

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

**KABIZLIK BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMU VE
FİBROMYALJİ SENDROMUNDA TEGASEROD'UN YAŞAM
KALİTESİ VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İlkay ÇAKIR
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2006**

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

**KABIZLIK BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMU VE
FİBROMYALJİ SENDROMUNDA TEGASEROD'UN YAŞAM
KALİTESİ VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlkay ÇAKIR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN

SİVAS
2006

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasına katkılarından dolayı Prof. Dr. Esin ÖZYILKAN, Prof. Dr. Saniye TOPÇU, Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN, Yrd. Doç. Dr. A.Kerim YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yüksel Seçkin, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR ve Psikolog Deniz Özdemir' e teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

İrritabl barsak sendromu (İBS), kronik ve tekrarlayıcı karın ağrısı, diyare, kabızlık ve/veya karında şişkinlik ile seyreden fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur. Kabızlık baskın (İBS-C), diyare baskın (İBS-D), karma tip (İBS-M) ve alt sınıfı olmayan şeklinde alt grupları tanımlanmıştır. Tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek için semptomaya dayalı kriterler geliştirilmiştir. Fibromyalji sendromu (FMS), sık görülen, genellikle orta yaş kadınları etkileyen kronik bir yaygın ağrı sendromudur. İBS ve FMS % 32-65 gibi yüksek oranlarda birlikte görülmektedir. Bu sık birlikteliğin nedeni bilinmemektedir. Ancak benzer patofizyolojiden kaynaklandıkları ileri sürülmüştür. İBS ve FMS'nin yaşam kalitesi üzerine ciddi olumsuz etkileri vardır Tegaserod selektif bir 5-HT₄ reseptör parsiyel agonistidir. İBS-C' li hastalarda barsak fonksiyonlarını iyileştirir ve sert dışkılama sıklığını azaltır. Çalışmamızda İBS-C' li hastalarda etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bu ajanın FMS semptomları üzerine de etkinliğinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza İBS-C ve FMS' li 27 ve yalnız İBS-C' li 26 kadın hastayı dahil ettik. Hastalara, İBS-C için Roma II kriterleri, FMS için Amerikan Romatoloji Koleji kriterleri kullanılarak tanı konuldu. Hastalara 6 mg Tegaserod ile günde iki kez oral yoldan 2 ay süre ile tedavi verdik. Tedavi başlangıcında, tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda değerlendirmeler yapıldı. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki bozulmayı ölçmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü' nün yaşam kalitesi ölçeği kısa formunu (WHOQOL-BREF TR ölçeği) kullandık. İBS-C ve FMS' li hastalarda ayrıca ağrı değerlendirmesi için visüel analog skala (VAS) ölçümleri kullanıldı. Tedavi öncesinde WHOQOL-BREF TR ölçeği ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi toplam puanları her iki grupta da ne iyi ne kötü kategorisine uymakta idi. Tedavi sonrasında İBS-C' li hastaların yaşam kalitesi toplam puanları bir üst kategoriye yükselirken, İBS-C ve FMS' lilerde değişiklik izlenmedi.

Tedavi sonunda İBS-C ve FMS' li hastaların VAS puanlarında başlangıca göre anlamlı düşmeler izlendi. Sonuç olarak ağrı ölçümünde kullanılan VAS puanları düşmekle birlikte Tegaserod ile tedavi sonrasında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi toplam puanlarının değişmediği bulduk. Bunun nedeni yalnızca medikal tedavi değil aynı zamanda sosyal ve psikolojik tedavi programlarını da içeren çok disiplinli bir yaklaşımın gerekliliği olabilir.

Anahtar kelimeler: İBS-C, FMS, Tegaserod, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi.

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder characterized by chronic and recurrent abdominal pain, diarrhea, constipation and/or abdominal distention. Subtypes as IBS constipation predominant (IBS-C), IBS diarrhea predominant (IBS-D), IBS mixed type (IBS-M) and IBS unsubtyped (IBS-U) are defined. Some criterias based on symptoms are established in order to simplify and standardize the diagnose fibromyalgia syndrome (FMS) is a common chronic widespread pain syndrome that mostly affects middle-aged women. IBS and FMS are comorbid at high rates of %32-65. The reason of this frequent comorbidity is unknown. It is suggested that they have a similar pathophysiology. IBS and FMS both have negative significant impacts on health-related quality of life. Tegaserod is a selective partial agonist of 5-HT₄. It improves the bowel functions of patients with IBS-C and decreases the frequency of hard stools.

We aimed to investigate whether Tegaserod with proven efficacy and safety in patients IBS-C is also effective on improvement of FMS symptoms, or not.

Twenty-seven female patients with IBS-C and FMS and twenty-six female patients with only IBS-C were included in the study. Patients were meeting Rome II criteria for IBS-C and American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for FMS. We treated patients with Tegaserod 6 mg orally bid for two months. Assesments were made at baseline, first and second months. We used the World Health Organization Quality of Life Instrument, short form (WHOQOL-BREF TR) to measure the impairment of health-related quality of life before treatment and improvement at first and second months after treatment. Visual Analog Scale (VAS) was used for the pain assesments of patients with IBS-C and FMS.

The health-related quality of life scores measured by WHOQOL-BREF TR of both groups before treatment were in the category of “not good not bad” .While the scores belongs to IBS-C group rises up to a higher category, the scores of IBS-C and FMS group didn’t change at the end of the treatment. VAS scores of IBS-C and FMS group after treatment showed significant decreases compared with assesment before treatment.

As a result, we found that health-related quality of life of patients with IBS-C and FMS didn’t change after treatment with Tegaserod, although VAS scores of those patients decreased. The reason may be requirement of a multidisciplinary approach including not only medical but also social and psychological management program.

Key Words: IBS-C, FMS, Tegaserod, Health related quality of life.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
SUMMARY.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İrritabl Barsak Sendromu	3
2.1.1. Prevelans	3
2.1.2. Tanı	3
2.1.3. Patofizyoloji	7
2.1.4. Tedavi	10
2.1.4.1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar	10
2.1.4.2. Farmakolojik Tedaviler	11
2.1.4.3. Psikolojik Tedaviler	14
2.2. Fibromyalji Sendromu	14
2.2.1. Prevelans	14
2.2.2. Etyoloji	14
2.2.3. FMS' de Sınıflandırma	15
2.2.4. Fibromyalji İle İlgili Çakışan Durumlar	16
2.2.5. Tetikleyici, Agreve Edici ve Hafifletici Faktörler	17
2.2.6. Psikolojik Faktörler	17
2.2.7. Yaşam Kalitesi	17
2.2.8. Sosyal, Kişisel ve Aile Öyküsü	17
2.2.9. Tanı	18
2.2.10. Tedavi	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Olgu Seçimi	21
3.2. İstatistiksel Yöntem	23
4.BULGULAR	24

5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	36
7.KAYNAKLAR	37
EK: 1 WHOQOL-BREF TR ÖLÇEĞİ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

İBS	: İrritabl barsak sendromu
İBS-C	: Kabızlık baskın irritabl barsak sendromu
İBS-D	: Diyarebaskın irritabl barsak sendromu
İBS-M	: Karma tip irritabl barsak sendromu
İBS U	: Alt sınıfı olmayan irritabl barsak sendromu
FMS	: Fibromyalji sendromu
WHOQOL-100	: Dünya Sağlık Örgütü' nün yaşam kalitesi ölçeği
WHOQOL-BREF	: Dünya Sağlık Örgütü' nün yaşam kalitesi ölçeği kısa formu
WHOQOL-BREF TR	: Dünya Sağlık Örgütü' nün yaşam kalitesi ölçeği kısa formunun Türkiye versiyonu
VAS	: Visüel analog skala
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
PGD	: pozitif öngörü değeri
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CBC	: Tam kan sayımı
5-HT	: Serotonin
SGA	: Hasta iyileşmesinin genel değerlendirilmesi ölçeği
TMD	: Temporo mandibuler disfonksiyon
RLS	: Huzursuz ayak sendromu
PTSD	: Posttravmatik stres bozukluğu
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
YKTP	: Yaşam kalitesi toplam puanı
\bar{X}	: Ortalama
S	: Standart Sapma

