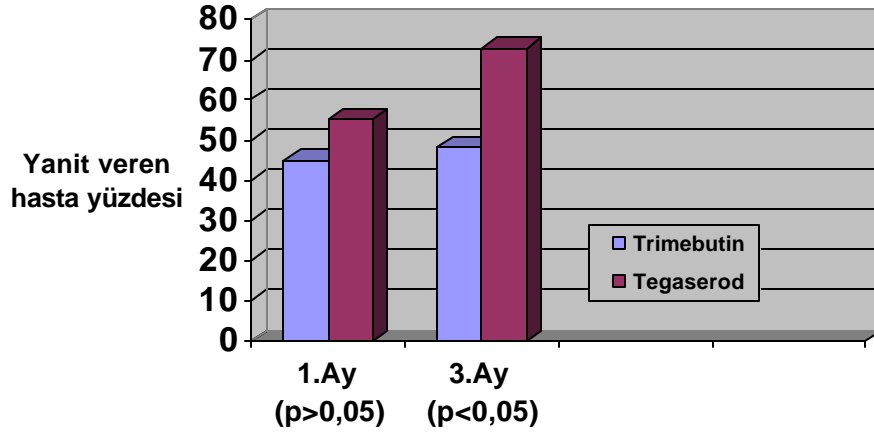
Takiplerin 12. haftasında, tedaviye cevap açısından, karin agrisi (Tablo 5, $p<0.01$) ve sert gayta (Tablo 5, $p<0.05$) semptomlarında tegaserod, trimebutine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstündü.

Tedavinin 12. haftası	Trimebutin		Tegaserod		Toplam		p
	N	%	n	%	N	%	
Semptomlar							
Karin agrisi	27/40	68	15/40	37	42/80	52.5	<0.01
Siskinlik	26/40	65	20/40	50	46/80	57.5	>0.05
Konstipasyon	15/40	37	9/40	22	24/80	30	>0.05
Sert gayta	21/40	52	11/40	27	32/80	40	<0.05

Onikinci haftada semptomlardaki düzelme, trimebutinde; karin agrisi %32, siskinlik %35, konstipasyon %63, sert gaita %48, tegaserod ile; karin agrisi %63 (trimebutinle karşılaştırıldığında $p < 0.01$), siskinlik %50 ($p > 0.05$), konstipasyon %78 ($p > 0.05$), sert gaita %73 ($p < 0.05$) oranındaydı. Bu sonuçlara göre her iki ilaç karşılaştırıldığında karin agrisi (şekil 2) ve sert gaita semptomlarındaki (şekil 3) düzelme tegaserod ile trimebutine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı.



Sekil 2. Karin agrisi semptomunda düzelme oranlari



Sekil 3. Sert gayta semptomunda düzelme oranlari

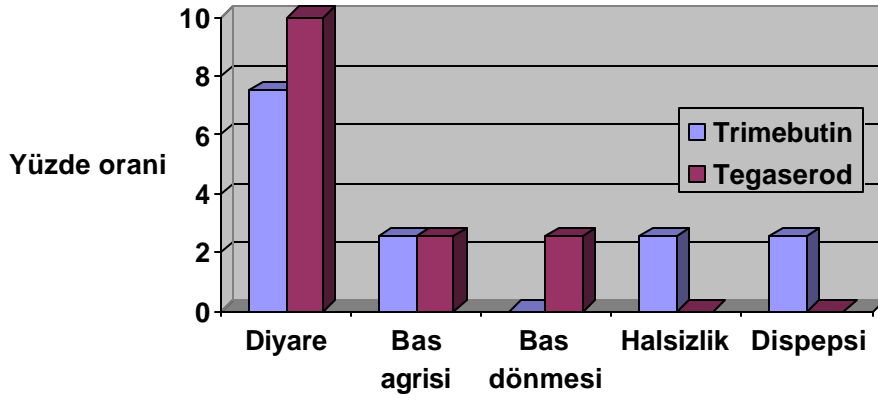
Trimebutin ve tegaserod'un, kendi içlerinde takip süresine göre etkinliklerinde olan degisiklikler degerlendirildi. Trimebutinde, takiplerin dördüncü ve onikinci haftasında, semptomlardaki bazale göre iyilesme istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak yine aynı ilaçta semptomların iyilesmesi açısından dördüncü ve onikinci haftalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 6).

Tablo 6: Trimebutin etkinliğinin zamana göre kıyaslanması						
Trimebutin ile tedavi	0-4.hafta		0-12.hafta		4-12.hafta	
	n	P	n	p	fark	P
Semptomlar						
Karın ağrısı	10/40	P<0,01	13/40	P<0,001	3	p>0,05
Siskinlik	12/40	P<0,01	14/40	P<0,001	2	p>0,05
Konstipasyon	24/40	P<0,001	25/40	P<0,001	1	p>0,05
Sert gayta	18/40	P<0,001	19/40	P<0,001	1	p>0,05

Tegaserod etkinliğinin zamana göre değişmesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; dördüncü ve onikinci haftalardaki semptomlardaki iyilesme oranları, bazale göre anlamlı oranda fazla olduğu gibi, dördüncü ve onikinci haftalar arasındaki farkta; karın ağrısı, siskinlik ve konstipasyon semptomları için istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 7).