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1	İrritabl barsak sendromu tanısında Manning kriterleri	4
Tablo 2.2	İrritabl barsak sendromu tanısında Roma I kriterleri	4
Tablo 2.3	İrritabl barsak sendromu tanısında Roma II kriterleri	5
Tablo 2.4	Roma II kriterlerini destekleyici semptomlar	5
Tablo 2.5	İrritabl barsak sendromu tanısında Roma III kriterleri ...	7
Tablo 2.6	FMS ile sık birliktelik gösteren klinik durumların oranları	16
Tablo 4.1	Hastaların tedavi öncesi, tedavi sırasında birinci ve ikinci aylarda vücut ağırlıklarının karşılaştırılması	24
Tablo 4.2	FMS+İBS-C (Grup 1) hastalarının tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki VAS değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4.3	Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği bedensel alan puanlarının karşılaştırılması	26
Tablo 4.4	Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği sosyal alan puanlarının karşılaştırılması	27
Tablo 4.5	Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği çevresel alan puanlarının karşılaştırılması	28
Tablo 4.6	Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği ruhsal alan puanlarının karşılaştırılması	29
Tablo 4.7	Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği toplam puanlarının karşılaştırılması	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	FMS' deki duyarlı noktalar	18
Şekil 4.1	Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayındaki VAS puanları	25
Şekil 4.2	Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonunda gruplar arası Yaşam Kalitesi Ölçeği toplam puanları	31
Şekil 4.3	Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonunda grup içi Yaşam Kalitesi Ölçeği toplam puanları	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS), kronik ve tekrarlayıcı karın ağrısı, diyare, kabızlık ve/veya karında şişkinlik ile tanımlanan fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur (1). İBS düşündürülen semptomlara çok sık rastlanmasına karşın, semptomatik hastaların yalnız ¼'ü semptomları nedeniyle tıbbi tedavi için başvurmuştur (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 2,4-3,5 milyona yakın başvuru olmakta ve birinci basamak başvurularının % 12' sini, gastroenteroloji uzmanlarına sevk edilenlerin %' 28' ini İBS oluşturmaktadır (3). İBS, hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (4,5). İBS için net bir organik neden tanımlanmamıştır. Bozulmuş motilite, viseral hipersensitivite, inflamasyon, infeksiyon, nörotransmitter dengesizliği ve stres gibi psikososyal faktörleri içeren birçok hipotez öne sürülmüştür (6).

Fibromyalji Sendromu (FMS), sık görülen kronik genellikle orta yaş kadınları etkileyen bir yaygın ağrı sendromudur (7). En az 3 ay süreli ağrılara kas iskelet sisteminde 18 duyarlı bölgeden 11' inde hassasiyet eşlik eder (8). Genetik olarak yatkın bireylerde bazı biyolojik tetikleyiciler veya stresörlerin açığa çıkması ile oluştuğu öne sürülmüştür (9,10).

İBS ile FMS' nin birlikte görülme sıklığı % 32-65 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (11,12). İBS, fibromyaljili kadın hastalarda % 40, fibromyaljili erkeklerde ise % 14 sıklıkta görülmektedir (13).

Klinikte tam olarak açıklanamamış bu durumların birlikte sık olarak görülmesinin nedeni bilinmemektedir. Ancak pek çok hipotez mevcuttur. Bu durumların benzer bir patofizyolojiden kaynaklandığı ancak hastaların hekim, sağlık kuruluşu ve mevcut yakınmaya bağlı olarak farklı tanımlar aldıkları öne sürülmüştür. Birliktelik hastalık tanımlarındaki benzerliklerden kaynaklanabilir (14). Açıklanamamış farklı klinik durumlar psikiyatrik bozukluklara neden olabilirler veya normal bedensel duyuları artırabilirler (15). Objektif bulgu olmaksızın çoklu organ sistemi yakınmaları somatoform bozukluğu çağrıştırabilir ancak bu tanı da tam olarak semptomları açıklayamamaktadır (16).

Tegaserod, serotonin 5-HT₄ reseptöründe selektif parsiyel agonist olarak etki eden bir ajandır (17). Kabızlık-baskın İBS' de barsak fonksiyonlarını iyileştirir (18). Karında rahatsızlık ve şişkinlik hissini, dışkı sıklık ve yoğunluğunu düzeltir (19). Temmuz 2002' de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), erkeklerde yeterli çalışma olmadığından kabızlık baskın İBS' li kadın hastalarda Tegaserod'un kullanımını onaylamıştır (20).

Bu çalışmanın amacı; klinikte birlikteliklerine çok sık rastlanan etyopatogenezleri tam olarak aydınlatılamamış bu iki hastalıktan, İBS için yararlılığı açık olarak gösterilmiş ve tedavisinde onay almış olan Tegaserod' un, İBS ve FMS'nin birlikte görüldüğü hastalarda FMS semptomları üzerine iyileştirici etkisinin olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İrritabl Barsak Sendromu

İrritabl barsak sendromu, kronik fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur. Kronik ve tekrarlayıcı karın ağrısı, diyare, kabızlık ve/veya karında şişkinlik ile tanımlanır (1). Spastik barsak hastalığı, spastik kolit, splenik flexura hastalığı, fonksiyonel barsak hastalığı gibi isimlerle de anılmaktadır (21). Organik bir hastalığı düşündürecek fiziksel, radyolojik veya laboratuara ait herhangi bir bozukluğunun olmaması halinde tanı konabilir (1,22).

2.1.1. Prevelans

İrritabl barsak sendromu, sık görülen bir hastalıktır. Birleşik Devletler ve İngiltere' de prevelansı kadınlarda % 7-24 ve erkeklerde % 5-19' dur (1,23). Türkiye' de prevelans erkeklerde % 5, kadınlarda % 7,4 ve tüm toplamda % 6,3 olarak bildirilmiştir (24). İBS hastalarının % 75' i 25 ila 64 yaşları arasındadır (25).

2.1.2. Tanı

İBS tanısını doğrulayacak hiçbir diagnostik belirteç bulunmamaktadır (26). İBS tanısı genellikle birincil bir tanıdan öte bir dışlama tanısı olarak değerlendirilmiştir. İBS' unda tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla, semptoma dayalı bir dizi kriterler geliştirilmiştir. Başlıcaları Manning, Roma I ve Roma II kriterleridir. Bu kriterler Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3' te gösterilmiştir (27,28):

Tablo 2.1. İrritabl barsak sendromu tanısında Manning kriterleri

Manning kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> • Dışkılama ile düzelen karın ağrısı • Ağrının ortaya çıkışı ile dışkının gevşemesi • Ağrının ortaya çıkışı ile daha sık dışkılama • Karında şişkinlik • Dışkı ile beraber mukus geçişi • Tam boşaltamama hissi

Tablo 2.2. İrritabl barsak sendromu tanısında Roma I kriterleri

Roma I kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> • En az 12 haftadır aşağıdaki semptomların devamlı veya tekrarlayıcı olması • Karın ağrısı veya rahatsızlık hissi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dışkılama ile geçen veya ○ Dışkının sıklığında değişiklik ile ilgili veya ○ Dışkının şeklinde değişiklik ile ilişkili • Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının hastanın günlük yaşamının en az $\frac{1}{4}$ 'ünde olması: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dışkının sıklığında değişiklik veya ○ Dışkının şeklinde değişiklik veya ○ Dışkı geçişinde değişiklik veya ○ Mukus geçişi veya ○ Gaz oluşumu veya ○ Karında şişkinlik hissi

Tablo 2.3. İrritabl barsak sendromu tanısında Roma II kriterleri

Roma II kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> • Son 12 ay içinde ardışık olması şart olmayan en az 12 hafta süresince karın ağrısı veya rahatsızlığının şu üç özellikten ikisi ile birlikte olması: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dışkılama ile geçen veya ○ Dışkının sıklığında değişiklik ile ilişkili açığa çıkan veya ○ Dışkının şeklinde (görünüşünde) değişiklik ile ilişkili açığa çıkan

Roma II kriterlerini destekleyici semptomların varlığı tanı için şart olmamakla birlikte İBS' nin alt gruplarının tanımlanması için kullanılır. Ayrıca bu semptomlar tanı güvenilirliğini de artırır. Söz konusu semptomlar Tablo 2.4'te verilmiştir:

Tablo 2.4. Roma II kriterlerini destekleyici semptomlar

Roma II kriterlerini destekleyici semptomlar
<ul style="list-style-type: none"> • Dışkı sıklığının normal olmaması (günde üçten fazla veya haftada üçten az) • Dışkılamanın ¼' ünde dışkı şeklinin normal olmaması (topak topak veya gevşek-sulu) • Dışkılamanın ¼' ünde dışkı geçişinin normal olmaması (kaçırma, zorlanma veya dışkılamanın tamamlanamadığı hissi) • Dışkılamanın ¼' ünde mukus geçiş

Manning kriterlerinin İBS tanısı için pozitif öngörü değeri, mevcut semptomların sayısına ve analize dahil edilen semptomların sayısına bağlı olarak % 65-75 arasında değişir (27). Roma I kriterlerinin tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada, İBS ve organik hastalığın birbirinden ayrılmasında kriterlerin duyarlılığı % 65, özgüllüğü % 100 ve pozitif öngörü değeri (PGD) % 98 bulunmuştur (29).

Roma II kriterleri, Manning ve Roma I kriterleri ile karşılaştırılmış ve bu çalışmalarda kriterlerin birbirleriyle oldukça uyumlu olduğu bildirilmiştir (30,31).

Roma II kriterlerinin Manning ve Roma I kriterlerine göre hatırlanma ve kullanım kolaylığı avantajları vardır (32).

Amerikan Gastroenteroloji Birliği “alarm özellikleri” veya “kırmızı işaretlerin” yokluğu ve/veya pozitif görüntüleme çalışması olmaması durumunda ek tanısal testlerin gerekli olmadığını bildirmiştir. Kırmızı işaretler veya alarm özellikleri arasında; semptomların 50 yaşından sonra açığa çıkması, ağır diyare, nokturnal semptomlar, istemsiz kilo kaybı, hemotokezya veya inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak sprue veya malignite gibi organik gastrointestinal hastalıklar için aile hikayesi bulunmaktadır. Semptomların ortaya çıkış süresi kısa olan, semptomların ortaya çıkışı ileri yaşlarda olan, organik gastrointestinal hastalıklar için aile hikayesi bulunan hastalarda, tam kan sayımı ve gizli kan taraması önerilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum biyokimyası ve semptom tipine, coğrafi bölgeye ve diyare baskınlığı gibi ilgili klinik özelliklere göre parazitler için dışkı incelemesi yapılmalıdır. Eğer 50 yaşın üzerinde ise ayrıca fleksible sigmoidoskopi, kontrastlı kolon grafisi veya kolonoskopi ile görüntüleme önerilmektedir (6). Bazı uzmanlar laktoz malabsorpsiyonu ve tiroid fonksiyon bozukluğunu dışlamak amacıyla Hidrojen nefes testi ve tiroid fonksiyon testini de önermektedir (33). Alarm özelliklerinin bulunmaması durumunda, Roma II veya Manning kriterlerine dayalı İBS tanısı için daha fazla ileri tetkike gerek yoktur (34).

Barsak alışkanlığındaki değişikliklere göre İBS olan hastalar 3 alt gruba ayrılabilir: kabızlık baskın İBS (İBS-C), diyare baskın İBS (İBS-D) veya kabızlık ve diyare ile giden değişken İBS (İBS-A) (35).

Mayıs 2006’ da Los Angeles, Kaliforniya’da Sindirim Hastalıkları Haftası Toplantısında tanı kriterlerinin son şekli Roma III Kriterleri olarak bir sempozyumda sunulmuştur (36). Roma III’ te Roma II’den farklı olarak şu ana değişiklikler mevcuttur:

1. Kriterleri karşılayacak semptomlar için bir sıklık basamağının belirlenmesi (örneğin son 3 ayda her ay için 3 ya da daha fazla günde)
2. Tanıdan önceki semptomların süresi (6 aydan daha uzun)

3. İBS nin alt tiplerinin yeniden düzenlenmesi
4. Roma II kriterlerinde alt tipler dışkı sıklığı, dışkı şekli, dışkılama semptomları ile uzman görüşüne bağlanırken Roma III' te alt sınıflama yalnızca dışkı yoğunluğuna dayandırılarak yeniden düzenlenmiştir.

Önerilen yeni alt sınıflama içinde kabızlıkla birlikte olan İBS (İBS-C), diyare ile birlikte olan İBS (İBS-D), karma tip İBS (İBS-M) ve alt sınıfı olmayan İBS (İBS-U) yer almaktadır. İBS-M' li hastaların saatler veya günler süren aralıklarla hem katı hem de gevşek dışkılamaları olmaktadır. Roma III kriterleri Tablo 2.5'te gösterilmiştir (37):

Tablo 2.5. İrritabl barsak sendromu tanısında Roma III kriterleri

Roma III Kriterleri
En az 6 ay önce başlayan 3 aylık tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlığının şu üç özelliğinden iki ya da daha fazlası ile birlikte olması:
<ul style="list-style-type: none"> • Dışkılama ile iyileşen ve/veya • Dışkının sıklığında değişiklik ile ilişkili açığa çıkan veya • Dışkının şeklinde (görünüşünde) değişiklik ile ilişkili açığa çıkan

2.1.3. Patofizyoloji

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarla ilişkili semptomların mekanizmaları karışıktır ve İBS için hiçbir net organik neden tanımlanmamıştır. Bozulmuş motilite, viseral hipersensitivite, inflamasyon, infeksiyon, nörotransmitter dengesizliği ve stres gibi psikososyal faktörleri içeren birçok hipotez öne sürülmüştür (6).

- **Bozulmuş motilite**

Normalde kolonun myoelektrik aktivitesi kısa süreli kontraksiyonların oluşturduğu 5-15 saniyelik kısa patlamalar ve uzun süreli kontraksiyonların oluşturduğu 15-60 saniyelik uzun patlamalardan oluşur. Kısa patlamalar kolon

içeriğini karıştırırken uzun patlamalar feçesi herhangi bir yöne iter. Dışkılama öncesinde yüksek amplitütlü yayılan kontraksiyonlar oluşur ve kitle ileri itilir (38).

Diyare ve kabızlığa neden olan motilite özellikleri üzerine bir uzlaşma olmamasına karşın sol kolonda yayılan yüksek amplitütlü kontraksiyonların azalması kabızlık ile; proksimal kolonda artmış açlık kontraksiyonları ve hızlı kolonik geçiş diyare ile ilişkilendirilmiştir (6).

Kabızlık baskın İBS hastalarında kısa patlamaların arttığı, diyare baskın İBS hastalarında ise azaldığı bulunmuştur. Diyare baskın hastalarda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha sık yüksek amplitütlü yayılan kontraksiyonların olduğu gösterilmiştir (39).

İBS hastaları rektal balon şişirilmesine, kolinerjik uyarıya, kolesistokinin uygulamasına ve deoksikolik asitin kolonik perfüzyonuna karşı normale göre çok uzun ve yoğun kolonik kontraksiyonlarla cevap vermektedir (40).

İBS' de diğer düz kasların motor fonksiyonları da bozulmuştur. Alt özefajiyal sfinkter basıncı azalmış ve özefajiyal peristaltizm bozulmuştur. Gastrik yavaş dalga bozuklukları (taşigastri, bradigastri), katı gıdaların boşalmasında gecikmeler izlenir. Safra kesesi boşalması yavaşlamıştır, kolesistokinin uyarısına Oddi sfinkterinin gevşeme cevabı bozulmuştur (41).

- **Visseral hipersensitivite**

İBS' nun sağlıklı bireylerin algılamadığı normal fizyolojik olayların bile algılanmasına yol açan visseral afferentlerin duyarlılığının artışından kaynaklandığı öne sürülmüştür. İBS hastalarının yiyecek artıklarının ileumdan çekuma geçişi sırasında ağrı hissetmeleri ve uzamış yayılan kontraksiyonlar sırasında ağrının artması bu teoriyi desteklemektedir (42).

- **İnflamasyon ve infeksiyon**

İBS' da ileum ve kolon mukozasında ve kolonun muskularis externa tabakasında mast hücrelerinin sayısının arttığı rapor edilmiştir (43). İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma da İBS patofizyolojisinde rol oynayabilir (44).

- **Nörotransmitter dengesizliği**

Birçok nörotransmitter (örneğin serotonin (5-HT), norepinefrin, dopamin, asetilkolin, glutamat), nöropeptitler (örneğin substans P, vasoaktif intestinal peptid, kalsitonin gen ilişkili peptid) ve diğer nöromodülatörler (örneğin nörotrofik faktörler) hem beyinde hem de barsakta mevcuttur.

Gastrointestinal homeostaz, sekresyon ve motiliteyi artıran ve azaltan yollar arasındaki fonksiyonel dengeye bağlıdır. Bu fonksiyonel dengenin bir yollar lehine bozulması İBS semptomlarının ortaya çıkışı ile sonuçlanabilir. Serotonerjik yollar İBS patofizyolojisinin ve beyin-barsak bozukluğunun açıklanması için son dönemde odak noktası haline gelmiştir (45).

Serotonin'in (5-HT) total vücut içeriğinin % 95' inden fazlası gastrointestinal sistemde, esas olarak enterokromaffin hücrelerinde bulunmaktadır. İntralüminal stimülasyon enterokromaffin hücrelerinden 5-HT salınımını artırır, 5-HT sekretuar nöronlara ve intrinsik ve ekstrinsik afferent nöronlardaki reseptörlere bağlanır. 5-HT₃ reseptör alt tipinin aktivasyonu motilite, sekresyon ve duyarlılıkta artış, 5-HT₄ reseptör alt tipinin aktivasyonu ise motilite ve sekresyonda artış, visseral duyarlılıkta azalma gibi farklı uyarıcı ve baskılayıcı etkilerin ortaya çıkışı ile sonuçlanır (45).

- **Psikososyal faktörler**

Tek tip psikiatrik tanı baskın olmamasına karşın İBS hastalarının % 80' e yakını psikiatrik rahatsızlıklar sergiler. Majör depresyon, somatizasyon bozukluğu, genelleşmiş aksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve fobiler İBS hastalarında sağlıklı kontrollerden daha sık görülmektedir (46). Psikolojik stres hastaların çoğunda semptomların başlamasına neden olur. İBS' li kadınlarda stres ve günlük semptomları arasında korelasyon bildirilmiştir (47). Ebeveynlerden birinin kaybı, evlenmeyle ilgili güçlükler, aile ilişkilerine uyum sağlayamama ve kariyer değişiklikleri gibi stres yaratan olaylar sağlıklı kişiler veya organik hastalığı olan hastalardan daha sık görülmektedir (46).