Tablo 7: Tegaserod etkinliğinin zamana göre kıyaslanması						
Trimebutin ile tedavi	0-4.hafta		0-12.hafta		4-12.hafta	
	n	P	n	P	fark	P
Semptomlar	n					
Karın ağrısı	17/40	P<0,001	25/40	P<0,001	8	P<0,05
Siskinlik	16/40	P<0,001	20/40	P<0,001	4	P<0,05
Konstipasyon	23/40	P<0,001	31/40	P<0,001	8	P<0,05
Sert gayta	22/40	P<0,001	29/40	P<0,001	7	P>0,08

IBS-K bulunan kadın hastalarda ağız yoluyla günde iki kez 6 mg tegaserod ya da günde üç kez 200 mg trimebutin tedavisi iyi tolere edilmiştir. Çalışmamızda en sık bildirilen istenmeyen olay, tegaserodla %10 (ilaç verilenlerin %1'inde tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır) ve trimebutinle %7.5 insidansla diyaredir. Diyare genellikle tedavinin ilk 7 gününde ortaya çıkmıştır ve tedaviye devam eden hastalarda bir epizottan sonra düzelmıştır. Tegaserod kullanan hastalarda, baş dönmesi-bulantı, baş ağrısı (bir hasta bu nedenle tedaviyi sonlandırdı) ve halsizlik; her biri %2.5 oranlarında tespit ettiğimiz diğer yan etkilerdir. Trimebutin kullanan hastalarımızda ise baş ağrısı ve dispepsi yine her biri %2.5 oranlarında saptadığımız diyare dışı yan etkilerdir (Şekil 4).



Şekil 4. Trimebutin ve Tegaserod verilen hastalarda görülen yan etkiler

9. TARTISMA

Irritabil barsak sendromu, organik intestinal hastalıkların ekarte edilmesi ile ulaşılan bir tanidir. Hastalığa yüksek oranda rastlanması tani, tedavi ve ise devamsizlik sonucu önemli miktarda ekonomik harcamalara neden olmaktadır. Amerika birlesik devletlerinde IBS nedeniyle yılda 2.4 ile 3.5 milyon arasında doktor viziti yapıldığı ve iki milyondan fazla reçete yazıldığı, hastalığın yıllık maliyetinin 8 milyar dolar olduğu bildirilmiştir (9). Bu bedelin bir kısmına gereksiz testler, uygun olmayan tedaviler ve gereksiz cerrahi girişimler neden olmaktadır. Sayılan nedenlerden dolayı IBS'u, sosyal ve ekonomik açıdan önemli ve çok sık karşılaşılan, toplumun ciddi bir sağlık sorunudur.

IBS-K tedavisi geçmişte semptomların şiddetine dayanmaktaydı; eğitim, endiselerin giderilmesi, diyet önerileri, diskiya hacim oluşturan ilaçlar ve laksatif tedaviler uygun olduğunda verilmekteydi. Yeni araştırmalar, IBS'li hastalarda serotonerjik ve adrenerjik sistemlerde otonom bütünlükte değişime olasılığı üzerinde odaklanmıştır (131). Biz bu çalışmada tedavideki yeni farmakolojik ajanlardan serotonerjik agonist etkinliğine sahip tegaserod ile uzun yıllardır kullanılan, pek çok klinik deneyime ve güvenliğe sahip trimebutinin etkinliklerini karşılaştırdık.

Konstipasyon tüm toplumlarda yaygın görülen bir şikayettir (132,133) ve hekimler tarafından konstipasyon genellikle 3-4 günde bir veya daha seyrek diskilama olarak tarif edilir (134). Hastalar tarafından ise konstipasyon farklı şekillerde tanımlanmaktadır (135). Bu yüzden kendilerini konstipasyonlu olarak tanımlayanların oranı (self-reported constipation) Roma II kriterlerine göre olandan daha düşük bulunmaktadır (136). Konstipasyonun fizik aktivitenin azalması, liften fakir beslenme, düşük sosyoekonomik ve eğitim seviyesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (135,137). Çalışmamızda hastaların %86.25'inde konstipasyon tespit edilmiştir. Geriye kalan hastalar da, defekasyon sayısı haftada üçten fazla olmasına rağmen, karın ağrısına eşlik eden sert ve yumru şeklinde gayta ve siskinlik yakınmaları nedeniyle çalışmaya dahil edilmişlerdir. Diski kıvamındaki değişiklik, bizim çalışmamızda sert ve yumru şeklinde gayta çıkarma olarak kabul edildi ve hastalarımızın %96.25'inde bu tür yakınmalar mevcuttu.

Trimebutinin, periferik aktif enkefalinerjik etkisiyle, anormal hipokontraktilite ve hiperkontraktilite üzerine etkili olduğu ve gastrointestinal motiliteyi düzenlediği çalışmalarda gösterilmiştir (138). Sağlıklı deneklerle gerçekleştirilen çift-kör çapraz bir çalışmada oral trimebutin (200 mg) sivilerin gastrik boşalmasını % 19 oranında

hizlandirmistir (107). Insanlarda, trimebutin hem aç hem de tok karnina intestinal motiliteyi canlandırır (103). Trimebutinin, kabizlik çeken hastalarda motiliteyi arttırmamasının yanında (112), diyare predominant IBS hastalarında ise motilite hizini azalttığı da (113) gösterilmistir. Bu nedenle, kolon motilitesi üzerinde çift yönlü (artima veya azaltma) olacak şekilde düzenleyeci etkisi mevcuttur. Trimebutinin motilite düzenleyeci etkisi, kolon motor faaliyetinin normale döndüğü hiperkinetik veya hipokinetik kolon hastalarının yer aldığı diğer çalışmalarda da gösterilmistir (114,115).