İrritabl barsak sendromu ile Fibromyalji, iritabl idrar kesesi, premenstruel disforik bozukluk, kronik yorgunluk sendromu gibi diğer kronik episodik bozukluklar arasında birliktelik mevcuttur (48). Bir çalışmada Fibromyaljili hastaların yaklaşık 2/3' ünde iritabl barsak sendromu da olduğu bulunmuştur, bu

oran kontrol grubunda yalnızca % 10' dur (12). İBS' li hastalarda ise fibromyalji sendromu birlikteliği, kullanılan tanı kriterleri ve hasta sayılarına bağlı olarak % 28-%65 sıklıkta bildirilmiştir (12,49).

İrritabl barsak sendromu, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda İBS' li hastalarda sağlığa bağlı yaşam kalitesinin genel toplumdaki ve hatta başka kronik hastalıkları olan hastalardan daha kötü olduğu ve depresyon gibi önemli tıbbi durumlarla benzer olduğu gösterilmiştir (4,50,51).

2.1.4. Tedavi

İBS için tek başına başarılı hiçbir tedavi yaklaşımı yoktur. İBS tipik olarak kronik bir durum olduğundan tedavinin amacı kürden ziyade hastanın güveninin kazanılması, hastalık konusunda eğitimi ve semptomların iyileştirilmesine dayanır. Bu en iyi şekilde gerçekçi hedefler ve beklentiler ortaya konarak geliştirilecek iyi bir hasta-hekim ilişkisi ile mümkündür (52).

2.1.4.1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Semptomları başlatan, sürdüren veya artıran faktörlerin (stres ve diet gibi) tanımlanması uygun yaşam tarzı değişiklikleri uygulandığında yararlı olabilir. Özel dietler ve kaçınılması gereken diet önerilerinin genellikle çok az klinik yarar sağladığı kabul edilmektedir (6).

Posalı dietlerin dışkı ağırlığını artırması ve barsak geçiş süresini kısaltmaları nedeniyle, posa İBS tedavisinde birinci basamak ajan olarak değerlendirilmiştir. Ancak posanın kabızlık baskın bazı hastalarda semptomları düzeltmesine karşın karın ağrısı ve diyare üzerine etkisi bulunmamaktadır. Posa desteğinin İBS' nin birçok semptomu üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir (53).

2.1.4.2. Farmakolojik Tedaviler

İBS'unda diyare tedavisinde değerlendirilmiş tek antidiyareik ajan opioid derivativesi Loperamid'dir. Kan beyin bariyerini geçişi az olduğundan tercih edilmektedir. Diyare tedavisinde etkili olmasına karşın karın ağrısına etkisi yoktur ve İBS semptomlarını iyileştirmemektedir (54).

Kabızlık baskın İBS' de osmotik ve stimulan laksatifler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların bu hastalarda etkinliklerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (52).

Antispazmotiklerin, ağrı ile ilişkili olan gastrointestinal sistemdeki güçlü kasılmaları veya spazmları azaltmak yoluyla etkili oldukları düşünülmektedir. Başlıca 3 gruba ayrılabilirler (20):

1. Antikolinerjikler
2. Peppermint yağı (nane yağı)
3. Direkt düz kas gevşeticiler.

Antispazmotiklerin hastanın genel durumu ve ağrısını iyileştirmede plaseboya üstünlükleri bildirilmiştir. Kabızlık veya karında şişkinlik için etkinlikleri yoktur (55).

Antidepresanlar; Trisiklik antidepresanların depresyon tedavisi için kullanıldıkları dozdan daha düşük dozlarda karın ağrısının azaltılması için etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Fonksiyonel GİS bozuklukları üzerine etkileri, antidepresan mekanizmalardan bağımsızdır ve antikolinerjik etkilerine veya Santral Sinir Sistemi'indeki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalara bağlı olabilir (56).

Yeterli kanıt bulunmamasına karşı selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI' lar) İBS tedavisinde, pek çok hekim tarafından anksiyete ve depresyon, somatik ağrı tedavisinde kanıtlanmış etkinliklerine dayanılarak kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmektedirler. Birçok kontrolsüz çalışmada, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda bazı semptomatik yararları rapor edilmiştir (57,58).

Serotonerjik Ajanlar

Hem periferik hem de santral sinir sisteminde en az 14 adet 5-HT reseptör alt tipi mevcuttur. Bu reseptörlerden 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin İBS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (59). Son çalışmalar bu reseptörlere yönelik farmakolojik ajanların İBS semptomlarını iyileştirdiğini öne sürmektedir (20).

5-HT₃ Reseptör Antagonistleri

Barsak üzerine etkinliği değerlendirilen ilk 5-HT₃ reseptör antagonisti Ondansetron' dur (60). Normal kişilerde kolondaki ve ağız çekum arasındaki geçişi yavaşlattığı gösterilmiştir (60,61). Diyare baskın İBS' de kolondan geçişi yavaşlatır ve dışkı yoğunluğunu artırır. Ancak dışkı ağırlığını değiştirmez. Karın ağrısı üzerine etkisi gösterilmemiştir (62).

Alosetron, ondansetron' dan daha etkili selektif bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir (45). Jejunumda bazal sıvı ve elektrolit emilimini artırdığı gösterilmiştir (63). Çok merkezli, randomize çift kör bir çok çalışmada alosetron' un günlük 2 kez 1 mg dozunda kullanımının semptomları genel olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (64,65). Kasım 2000'de, iskemik kolit ve ağır kabızlık gibi ciddi komplikasyonlar görülmesi ve nadir de olsa perforasyon ve cerrahiye takiben ölümler olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır(66). FDA, 2002 Haziran' da standart tedavilere cevap vermeyen ağır diyare baskın İBS' li kadın hastalarda kullanımını yeniden onaylamıştır (20).

Bir diğer 5-HT₃ antagonisti Cilansetron' un plasebo ile karşılaştırıldığında abdominal ağrı/rahatsızlık hissini iyileştirme oranları yüksek bulunmuştur (67,68). En sık görülen yan etkisi kabızlıktır. Kabızlık ile ilgili hiçbir ciddi komplikasyon bildirilmemiştir (67).

5-HT₄ Reseptör Agonistleri

Tegaserod, 5-HT₄ reseptörünün, selektif parsiyel agonistidir. İnsan 5-HT₄ reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırsa da diğer serotonin reseptör alt tipleri ya da muskarinik, adrenerjik, dopaminerjik, histaminerjik veya opiyat reseptörleri üzerine aktivitesi ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Tegaserod 5-HT₄ reseptörlerinde serotonin aktivitesinin beşte birine sahiptir (17). Parsiyel agonist

olması nedeniyle 5-HT₄ reseptörlerinin dengeli modülasyonunu sağlar ve böylece barsak fonksiyonlarını düzeltir (69).

Tegaserod, kalsitonin geni ile ilişkili peptit, substans P ve vasoaktif intestinal polipeptit saliverilmesi sonucunda peristaltizmi tetikler (70), gastrointestinal kanalda motiliteyi artırabilir (71). Serotonin benzeri etki ile peristaltik refleksin başlatılmasında doğrudan rol oynayabilir (72). Ek olarak tegaserod kalın barsakta klor ve su sekresyonunu uyarır, bu da dışkı içeriğinin yumuşamasını sağlar (73). Hayvan modellerinde tegaserod, rektal kompliyansı etkilemeden, rahatsız edici rektal distansiyona yanıt olarak visseral aferent uyarıları ve abdominal kontraksiyonları azaltmıştır (74).

Tegaserod'un kan basıncı, kalp hızı ve solunum hızı üzerine hiçbir etkisi yoktur, EKG değişikliğine yol açmaz. Otuz kadın tegaserod alırken hamile kalmış ve hepsinin bebekleri normal doğmuştur. Tegaserod anne sütüne geçtiğinden emzirme sırasında kullanılmalıdır (75). FDA tarafından gebelikte kullanım kategorisi B olarak bildirilmiştir (76).

Randomize çift kör çalışmalarda kabızlık baskın İBS' li 2500' den fazla hastada tegaserodun plaseboyla karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Tegaserod İritabl kolon sendromu olan hastalarda "Hasta İyileşmesinin Genel Değerlendirilmesi (Subject's of Global Assessment of Relief, SGA)" ölçeğine göre tatminkar bir iyileşme sağlamıştır. Üç ayrı çalışmadan toplanan verilere göre plaseboya karşın cevap oranları % 36,6 ila % 49,5' tur ($p < 0,001$). İyileşme genellikle çabuk ortaya çıkmaktadır, hastaların çoğu tedavinin ilk günlerinde tedaviye yanıt vermektedir (18,77,78). Tegaserod barsak fonksiyonlarını iyileştirir, sert/çok sert dışkılama sıklığını azaltır (18,79). Oniki haftalık faz III çalışmalarda ve 6 aylık tedavilerin takiplerinde hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir. Tegaserod kardiyak disritmilere neden olmaz. Tegaserod ile plasebo karşılaştırıldığında geçici diyare dışında yan etkiler benzerdir. Diyare genellikle ilaç tedavisi kesilmeden düzelir (80). Hafif ve orta derecede karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez (81).

Tegaserod ağız yoluyla alındığında üçte ikisi dışkıyla değişmemiş ilaç şeklinde, üçte biri ise idrarla atılır (17).

2.1.4.3. Psikolojik Tedaviler

İSB' unda en çok çalışılmış psikolojik tedaviler, gevşeme ve stres yönetimi, kognitif-davranışsal tedavi, hipnoz ve psikodinamik veya kişisel psikoterapidir. Pek çok çalışma psikolojik tedavilerin stres, anksiyete, depresyonu azaltmak ve İBS ile ilişkili karın ağrısı ve rahatsızlık hissini iyileştirmek amacıyla kullanımını desteklemektedir. Ancak tedaviler birbirleri ile karşılaştırıldığında tedavi seçeneği uygunluk, maliyet ve hasta tercihine dayanmaktadır (20).

2.2. Fibromyalji Sendromu

Fibromyalji sendromu; sık görülen, kronik, genellikle orta yaş kadınları etkileyen bir yaygın ağrı sendromudur (7). Yaygın kas-iskelet ağrılarına, depresyon, uyku bozuklukları, azalmış ağrı eşiği, ciddi yorgunluk ve vücutta çeşitli duyarlı noktalar eşlik eder (8). Fibromyaljili hastalarda sıklıkla kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, temporomandibuler bozukluklar gibi bazı açıklanmamış klinik durumların semptom ve bulguları da açığa çıkar (82).

2.2.1. Prevelans

Fibromyalji sendromu, romatoloji konsültasyonlarının % 15' ini oluşturmaktadır . Genel toplumda prevelansı % 2' dir; kadınlarda % 3,4 ve erkeklerde % 0,5 oranında bildirilmiştir. İleri yaş kadınlarda prevelansı % 7' ye yükselmektedir (83).

2.2.2. Etyoloji

Fibromyalji sendromu'nun genetik olarak yatkın bireylerde bazı biyolojik tetikleyiciler veya stres faktörlerinin açığa çıkması ile oluştuğu öne sürülmüştür. Bu çevresel tetikleyicilere enfeksiyon (Ebstein Barr Virüs, Hepatit C virüsü, Parvovirüs), fiziksel travma, katastrofik olaylar (savaş) ve psikolojik veya emosyonel sıkıntılar örnek olarak verilebilir. Ağrı algısındaki farklılıklara yol açan patofizyolojik

değişiklikler geniş olarak çalışılmıştır. Ağrı algısı (nociception) üç farklı noktada meydana gelir: periferik olarak uyarının hissedildiği yer, uyarının ilerlediği spinal kord ve uyarının yorumlandığı beyin. FMS' de uyarının ağrı olarak algılanmasındaki artışın spinal kord ve beyindeki anormal süreçten kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Nöro endokrin yolak dengesizlikleri duyu sürecini etkiler ve birincil neden halen tanımlanmamakla birlikte uyku bozuklukları olasılıkla fibromyaljinin ana nedenidir. Pek çok çalışmada FMS' de non-REM uykusunun bozulduğu gösterilmiştir. Hipotalamik pituiter adrenal yolağın fonksiyonlarının bozulduğu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerinin düştüğü, serotonin ve triptofan seviyelerinin azaldığı, substans P ve norepinefrin seviyelerinin değiştiği ve bölgesel serebral kan akımının azaldığını öne sürenler vardır. Stres toleransı, bazal düşük sempatik tonus, ortostatik hipotansiyon, vasomotor dengesizlik ve visseral disfonksiyonlar gibi otonom sinir sistem fonksiyon bozuklukları da bazı FMS hastalarında mevcuttur. Uyku bozuklukları nedenden çok FMS' nin bir sonucu olabilir, ancak bozulmuş uyku, FMS semptomlarını artırabilir. Bozulmuş kas metabolizması veya bozulmuş kan akışının rolü de olabilir (9,10,84).

2.2.3. FMS' de Sınıflandırma

FMS etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde 6 alt gruba ayrılabilir (85):

- a- Primer FMS: Semptomlara neden olan başka bir hastalık yoktur.
- b- Sekonder FMS: Bilinen bir neden ya da hastalığa bağlıdır.
- c- Lokalize bölgesel FMS: Refere ağrı sendromu da denir. Kaslardaki zorlanmadan sonra açığa çıkar.
- d- Reaktif FMS: Stresli durumlarda görülür. Ani başlangıçlıdır, stresin azaldığı durumlarda rahatlar.
- e- Juvenil FMS: 16 yaş altında ortaya çıkar, primer FMS' ye benzer.
- f- Yaşlılarda FMS: Primer ve/veya sekonder FMS özelliklerini taşır.

FMS, terapotik açıdan değerlendirildiğinde ise 5 alt gruba ayrılabilir (86):

- a- Ağrı ve yorgunluk baskın FMS,

- b- Anksiyete, stres ve depresyon baskın FMS,
- c- Çoklu ağrı yakınması ve hassas noktalar olan FMS,
- d- Hissizlik veya artmış his ile giden FMS,
- e- İrritabl barsak sendromu ve baş ağrıları gibi ilgili bozukluklarla giden FMS.

2.2.4. Fibromyalji İle İlgili Çakışan Durumlar

Fibromyalji sendromu ile çakışan pek çok benzer durum olduğu kabul edilmektedir (87). Bu durumlar arasında irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrıları, migren, temporo mandibuler disfonksiyon (TMD), miyofasiyal ağrı sendromu, huzursuz ayak sendromu (RLS), çoklu kimyasal duyarlılık ve posttravmatik stres bozukluğu (PTSD) yer alır. FMS ve adı geçen benzer durumların ortak bir santral duyarlılaşma mekanizmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Hepsinin santral duyarlılık sendromları çatısı altında toplanması önerilmiştir (88). FMS ile sık birliktelik gösteren klinik durumların oranları Tablo 2.6' da verilmiştir (89):

Tablo 2.6. FMS ile sık birliktelik gösteren klinik durumların oranları

Klinik Durum	Oranlar (%)
Kronik yorgunluk sendromu	21-80
İrritabl barsak sendromu	32-80
Temporomandibüler bozukluk	75
Gerilim ve migren baş ağrıları	10-80
Çoklu kimyasal duyarlılıklar	33-55
İnterstisyel sistit	13-21
Kronik pelvik ağrı	18

2.2.5. Tetikleyici, Agreve Edici ve Hafifletici Faktörler

Hastaların çoğunda semptomların açığa çıkışı ile ilgili bir başlangıç noktası belirlenemez, % 25-30 hastada ise belirli bir olayın; örneğin travma, genellikle viral olan bir enfeksiyon, cerrahi, başka bir hastalık (90) veya mental stresin (91) FMS' unu tetiklediği belirtilmiştir. Soğukun, kış aylarının, uykusuzluğun, fiziksel yaralanmaların, mental stresin, fiziksel hareketsizliğin semptomları artırdığı, sıcak ve kuru hava, sıcak aylar, dinlenme, ortalama fiziksel aktivite, iyi uyku, dinlenme ve gevşeme ile semptomların iyileştiği bildirilmiştir (8,92,93).

2.2.6. Psikolojik Faktörler

Tüm kronik bozukluklarda olduğu gibi FMS' de de hastanın psikolojik durumu ve davranışsal uyumu önemlidir. Psikolojik durum ve davranışsal uyum sorunları FMS semptomlarını tetikleyebilir veya devam ettirebilirler (94). Özellikle çocukluk çağında yaşanmış seksüel veya fiziksel istismarlar FMS ile ilişkili olabilir (95).

2.2.7. Yaşam Kalitesi

FMS' de yaşam kalitesinin Romatoid Artrit, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve Kanser gibi pek çok diğer kronik durumdan daha kötü olduğu bildirilmiştir (96). Seksüel tatmin yaşam kalitesinin önemli bir parçasıdır. FMS' de normal, aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında seksüel tatminin anlamlı ölçüde sınırlandığı saptanmıştır (97).

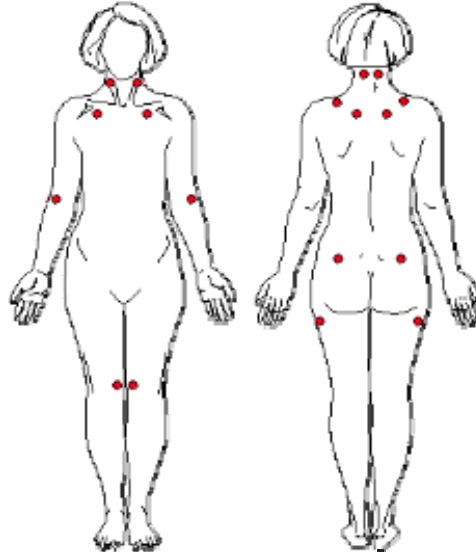
2.2.8. Sosyal, Kişisel ve Aile Öyküsü

Sigara içme (98) ve obezite (99) fibromyalji semptomlarını olumsuz etkiler. FMS için aile öyküsünün bulunması ve İBS gibi çakışan durumların varlığı tanıyı destekler (94).