Kabizlik çeken hastalarda, trimebutin (600 mg/gün) 8 haftalık bir tedavinin ardından abdominal semptomları önemli oranda iyileştirmistir ; semptomlarda görülen iyileşme ilacın pellet yöntemi ile ölçülen kolon transit süresi üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilmistir (116). Kabizlik çeken hastaların katıldığı, Schang JC ve arkadaşlarının yaptığı, başka bir çalışmada, trimebutin kolon transit süresini hizlandirmis, ancak barsak hareketlerinin sıklığını arttırmayı basaramamistir (113). Son olarak, Grenier JF ve arkadaşlarının , IBS hastaları ile gerçekleştirdikleri bir deneyde tuvalete çıkma sıklığı trimebutin uygulamasından sonra artmıştır (130). Bir aylık tedaviden sonra (trimebutin, 300 mg/gün, oral), tuvalete çıkma sıklığı hastaların %86'sında artmıştır (130). Klinik görüşmeler tuvalete çıkma sıklığında görülen bu objektif gelişmenin vakaların %82.5'inde hastalar tarafından kabizlikle ilgili semptomlarında iyileşme olarak kabul edildiğini ortaya çıkarmıştır (130). Schana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konstipasyon hastaların %50'sinde iyileşmiştir (113). Bizim hastalarımızda da trimebutinin günde üç kez 200 mg oral olarak verilmesiyle dört haftalık tedaviden sonra %60, oniki aylık tedaviden sonra ise %63 oranında konstipasyon yakınması iyileşmiştir. Sadece konstipasyon semptomu değerlendirildiğinde, hastalarımızın timebutinle iyileşme oranı literatürlerle uyumlu bulunmuştur, ancak tegaserodla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Viseral hipersensitivite, fonksiyonel barsak bozuklukları olan ve özellikle de IBS'li hastalarda gösterilmistir. Ağrı duyumuyla ilgili kolon esikleri, kontrollerle karşılaştırıldığında bu hastalarda daha azalmıştır (123). Abdominal ağrı atığı, IBS hastalarının en yaygın tıbbi yardım alma nedenlerinden biridir (127). Trimebutinin kolon motilitesinde düzenleme etkisinin yani sira viseral hipersensitivite üzerine de etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Lüttecke (128), 3 gün boyunca günde üç defa oral yoldan uygulanan trimebutin 200 mg'in 39 IBS hastasında abdominal ağrıyı gidermede plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Abdominal ağrı, trimebutin uygulamasından sonra 27 hastada önemli oranda azalmis, ancak plasebo

uygulananların sadece ikisinde azalma görülmüştür ($p < 0.001$). 3 günlük tedaviyi değerlendiren başka bir çalışmada, günde üç defa uygulanan trimebutin 200 mg, akut ağrıyı gidermede plasebodan daha etkili olmuş, ancak günde 3 kez trimebutin 100 mg ile plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (129). Ghidini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise oral olarak verilen günlük 300 mg trimebutin ile karın ağrısı yakınması % 53 oranında düzelmistir (139). Bizim çalışmamızda, günde 3 kez 200 mg trimebutinin oral olarak verilmesiyle, dördüncü hafta kontrollerinde abdominal ağrı %25 oranında, onikinci haftada ise %32 oranında giderilmisti. Elde edilen oranlar hem Lüttecke (128) hem de Ghidini ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına (139) kıyasla düşüktü. Çalışma grubumuz konstipasyon baskın IBS'lu kadın hastalardan oluşmaktaydı. Defekasyon sıklığının haftada üçten az olduğu hastalarımızda karın ağrısı ve siskinlik yakınması, adı geçen literatürlerdeki hasta grubuna göre daha şiddetli olabilir. Ayrıca kadınlarda ağrı esiginin erkeklere kıyasla düşük olması da tedaviye yanıt oranlarını etkilemiş olabilir.

IBS ile bağlantılı semptomların (siskinlik, barsak alışkanlıklarının değişmesi) tedavisinde trimebutin etkinliğinin genel değerlendirmesi, Lüttecke ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada %67.5 (128) ve %42 (129) iyi, Fielding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise plasebo ile eşit oranda iyi olarak kabul edilmiştir (140). İyileşme, hastaların büyük bölümünde iki günlük tedaviden sonra sağlanmıştır. Özellikle konstipasyon dışındaki semptomlarda iyileşme oranları literatürlerde yer alan plasebo yanıt (yaklaşık %30) oranlarından düşük veya eşitti. Literatürlerde trimebutin için yapılan çalışmalarda, hasta popülasyonu hem diyareli hem de konstipasyonlu IBS hastaları arasından seçilmiştir. Bu da tedaviye yanıt oranlarının bizim çalışmamızdan yüksek olmasının nedeni olabilir.

Farmakodinamik çalışmalar tegaserodun barsak hareketlerini ve sekresyonu kesin bir prokinetik etkiyle uyardığını göstermektedir. Kompleks farmakolojik profilleri olan diğer 5HT₄ agonistlerinin tersine, tegaserodun kalın barsakta güvenilir bir prokinetik aktivitesi vardır. Klinik araştırmalar tegaserodun IBS'lu hastaların tedavisinde etkin ve güvenli olduğunu göstermektedir. Tegaserod özellikle karın ağrısı, rahatsızlığı, siskinlik ve konstipasyon semptomlarını gidermektedir (67).

İnsanlarda yapılan farmakodinamik çalışmalar sınırlıdır. Sağlıklı gönüllülerle yapılmış birkaç çalışmada tegaserodun gastrointestinal traktüs üzerine etkisi araştırılmıştır. Sağlıklı erkeklerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, tegaserod 1.2mg IV, 12 mg p.o. 4 gün verildiğinde mide, ince barsak ve kolondan geçiş

zamaninin hizlandigi görülmüştür. Appel ve arkadaslarinin yaptigi benzer bir çalismada kolon fonksiyonlari normal olan ve kolonik transit zamani gecikmis 2 gruba tegaserod 7 gün verilmiş ve geçiş zamaninin hizlandigi gösterilmiştir (68,69).