2.2.9. Tanı

FMS tanısı genellikle Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)' nin 1990' da önerdiği sınıflama kriterlerine göre konmaktadır (8). ACR kriterlerinin 2 ana bölümü vardır:

- 1- En az 3 aydır yaygın ağrıların olması (vücudun sol yanında, sağ yanında, belden yukarıda, belden aşağıda, aksiyel ağrı (servikal spinde ağrıyı da kapsar) veya torasik ağrı veya sırt ağrısı veya göğüs ön duvarında ağrı)
- 2- 18 duyarlı noktadan en az 11' inde hassasiyetin varlığı (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. FMS' deki duyarlı noktalar

Vücutta bilateral 9 yerleşimde bulunan toplam 18 duyarlı nokta şunlardır:

- 1- Suboksipitel kas insersiyonu
- 2- Trapezius kasının üst orta noktası
- 3- Supraspinatus kasının orjini
- 4- Sternokleidomostoid kasın alt bölümü
- 5- İkinci kostokondral birleşke
- 6- Lateral epikondilin 2 cm distali
- 7- Gluteal gölgenin üst dış kadranı

- 8- Büyük trokonterin üzeri
- 9- Dizin medial yağ yastıkçığı

Duyarlı noktalar bilateral olarak başparmak veya ilk iki parmakla palpe edilmeli, palpasyonda doktorun başparmak tırnağını beyazlaştıracak kadar (4 kg/cm^2) uniform basınç uygulanmalıdır. Duyarlı noktalarda normal kişilerde orta derecede duyarlılık vardır. FMS' li hastalarda ise bu bölgenin palpasyonu son derecede ağrılıdır (100).

İkinci bir durumun varlığı FMS tanısını dışlamaz, bir kişi FMS ve Romatoid Artrit veya FMS ve Osteoartrit hastası olabilir. Çalışmalar bunların klinik veya psikolojik özelliklerinin ACR kriterleri ile tanımlanan FMS' den farklı olmadığını göstermiştir (101).

FMS bir dışlama tanısı olmadığından laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarının 1990 ACR kriterlerine göre tanı konmasında hiçbir rolü yoktur (102). Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler (BUN, kreatinin, karaciğer enzimleri, serum kalsiyum) yapılabilir. Klinik olarak gerekmedikçe diğer durumların dışlanması için de testlerin yapılmasına gerek yoktur (94).

Ayırıcı Tanı

FMS' de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar hipotiroidi, artrit, polimiyaljia romatika, osteomalazi, metabolik ve inflamatuvar myopatiler, spondiloartropatiler, radikülopati ve kardiak ve plöritik ağrıdır (103).

2.2.10. Tedavi

FMS için etkinliği kanıtlanmış spesifik tedavi yaklaşımları bulunmamaktadır (104). FMS tedavisinde en sık kullanılan ilaç grupları şunlardır (105):

- 1- Analjezikler
 - a- Basit: Aseteminofen, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
 - b- Santral etkili: Tramadol, opioidler
 - c- Adjuvan: Trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler
 - d- Deneysel: N-metil D-aspartat blokerleri, 5-HT₃ reseptör antagonistleri

- 2- Antidepresanlar
 - a- Trisiklik antidepresanlar
 - b- SSRI leri
 - c- Seçici olmayan SRI' leri
- 3- Anksiyolitikler
 - a- Alprazolam
 - b- Antidepresanlar
- 4- Uyku desteği
 - a- Antihistaminikler
 - b- Sedatif hipnotikler: Zolpidem, zaleplon
 - c- Benzodiazepinler: Klonazepam
 - d- Kas gevşeticiler: Siklobenzaprin, carisoprodol
 - e- Huzursuz bacak: L-Dopa/Carbidopa, clonazepam, opiyoidler
- 5- Diğer
 - a- Büyüme hormonu enjeksiyonları
 - b- Lidokain ile tetikleyici nokta enjeksiyonları

Fibromyalji tedavisinde fizik tedavi yararlı olabilir (106). Kognitif davranışsal tedavi, hipnoterapi, meditasyon, gevşeme ve kendi etkinliğini iyileştirme gibi beyin-vücut tedavileri FMS tedavisinde önemli yer tutar (107).

Tedavinin amacı hastanın olabildiğince verimli, dolu yaşamasını sağlamaktır. İyileşmiş fiziksel ve emosyonel durumun iyiliği ile birlikte semptomların iyileştirilmesi etkin tedavinin ana hedefleridir (102). FMS hastalarında yaşam kalitesi ciddi şekilde bozulduğundan genellikle anketler yaşam kalitesi hakkında detaylı bilgi sağlayabilir ve değişimin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (108). Ağrı, ağrı diaframlarının ve visüel analog skalalarının (ağrı VAS) düzenli kullanımı ile değerlendirilebilir. Duyarlı nokta puanlarının ölçümünün belirtilen ağrı ile ilişkisinin az olduğu rapor edilmiştir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 01.03.2005 tarih ve 3/4 nolu yazı ile izin alınmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışma Mart 2005 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniklerinde yapılmıştır. Olgular kliniklere başvuran kabızlık baskın irritabl barsak sendromu (İBS-C) ve fibromyalji semptomları olan kadın hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verildi ve katılımları için onay alındı.

Çalışmaya 18 yaş üzeri ve 55 yaş altı kadın hastalar alındı. Ek herhangi bir hastalığı veya kullandığı herhangi bir ilaç olanlar, gebe ve emziren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin belirttiği, alarm özellikleri veya kırmızı işaretleri bulunanlar ileri tetkikler için yönlendirildi, çalışmaya alınmadı.

İBS-C tanısı, çalışmamızın başlangıç tarihinde tanı için önerilmiş en son kriterler olan Roma II kriterleri kullanılarak konuldu. İBS-C tanısı alan hastalarda 1990 ACR kriterlerine uygun olarak FMS arandı. FMS 'nin eşlik ettiği İBS-C tanısı konan 28 kadın hasta (Grup 1) ve sadece İBS özellikleri taşıyan 28 kadın hasta (Grup 2) şeklinde iki grup oluşturuldu. Birinci gruptaki hastaların yaşları 37-42 yıl (ortalama $37,76 \pm 4,90$), ikinci gruptaki hastaların yaşları 34-41 yıl (ortalama $34,59 \pm 6,71$) arasında değişiyordu.

Çalışmaya alınan tüm hastalar anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi, vücut ağırlıkları ölçüldü. Hassas nokta tayini dijital palpasyon ile yapıldı. Alarm semptomları açısından sorgulandı ve organik bir hastalığı dışlamak için tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, gaytada gizli kan taraması, ayakta direkt batın grafisi, idrar tetkiki çalışıldı. Takipte kullanılmak amacıyla EKG'leri çekildi. Yaşam kalitesini ölçmek için Dünya Sağlık Örgütü' nün genel yaşam

kalitesi ölçeği olan WHOQOL (World Health Organisation Quality of Life) ölçeğinin kısa Türkiye versiyonu WHOQOL-BREF-TR kullanıldı. Ağrı şiddetinin belirlenmesi için Visüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

Her iki hasta grubuna da Tegaserod 6 mg tablet sabah akşam yemekten 1/2 saat önce şeklinde tedavi başlandı. Hastalar tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda kontrole çağrıldılar. Başlangıçta ve tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda WHOQOL-BREF-TR ölçeği hasta tarafından cevaplandı. Ölçekte, Türk toplumundaki kültürel ve toplumsal baskılara yönelik bir adet ve ölçeğin orijinalindeki 26 adet soru ile toplam 27 soru bulunmaktadır. Ölçekte bedensel, sosyal ilişkiler, çevre ve ruhsal alanlara ait sorular mevcuttur. Ölçekteki 3, 4,10, 15, 16, 17, 18, 19 ve 21. sorular bedensel alana; 5, 6, 7, 8, 20, 22 ve 26. sorular sosyal alana; 12, 13, 14, 24 ve 25. sorular çevresel alana; 9, 11, 23 ve 27. sorular ruhsal alana aittir. Her soru en iyiden en kötüye 5 basamakta değerlendirilerek puanlama yapılmıştır. Bu sorulardan 3, 4, 26 ve 27. sorular negatif sorulardır ve bu soruların puanı, hastanın verdiği puan 6' dan çıkarılarak hesaplanır. Hastaların aldıkları toplam puana göre yaşam kalitesi ölçüldü. Buna göre 27 ve daha düşük puan alanlar “çok kötü”, 28-54 puan alanlar “biraz kötü”, 55-81 puan alanlar “ne iyi ne kötü”, 82-108 puan alanlar “oldukça iyi” ve 100-135 puan alanlar “çok iyi” kategorisine dahil edildi. Hesaplanan puanlar her alan için ayrı ayrı ve toplam puan olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda kullanılan WHOQOL-BREF-TR ölçeği Ek 1' de sunulmuştur.

VAS' ta 10 cm' lik ağrı çizgisi kullanıldı. 0 değeri ağrı yok, 10 değeri ise en şiddetli ağrı olarak değerlendirildi.