Saglikli gönüllü bir grupta yapilmis plasebo kontrollü çalismada 12 mg tegaserod verildiginde erken postprandiyal ve uzamis geç postprandiyal kolonik tonusun arttigi görülmüştür (70).

Elimizde IBS'lilerde yapilmis mevcut sadece bir çalismada düşük doz tegaserod kullanilmis. Plasebo kontrollü bu çalismada Prather ve arkadaslari tegaserod 4 mg/gün, 1 hafta verildiginde, konstipasyon predominant IBS hastalarinda ince barsaktan geçiş zamani anlamlı olarak hizlanmiş, gastrik bosalma hizindaki artis ise anlamlı bulunmamıştır (71). 48 saatte, proksimal kolonun bosalması baz alındiginda tegaserodun etkisi plasebodan anlamlı farklı bulunmamıştır (71).

Konstipasyon predominant IBS bulunan hastalara (%83'ünden fazlasi kadın) agiz yoluyla 12 hafta süreyle günde iki kez 6 mg (bir çalismada 2 mg) tegaserod verilen büyük boyutlu (n=881 §1), 1519 (82) ve 520 (83), çift kör ve rasgele yöntemli üç çalisma, tegaserodun plasebodan üstün oldugunu göstermiştir. Bu çalismaların hepsinde birincil etkinlik son noktaları, genel rahatlamanın öznel genel degerlendirmesine dayandırılmıştır. Yanıtlar, degerlendirmelerin %50 ve üzerinde tümüyle ya da önemli derecede rahatlama ya da %100'ünde tedavinin son dört haftasında kısmen rahatlama şeklinde tanımlanmıştır (81,82). Üçüncü çalismada Asya-Pasifik kökenli hastalara (%34'ü Çinli) "Geçtigimiz hafta IBS belirtilerinde tatminkar bir rahatlama oldugunu düşünüyormusunuz?" sorusu sorulmuş, yanıt tedavinin ilk 4 haftasında %75 ve üzerinde olumlu yanıt şeklinde tanımlanmıştır (85). Müller-Lissner ve arkadaslari yaptıkları çalismalarda Tegaserod günde 6 mg verilmesiyle karin agrisinde %29.9 oranında iyileşme olmuş ve bu plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (81). Bizim çalismamızda aynı dozda tegaserod verilmesiyle; dördüncü haftada hastalarımızın %42'sinde , onikinci haftada ise %63'ünde karin agrisi yakınması tedavisine olumlu yanıt alınmıştı ve bu yanıt trimebutine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha iyiydi. Müller-lissner ve arkadaslarinin çalismalarında erkek hastaların da bulunması ve hastaların tedaviye yanıtlarının 6 puan üzerinden derecelendirilmesi (bizde semptomlar var/ yok şeklinde degerlendirilmiştir), sonuçların farklılığını açıklayabilir.

Novick ve arkadaslarinin %100'ü kadın dan hastalarda tegaserod 6 mg ile yaptıkları çalismada konstipasyondaki iyileşme %60.4 oranında olmuş ve bu plaseboya

göre anlamlı farklı bulunmuştur (82). Bizim, tegaserod verilen hastalarımızda ise konstipasyon dördüncü haftada %58, onikinci haftada %78 azalmıştır. Literatür sonuçlarına ortalama olarak yakın olan bu iyileşme oranlarının, trimebutine olan farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Siskinlik ve barsak alışkanlıklarının değişmesini de kapsayan genel rahatlama yanıt oranları, tegaserod günde iki kez 6 mg ile Mülner-Lissner ve arkadaşlarına göre %38.4 (81); Kelow ve arkadaşlarına göre %46.8 idi (84) ve her iki sonuçta plaseboya göre anlamlı oranda fazlaydı. Bizim çalışmamızda; siskinlik dördüncü haftada %40, onikinci haftada %50 düzelmisti. Liteartürdeki plasebo sonuçların göre anlamlı olan bu farklılık trimebutinle karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Sert ve yumru şeklinde gayta çıkarma, hastalarımızda takiplerin dördüncü haftasında %55, onikinci haftasında %73 iyileşmisti ve bu trimebutine kıyasla anlamlı oranda daha iyiydi.

Bu çalışmada, IBS semptomlarının genel olarak düzelmesinde her iki ilaç tedavisinin etkinliği ilk kez karşılaştırıldı. 4. hafta kontrol sonuçlarında her iki ilacın etkinlik açısından birbirine istatistiksel üstünlüğü yoktu. 12. hafta kontrollerinde ise karın ağrısı ve sert ve yumru şeklinde gayta semptomlarındaki iyileşme oranları tegaserod ile trimebutine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti.

Çalışmamızda en sık bildirilen istenmeyen olay, tegaserodla %10 (ilaç verilenlerin %1'inde tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır) ve trimebutinle %7.5 insidansla diyaredir. Diyare genellikle tedavinin ilk 7 gününde ortaya çıkmıştır ve tedaviye devam eden hastalarda bir epizottan sonra düzelmiştir. Kellow ve arkadaşlarının konstipasyonlu IBS hastalarında tegaserod 6 mg verilmesiyle %10, plasebo ile %3 (84); Novick ve arkadaşlarının çalışmasında tegaserod ile %6, plasebo ile yine %3 (82) oranında diyare saptanmıştır. Trimebutine bağlı diyare literatürlerde %0.01 (dozun daha düşük kullanılmasına bağlı olabilir) gibi çok düşük oranlardadır. Hastalarda meydana gelen diyare yan etkisi trimebutinde daha belirgin olmak üzere literatürde bildirilen oranlardan ve plasebodan daha fazladır.

Tegaserod kullanan hastalarda, baş dönmesi-bulantı, baş ağrısı (bir hasta bu nedenle tedaviyi sonlandırdı) ve halsizlik; her biri %2.5 oranlarında tespit ettiğimiz diğer yan etkilerdir. Kellow ve arkadaşları plaseboyla karşılaştırmalı çalışmalarında tegaserod 6 mg ile %12 hastada, plasebo ile %11 hastada baş ağrısı saptamıştır (84). Novick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tegaserod ile %9, plasebo ile %6 oranında baş ağrısı saptanmıştır (82). Trimebutin kullanan hastalarımızda ise baş ağrısı ve dispepsi yine her biri %2.5 oranlarında saptadığımız diyare dışı yan etkilerdir.

M. Delvaux ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; bas ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, diyare çok nadir görülen yan etkilerdir. Literatürlerde trimebutine bağlı dispepsi saptanmamıştır (90).

Sonuç olarak, konstipasyon şikâyeti üzerine her iki ilaç da benzer etki göstermekle beraber tegaserod, özellikle uzun dönemde karın ağrısı ve sert gayta semptomları üzerine trimebutine göre anlamlı olarak daha etkindir. Trimebutin'in etkinliğinin literatür sonuçlarına ve tegaserod etkinliğine göre düşük olması, hasta grubunun konstipasyon baskın olan ve sadece kadın hastalardan meydana gelmesine bağlı olabilir. Diğer önemli bir sonuç ise her iki ilacın da yararlı etkilerinin yanı sıra literatürde bildirilen oranlara göre daha fazla oranda yan etkiye sahip olmalarıdır.

10. KAYNAKLAR

1. Ülkü Daglı, Irritabl Barsak Sendromu. Güncel Gastroenteroloji, Kasım 2004. ISSN: 1301-2487 1/8.
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:43-6.
3. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.
4. Boekema PJ, van Dam van Isselt EF, Bots ML, Smout AJ. Functional bowel symptoms in a general Dutch population and associations with common stimulants. *Neth J Med* 2001;59:23-30.
5. Heaton KW, O'Donnell LJ, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Cripps PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992;102:1962-7.
6. Akpınar H, Kilic B, Amanvermez D, Aslan O, Sönmez I. Prevalance of irritable bowel syndrome in Izmir Narlidere region. *Gut* 2001.
7. Celebi S, Açık Y, Deveci E, Bahçecioglu H, Ayar A, Demir A, Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 738-43.
8. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
9. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-11
10. Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Muller-Lissner S. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology, and treatment: A multinational consensus 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2000; 351-432.
11. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, Faragher EB. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989;34:1820-4.
12. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:505-7.
13. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Digestion* 1998;59:79-85.
14. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1867-72.
15. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT Jr, Schuster MM. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples. *Gastroenterology* 1988;95:709-14.

16. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:997-1005.
17. Shih YC, Barghout VE, Sandler RS, Jhingran P, Sasane M, Cook S, Gibbons DC, Halpern M. Resource utilization associated with irritable bowel syndrome in the United States 1987-1997. *Dig Dis Sci* 2002;47:1705-15.
18. Kang JY, Gwee KA, Yap I. The colonic air insufflation test indicates a colonic cause of abdominal pain. An aid in the management of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:19-22.
19. Suleiman S, Sonnenberg A. Cost-effectiveness of endoscopy in irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:369-75.
20. Mangel AW, Brazer SR, Smith JW, Fitz JG, Taylor IL. Inhibition of colonic motility by cholecystokinin. *Ann Med* 1992;24:341-2.
21. Vassallo MJ, Camilleri M, Phillips SF, Steadman CJ, Talley NJ, Hanson RB, Haddad AC. Colonic tone and motility in patients with irritable bowel syndrome. *Mayo Clin Proc* 1992;67:725-31.
22. Slater BJ, Plusa SM, Smith AN, Varma JS. Rectal hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:29-32.
23. Bernstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, Pitz M, Summers R, McIntyre MC. Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2002;97:319-27.
24. Yuan YZ, Tao RJ, Xu B, Sun J, Chen KM, Miao F, Zhang ZW, Xu JY. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. *World J Gastroenterol* 2003;9:1356-60.
25. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, Karas J. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-50.
26. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *British Med J* 1997;314:779-82.
27. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003;125(6):1651-9.
28. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome. Diagnosis in the managed care era. *Dig Dis Sci* 1997;42:1105-11.
29. IBS Genel Bakis (Novartis). 2004; 15.
30. Moore J, Barlow D, Jevell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1322-5.
31. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-30.