Yalnız İBS-C özellikleri taşıyan gruptaki hastalardan bir tanesi şiddetli diyare nedeniyle ilaç kullanımını bıraktı, İBS-C ve FMS özellikleri taşıyan gruptaki iki tanesi de kontrollere gelmedi. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya, Hematoloji ve Nükleer Tıp Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS versiyon 11.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi, Tukey testi, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız birinci gruptaki 26 (İBS-C + FMS' li) bireyin yaş ortalamaları $37,76 \pm 4,90$, ikinci gruptaki (sadece İBS-C' li) 27 bireyin yaş ortalamaları $34,59 \pm 6,71$ olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($t=1,96$, $P=0,056$; $p>0,05$).

Hastaların tedaviden önce, tedavinin birinci ve ikinci aylarında ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında FMS+İBS-C (Grup 1) grubundaki bireylerin birinci ve ikinci aylarda vücut ağırlığı değerleri arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Ağırlık değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında birinci ile ikinci; birinci ile üçüncü ağırlık ölçümü arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), ikinci ile üçüncü ağırlık ölçümü arasındaki fark bulunamamıştır ($p>0,05$). İBS-C (Grup 2) grubundaki bireylerin ise tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci aylarında ölçülen ağırlık değerleri arasında fark bulunamadı ($p>0,05$), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sırasında birinci ve ikinci aylarda vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi vücut ağırlığı (kg) X ± S	Tedavinin 1. ayındaki vücut ağırlığı (kg) X ± S	Tedavinin 2. ayındaki vücut ağırlığı (kg) X ± S	SONUÇ
Grup1	$72,15 \pm 9,06$	$72,84 \pm 9,14$	$72,84 \pm 9,46$	F=10,03 P=0,000 p<0,05
Grup2	$63,29 \pm 12,06$	$63,42 \pm 11,84$	$63,50 \pm 11,53$	F=0,47 P=0,623 p>0,05

- **VAS değerleri**

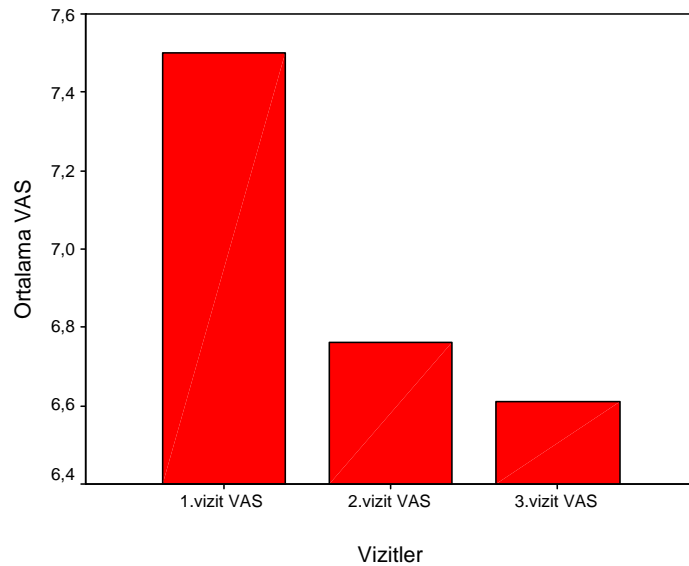
FMS+İBS-C (Grup 1) grubundaki bireylerin tedavinin 1. ve 2. ayı sonundaki VAS değerleri tedavi öncesine göre düşüş göstermiştir. Değerler karşılaştırıldığında

aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). VAS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında birinci ile ikinci; birinci ile üçüncü ve ikinci ile üçüncü arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. FMS+İBS-C (Grup 1) hastalarının tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki VAS değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi VAS puanı $X \pm S$	Tedavinin 1. ayındaki VAS puanı $X \pm S$	Tedavinin 2. ayındaki VAS puanı $X \pm S$	SONUÇ
Grup1	$7,50 \pm 1,20$	$6,76 \pm 1,63$	$6,61 \pm 1,47$	F=10,47 P=0,000 p<0,05

VAS: Visüel analog skala



Şekil 4.1. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayındaki VAS puanları

- Yaşam kalitesi ölçeği bedensel alan puanları

Birinci ve ikinci grup hastaların tedaviden önce, tedavinin birinci ve ikinci aylarında değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği bedensel alan puanları

karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($p>0,05$). FMS+İBS-C (Grup 1) grubundaki bireylerin tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonundaki bedensel alan yaşam kalitesi ölçeği puanları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Yalnız İBS-C (Grup 2) olan gruptaki bireylerin tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonundaki bedensel alan yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile birinci ay puanı arasındaki fark önemli bulunurken, tedavi öncesi ile ikinci ay puanı arasında ve birinci ile ikinci ay puanları arasında fark bulunamadı ($p>0,05$), (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği bedensel alan puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi bedensel alan puanı $X \pm S$	Tedavinin 1. ayındaki bedensel alan puanı $X \pm S$	Tedavinin 2. ayındaki bedensel alan puanı $X \pm S$	SONUÇ
Grup1	$27,80 \pm 5,33$	$28,50 \pm 4,75$	$28,50 \pm 4,55$	F=1,27 P=0,287 p>0,05
Grup2	$28,62 \pm 5,51$	$30,66 \pm 4,61$	$30,37 \pm 4,63$	F=3,71 P=0,031 p<0,05
SONUÇ	t=0,55 P=0,584 p>0,05	t=1,68 P=0,098 p>0,05	t=1,48 P=0,145 p>0,05	

• Yaşam kalitesi ölçeği sosyal alan puanları

Birinci ve ikinci grup hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği sosyal alan puanları karşılaştırıldığında tedavi öncesi gruplar arasında fark bulunamazken ($p>0,05$), tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur

($p<0,05$). Yalnız İBS-C olan gruptaki bireylerin tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda sosyal alan yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında sosyal alan puanlarında diğer gruba göre artış gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği sosyal alan puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi sosyal alan puanı 1 X ± S	Tedavinin 1. ayındaki sosyal alan puanı X ± S	Tedavinin 2. ayındaki sosyal alan puanı X ± S	SONUÇ
Grup1	21,34 ± 4,13	21,61 ± 2,77	22,03 ± 3,30	F=1,05 P=0,356 p>0,05
Grup2	23,33 ± 4,89	24,25 ± 3,87	24,14 ± 4,37	F=1,47 P=0,289 p>0,05
SONUÇ	t=1,59 P=0,117 p>0,05	t=2,85 P=0,006 p<0,05	t=2,02 P=0,049 p<0,05	

- **Yaşam kalitesi ölçeği çevresel alan puanları**

Birinci ve ikinci grup hastaların tedaviden önce, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği çevresel alan puanları karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki grubun da kendi içinde tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda puanlar arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yalnız İBS-C (Grup 2) olan gruptaki bireylerin çevresel alan yaşam kalitesi puanları diğer gruba göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği çevresel alan puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi çevresel alan puanı X ± S	Tedavinin 1. ayındaki çevresel alan puanı X ± S	Tedavinin 2. ayındaki çevresel alan puanı X ± S	SONUÇ
Grup1	15,73 ± 3,07	15,88 ± 2,67	16,34 ± 2,24	F=0,88 P=0,421 p>0,05
Grup2	17,59 ± 3,24	17,96 ± 3,00	18,25 ± 3,39	F=0,92 P=0,401 p>0,05
SONUÇ	t=2,13 P=0,037 p<0,05	t=2,65 P=0,011 p<0,05	t=2,41 P=0,020 p<0,05	

- **Yaşam kalitesi ölçeği ruhsal alan puanları**

Birinci ve ikinci grup hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği ruhsal alan puanları karşılaştırıldığında tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). Her iki grubun da tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda puanlar arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği ruhsal alan puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ruhsal alan puanı X ± S	Tedavinin 1. ayındaki ruhsal alan puanı X ± S	Tedavinin 2. ayındaki ruhsal alan puanı X ± S	SONUÇ
Grup1	13,23 ± 2,47	13,11 ± 2,19	13,15 ± 2,36	F=0,07 P=0,928 p>0,05
Grup2	13,85 ± 2,50	14,22 ± 2,32	14,51 ± 2,77	F=1,27 P=0,287 p>0,05
SONUÇ	t=0,90 P=0,368 p>0,05	t=1,78 P=0,081 p>0,05	t=1,92 P=0,060 p>0,05	

• Yaşam kalitesi toplam puanları

İBS-C+FMS (Grup 1) grubundaki hastaların tedaviden önce ve tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda yaşam kalitesi toplam puanları karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ayı ile tedavinin 2. ayı sonundaki puanlar arasında fark bulunmadı (p>0,05). Yaşam kalitesi ölçeği puanlarının değerlendirilmesine göre birinci gruptaki bireylerin aldıkları puanlar ne iyi ne de kötü kategorisine girmektedir.