32. Dinan TG, O'Keane V, O'Boyle C, Chua A, Keeling PW. A comparison of the mental status, personality profiles and life events of patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:26-28.
33. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li Z, Gluck H, Toomey TC, Mitchell CM. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990;113:828-833.
34. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Toomey TC, Hu Y. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996;110:999-1007.
35. Sloth H, Jorgensen LS. Predictors of the course of chronic non-organic upper abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:440-4.
36. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable b. *BMJ* 1978; 2: 653-4.
37. Kruis W, Thieme CH, 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.
38. Cash BD, Chey WD. Review article: irritable bowel syndrome-an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1235-45.
39. Antona J, Wagstaff, James E, Framton, Katherine F, Cromm. Adis International Limited, Auckland, Yeni Zelanda. *Drugs* 2003; 63 (11).
40. Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, Swann P, James JY, Rhodes J. Stres management for irritable bowel syndrome: a controlled trial. *Digestion* 1991; 50: 36-42.
41. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:450-7.
42. Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome the effect of hypnotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:91-5.
43. Smart HL, Marberry JF, Atkinson M. Alternative medicine consultations and remedies in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 826-8.
44. Talley NJ, Zinmeister AR, Melton U. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors and healthcare utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 76-83.
45. Thompson DG. *Clinical Pharmacology*. In: *Functional disorders of the gut*. Eds: Philips SF, Wingate DL. Churchill Livingstone, London, 1998: 43-51.
46. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. 5-hydroxytryptamine and human small intestinal motility in health and in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 86-95.
47. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. 5-hydroxytryptamine and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine uptake. *Gut* 1994; 35: 496-500.
48. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568-73.
49. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994; 35: 536-41.

50. Goldberg PA, Kamm MA, Setti- Carraro P, van der Sijp JR, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5- HT3 antagonizm (ondansetron). *Digestion* 1996; 57: 478- 83.
51. Camileri M, Mayer EA, Drossman DA et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel with alosetron, a 5- HT3 receptor antagonist. *Alim Pharm Ther* 1999; 13: 1149- 59.
52. Houghton LA, Jackson NA, Whorwell PJ, Cooper S. 5-HT4 antagonism in irritable bowel syndrome (IBS): effect of SB- 207266- A on rectal sensitivy and small bowel transit [abstract]. *Gut* 1997; 41: 17.09.
53. Miner PB Jr, Nichols T Jr, Silvers DR, Joslyn A, Woods M. The efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 1999; 116.4: A1042.
54. Schmitt C, Krumholz S, Tanghe J, Heggland J, Shi Y, Lefkowitz M. Tegaserod , a partial 5-HT4 agonist improves abdominal discomfort / pain in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut* 1999; 45: A258(PO960).
55. Krumholz S, Tanghe J, Schmitt C Heggland J, Shi Y, Rüegg PC. The 5-HT4 reseptor partial agonist tegaserod improves abdominal bloating and altered stool consisttency in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut* 1999; 45: A260(PO965).
56. Pfannkuche HJ, Buhlt, Gamse R, Hoyer D, Mattes H, Bucheit KH: The properties of a new prokinetically active drug, SDZ HTF 919. *Neurogastroenterol. Motil.* (1995) 7: 280.
57. Bockaert J, Fagni L, Dumuis A: 5-HT4 receptors: an update. *Handbook Exp. Pharmacol.* (1997) 129: 439- 474.
58. Lefevre H, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM: Seratoninergic regulation of adrenocortical function. *Hormone Metabolic Res.* (1998) 30398-403
59. Corsi M, Pietra C, Toson G, Trist D, Tuccitto G, Artibani W: Pharmacological analysis of 5-hydroxy-tryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.* (1991) 104: 719-725.
60. Grider JR, Foxx - Orenstein AE, Jin JG: 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* (1998) 115: 370-380.
61. Gershon MD: Review article roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (1999) 13 :15- 30.
62. De Ponti F, Tonini M: Irritable bowel syndrome. New agents targeting serotonin receptor subtypes. *Drugs* (2001) 61 (3): 317- 332.
63. Schutze K, Brandstatter G, Dragosics B, Judmaier G, Hentschel E: Double-blind study of the effect of cisapride on constipation and abdominal discomfort as components of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.* (1997) 11: 387- 394.
64. Farup PG, Hovdenak N, Wetterhus S, Lange OJ, Hovde O, Trondstad R: The symptomatic effect of cisapride in patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Scand. J. Gastroenterol.* (1998) 33: 128- 131.
65. Talley NJ, Philips SF, Haddad A et al.: GR 38032F (ondansetron), a selective 5HT3 receptor antagonist, slws colonic transit in healthy man. *Dig. Dis. Sci.*(1990) 35 (4): 477- 480.

66. Gore S, Gilmore IT, Haigh CG, Brownless SM, Stockdale H, Morris AI: Colonic transit in man is slowed by ondansetron (GR 38032), a selective 5-hydroxytryptamine receptor (type 3) antagonist. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (1990) 4(2): 139 - 144.
67. Maura Cosetti and Jan Jack. Tegaserod: a new 5-HT₄ agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3 (8): 1211-1218.
68. Degen L, Matzinger D, Merz M et al.: Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2001) 15:1745 - 1751.
69. Appel S, Kumle A, Hubert M, Duvauchelle T: First pharmacokinetic-pharmacodynamic study in humans with a selective 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist. *J. Clin. Pharmacol.* (1997) 37: 229- 237.
70. Von Der Ohe MR, Klingenburg S, Goebell H: In vivo modulation of left colonic motor function by a 5-HT₄ mechanism in healthy humans. *Gastroenterology* (1998) 114: A856.
71. Prather CM, Camileri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G: Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* (2000): 118: 463- 468.
72. Coffin B, Farmachidi JP, Bastie A, Bouhassira D: Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Gastroenterology* (2002) 122: A311.
73. Appel- Dingemans S, Lemarechal MO, Kumle A, Hubert M, Legangneux E: Integrated modelling of the clinical pharmacokinetics of SDZ HTF 919 , a novel selective 5HT₄ receptor agonist, following oral and intravenous administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1999) 47: 483- 491.
74. Poitars P, Honde C, Goyer R, et al: Effect de la trimebutine sur la liberation plasmatique post-prandiale d'hormones gastrointestinales chez le chien. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 94B- 96B.
75. Appel- Dingemans S, Hirschberg Y, Osborne S, Pommier F, Mcleod J: Multiple-dose pharmacokinetics confirm no accumulation and dose proportionality of the novel promotile drug Tegaserod (HTF 919). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2001) 56: 889- 891.
76. Appel- Dingemans S, Horowitz A, Campestrini J, Osborne S, Mcleod J: The pharmacokinetics of the novel promotile drug, tegaserod, are similar in healthy subjects- male and female, elderly and young. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2001) 15: 937- 944.
77. Zhou H, Khalilieh S, Campestrini J, Appel- Dingemans S, Lachman L, Mcleod J: Effect of gastric pH on plasma concentrations of tegaserod (HTF 919) and its major metabolite in healthy subjects. *Gastroenterology* (2000) 118: A1206.
78. Vickers AEM, Zollinger M, Dannecker R, Tines R, Heitz F, Fisher V: In vitro metabolism of tegaserod in human liver and intestine: assesment of drug interactions. *Drug Metab. Dispos.* (2001) 29(10): 1269- 1276.
79. Appel- Dingemans S, Hubert M, Allandina L, Mcleod J: Pharmacokinetics and safety of SDZ HTF 919, a new promotile drug, in healthy subjects and patients with hepatic cirrhosis. *Digestion*(1998) 59(S3): A5331.

80. Zhou H, Mcleod J, Allandina L, et al.: Pharmacokinetics of SDZ HTF 919 not altered in subjects with severe renal insufficiency requiring hemodialysis. *Clin pharmacol. Ther.* (1999) 65: 03.
81. Müller-lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 (10): 1655-66.
82. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 (11): 1877- 88.)
83. Hamling J, Bang CJ, Tarpile S, et al. Titration regimen indicates partial 5-HT₄ agonist, HTF 919 improves symptoms of constipation predominant irritable bowel syndrome (C-IBS) . Abstrac no.ExhB5324. *digestion* 1998; 59: 735.
84. Kellow J, Lee OY, Chang FY, et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 671- 6.
85. Pool RM. Tegaserod relieves global symptoms of irritable bowel syndrome. *Inpharma* 2002 10; 1350: 13-4.
86. Whorwel PJ, Krumholz S, Muller Lissner S, et al. Tegaserod has a favorable safety & tolerability profile in patients with constipation predominant and alternating forms of irritable bowel syndrome (IBS) [abstract no. 5529]. *Gastroenterology* 2000 ; 118: A1204.
87. Tougas G, Snape Jr WJ, Otten MH, et al.: Long-term safety of tegaserod in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther* 2002 ; 16 (10): 1701-8.
88. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Zelnorm TM. (tegaserod maleate) tablets; prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2002; 22.
89. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Prescribing information;Zelnorm TM.(tegaserod maleate tablets. Dorval (Quebec): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. , 2002; 27.
90. M Delvaux, D Wingate: Trimebutine; mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *The Journal of International Medical Research* 1997; 25: 225- 246.
91. Fioramonti J, Fargeas MJ, Bueno L: The involvement of opiate receptors in the effect of trimebutine on intestinal motility. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 618- 621.
92. Pascaud X, Roman F, Petoux F, et al: Action de la trimebutine sur la motricite gastro-intestinale. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 77B- 81B.
93. Allescher HD, Ahmad S, Classen M, et al: Interaction of trimebutine and JO-1196 (fedotozine) with opioid receptors in the canine ileum. *J Pharmacol Exp. Ther* 1991; 257: 836- 842.
94. Roman F, Pascaud X, Taylor JE, et al: Interactions of trimebutine with guinea pig opioid receptors. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 404- 407.
95. Taniyama K, Sano I, Nakayama S, et al: Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors *Gastroenterology* 1991; 101: 1579- 1587.

96. Bueno L, Honde C, Pascaud X, et al: Effects of orally versus parenterally administered trimebutine on gastrointestinal and colonic motility in dogs. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 90B- 93B.
97. Blanquet F, Bouvier M, Gonella J: Action of trimebutine in cat and rabbit colon: evidence of an opioid like-effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 708- 712.
98. Jule Y: Effects de la trimebutine sur la transmission cholinergique au niveau des neurones du ganglion mesenterique inferieur du lapin. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 82B- 85B.
99. Collins SM, Daniel EE: Opiate modulation of gastrointestinal motility and the action of trimebutine. *Can J Gastroenterol* 1991; 5: 185- 193.
100. Poitars P, Honde C, Goyer R, et al: Effect de la trimebutine sur la liberation plasmatique post-prandiale d'hormones gastrointestinales chez le chien. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 94B- 96B.
101. Nakada S: A study of peripheral VIP levels before and after administration of Cerekinon in the patients with irritable bowel syndrome. *Ther Res* 1985; 3: 827- 828.
102. Fraitag B, Hostein J, Pascaud X, et al: La trimebutine: pharmacologie, acquisitions recentes sur son mode d'actions, resultats therapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 413- 420.
103. Grandjounan S, Chaussade S, Couturier D, et al: A comparison of metoclopramide and trimebutine on small bowel motility in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 387-393.
104. Chaussade S, Couturier D, Grandjounan S, et al: Induction of phase III of the migrating motor complex in human small intestine by trimebutine. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 615- 618.
105. Funakoshi A, Shinozaki H, Nakano I, et al: The effect of trimebutine on the secretion of gastrointestinal hormones in healthy volunteers. *Cur Ther Res* 1986; 40: 345 - 353.
106. Hamada Y, Kamyia K, Komaya M, et al: Studies on the clinical significance concerning the changes of serum pepsinogen I and gastrin levels in aged patients with chronic gastritis. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1988; 63: 178- 185.
107. Suyama T, Miyoshi A, Hori R, et al: Studies on clinical effects of trimebutine on gastric emptying time using double sampling method. *Jpn Arch Intern Med* 1980; 27: 159- 167.
108. Harasawa S: Effects of cerekinon on the gastric emptying. *Ther Res* 1985; 3: 782- 787.
109. Mazzone O, Trovato GM, mandala ML, et al: Trimebutina e motilita gastrica: studio tensiografico. *Clin Ther* 1980; 95: 629- 635.
110. Danne O, Berard H, Mignon M, et al: Maleate de trimebutine et secretion gastrique chez l'homme sain. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 267A.
111. Valori R, Shannon S, Reddy N, et al: The action of trimebutine maleate on gastrointestinal motility is mediated by opiate receptors in human subjects. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 102B - 104B.
112. Frexinos J, Fioramonti J, Bueno L: Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity in IBS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 181 - 185.
113. Schang JC, Devroede G, Pilote M: Beneficial effects of trimebutine in patients suffering from irritable bowel disease with normal transit and constipation. *Gastroenterology* 1988; 94 A403.

114. Meunier P : Effet de la trimebutine sur la motricite colique dans les colopathies. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4: 261A.
115. Reboa G, Bertoglio C, Terrizzi A, et al: L'azione della trimebutina sull'attivita elettrica e manometrica del colon normale e patologico. *Riv Gastroenterol* 1976; 28: 1- 16.
116. Shannon S, Hollingsworth J, Cook IJ, et al: Effect of trimebutine on post-prandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Mot* 1989; 1: 9-14.
117. Matsueda K, Yamato S, Shoda R, et al: Effect of trimebutine-maleate on gastrocolic reflex in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1989; 96: 327A.
118. Gue M, Honde C, Pascaud X, et al: CNS blockade of acoustic stres-induced gastric motor inhibition in fasted dogs. *Am J Physiol* 1988; 17: G802- 646.
119. Fioramonti J, Bueno L: Colonic myoelectrical activity and propulsion in the dog. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 641- 646.
120. Valori RM, Kumar D, Wingate DL: Effects of different types of stres and prokinetic drugs on the control of the fasting motor complex in humans. *Gasroenterology* 1986; 90: 1890- 1900.
121. Diop L, Pascaud X, Le Gallou B, et al: Travel stres alters the intestinal myoelectric complex in rats: antagonistic effect of trimebutine. *Life Sci* 1992; 50: 263-271.
122. Delis C, Walker EA, Castillo FD, et al: The effect of stres and opioid agonist on postprandial motor activity in the human small bowell. *Digestive disease week, AGA, New orleans, USA, 15-18 May 1994. Gastroenterology* 1994; 106: A 485.
123. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, et al: Evaluation of colonic sensory Thresh-olds in IBS patients using a barostat: definition of optimal conditions and comparisons with health subjects. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 449- 457.
124. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, et al: Ocreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1171- 1178.
125. Julia V, Couranjou MC, Auriol P, et al: Evaluation comparee deus proprietes antagonistes de la trimebutine, du citrate d'alverine et du granisetron vis-a-vis du reflexe recto-colique inhibiteur chez l'erat virgile. *Proceedings: Club Français de Motricite Digestive, Lyon, 24- 25 Juin 1993, p.3.*
126. Julia V, Coelho AM, Rouzade MI, et al: Influence de la trimebutine sur l'hypomotricite colique et les crampes abdominales liees a la distension rectale chez l'erat. *Med Chir Dig* 1996; 25: 239- 242.
127. Staumont G, Fioramonti J, Delvaux M, et al: Glyceral induced colic is associated to a stimulation of colonic myoelectrical activity in man. *Gastroenterology* 1989; 96: A489.
128. Lüttecke K: A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res* 1978; 6: 86- 88.
129. Lüttecke K: A Three part controlled study of trimebutine in the treatment of IBS. *Curr Med Res Opin* 1980; 6:437- 443.
130. Grenier JF, Vaxman F, Becmeur F: Activite de la trimebutine dans la colopathie fonctionnelle. *Essai Clinique Multicentrique. East Medecine* 1986; 6: 169- 172.
131. Crowell MD. The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care* 2001 ; 7 : S252-60.

132. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
133. Locke GR III. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in north America. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:1-19.
134. Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, Aframian R, Kuznitz D, Reichman S. Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract* 1996;13:156-9.
135. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000;119:1766-78.
136. Pamuk ON, Pamuk GE, Celik AF. Revalidation of description of constipation in terms of recall bias and visual scale analog questionnaire. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1417-22.
137. Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989;34:1153-62.
138. Poitras P, Havrankova J, Ruckebusch Y, et al. Effect of trimebutine, an opiate - like agonist on motility of the small intestine and the plasma levels of motilin, gastrin and insulin in dog. (Abstract) *gastroenterology* 1985; 88: 1541.
139. Ghidini O, Saponati G, Intrieri L: single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate. *Curr Ther Res* 1986; 39: 541-548.
140. Fielding JF: Double-blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1980; 73. 377-379.

11. ÖZGEÇMİS

1974 yılında Elazığ'da doğdum. Lise tahsilimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 1997 - 1998 yılları arasında Elazığ'ın Karakoçan ilçesi Devlet Hastanesinde, 1998 - 2001 yılları arasında İstanbul Bakırköy Belediyesi Sağlık Merkezinde pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.

Dr. Zehra Sadak ÖCAL