Yalnız İBS-C (Grup 2) olan hastaların tedaviden önce ve tedavinin birinci ve ikinci aylarında değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği toplam puanları karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda puanlar arasındaki fark önemli bulunmuştur (p<0,05). Tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayına ait toplam puan değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile birinci ay arasında fark, tedavi öncesi ile ikinci ay arasındaki fark önemli bulunurken (p<0,05), tedavinin birinci ile ikinci ayı arasında fark bulunmadı (p>0,05). Yaşam

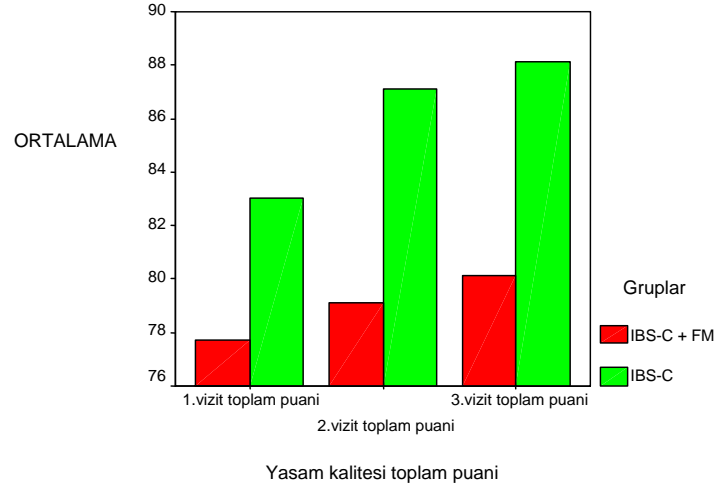
kalitesi ölçeği puanlarının değerlendirilmesine göre ikinci gruptaki bireylerin aldıkları puanlar oldukça iyi kategorisine girmektedir (Tablo 4.7).

Her iki gruptaki hastaların yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında tedavi öncesinde gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0,05$), tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı sonunda gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Yalnız İBS-C (Grup 2) olan gruptaki bireylerin yaşam kalitesi toplam puanları diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 4.7).

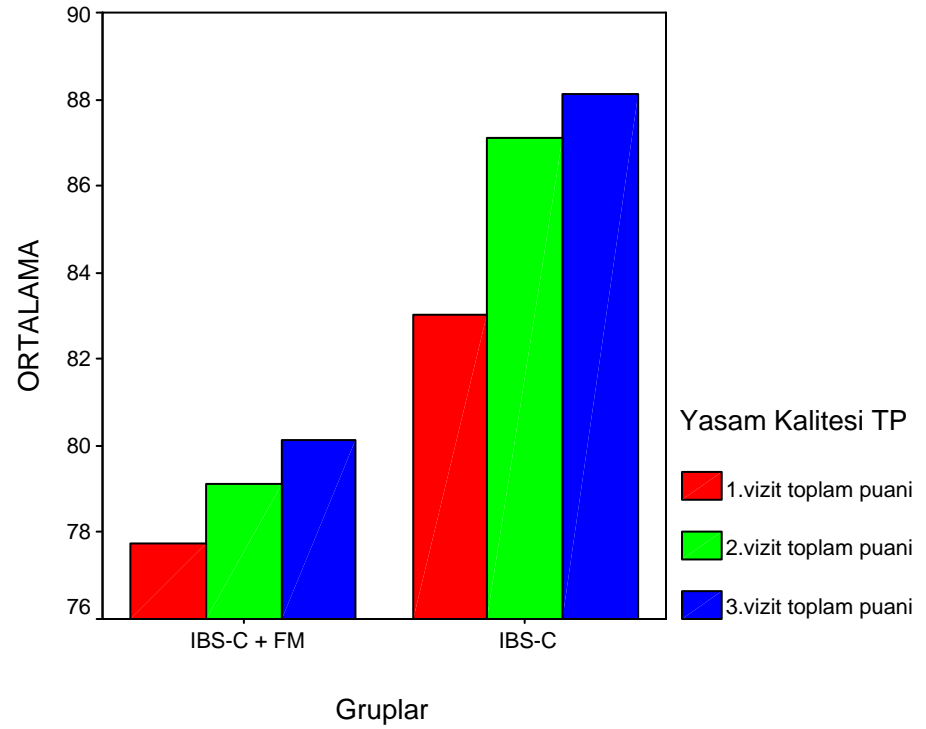
Tablo 4.7. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki yaşam kalitesi ölçeği toplam puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi YKTP X ± S	Tedavinin 1. ayındaki YKTP X ± S	Tedavinin 1. ayındaki YKTP X ± S	SONUÇ
Grup1	77,73 ± 10,65	79,11 ± 9,81	80,11 ± 9,66	F=2,45 P=0,096 p>0,05
Grup2	80,03 ± 14,03	87,11 ± 10,81	88,11 ± 12,03	F=4,99 P=0,010 p<0,05
SONUÇ	t=1,54 P=0,128 p>0,05	t=2,81 P=0,007 p<0,05	t=2,66 P=0,010 p<0,05	

YKTP : Yaşam kalitesi toplam puanı



Şekil 4.2. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonunda gruplar arası Yaşam Kalitesi Ölçeği toplam puanları



Şekil 4.3. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonunda grup içi Yaşam Kalitesi Ölçeği toplam puanları

5. TARTIŞMA

Sağlık hizmetlerinde hastalığın, hastalığa karşı alınan önlemlerin, tedavilerin hastalar ya da aileleri üzerindeki etkisini en uygun şekilde anlamak veya ölçmek çok önem taşımaktadır (110). Pek çok kronik hastalıkta yaşam kalitesinin artması uygun bir hedef ve değerlendirilebilir bir sonuç olarak gözükmektedir (111). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaşam kalitesini bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değerler sistemine, amaçlarına, beklentilerine ve kabullerine göre kendi yerlerini algılamaları esasına dayanarak tanımlamıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçmek için benzer psikometrik özellikler ve yapı korunarak pek çok ülke ve kültürü kapsayan bir ölçek geliştirilmiştir. WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life Instrument) Dünya Sağlık Örgütü'nün 100 sorudan oluşan yaşam kalitesi ölçütüdür. WHOQOL-100'ün pek çok kültür ve dile özel versiyonları mevcuttur (112). Bu ölçeğin 26 sorulu kısa formu (WHOQOL-BREF) pragmatik nedenler için geliştirilmiştir ve WHOQOL-100'e benzer psikometrik özellikler taşımaktadır (113).

İBS yaşam kalitesini bozan sıkıntı verici bir durumdur ve bu nedenle tedavi edilmesi gerekir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde İBS ile ilişkili doğrudan maliyetlerin yıllık 1.7-10 milyar ABD doları; işe gidememe ve işte verimsizlik nedeniyle dolaylı maliyetlerin 20 milyar ABD doları gibi yüksek rakamlarda olduğu tahmin edilmektedir (26). Amerika Birleşik Devletleri hane halkı çalışmasında İBS' deki işe gidememe değerlendirilmiş ve kontrollerde her yıl için 4 gün olan işe gidememe süresi İBS hastalarında her yıl için ortalama 13 gün olarak bulunmuştur (22). Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde İBS' li hastaların genel sağlık durumu kontrollerden çok kötü bulunmuştur (114). Gastroözefajiyal reflü hastalığı ile karşılaştırıldığında, İBS' de yaşam kalitesi puanları daha düşük saptanmıştır. İBS' li hastalarda yaşam kalitesi diabetes mellitus ve son dönem böbrek hastalığı ile karşılaştırıldığında daha kötü bulunmuştur (5).

Reilly ve arkadaşları yaşları 18-65 arasında değişen toplam 2660 İBS-C' li kadın hastada yaptıkları çalışmada hastaların % 39,4' ünün İBS semptomları nedeniyle işe gidememe sorunu yaşadıklarını bildirmiştir. Hastaların hemen tamamı semptomlarının çalışma sırasında verimliliklerini ve ev işi, alışveriş ve çocuk bakımı gibi rutin günlük aktivitelerinin etkilediğini belirtmişlerdir (115).

Drossman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farklı sindirim ve hepatik bozuklukları olan birçok hasta grubu arasında hastalık etki profili kullanılarak yaşam kalitesi karşılaştırılmıştır. İBS' li hastalar peptik ülser hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, karaciğer hastalığı veya hepatobiliyer bozuklukları olan hastalarla karşılaştırıldıklarında en kötü yaşam kalitesi puanını almışlardır (116).

Bizim çalışmamızda da WHOQOL-BREF ölçeği kullanılarak İBS-C' li hastaların yaşam kalitesi puanları değerlendirilmiş ve tedavi öncesinde ortalama $80,03 \pm 14,03$ puan ile ne iyi ne kötü kategorisine girdikleri saptanmıştır. Biz bu hastalardaki yaşam kalitesi puanlarının gerçekte bahsedilen çalışmalara benzer şekilde daha düşük olduğunu tahmin ediyoruz. Ancak Türk toplumundaki bireyleri kadenci ve kabulcü bir tavra yönelten dini ve geleneksel öğelerin, hastaların hissettikleri durumdan daha iyi durum belirtmelerine neden olduğunu düşünüyoruz.

İBS-C' deki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda Tegaserod' un plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (19,76,98). Terapötik etki tedavinin ilk haftasında görülmüştür ve 12 haftalık tedavi dönemi boyunca yanıt hızları artış göstermiştir. Bir çalışmada tedavinin son 4 haftasında günde 2 kez 2 mg ya da 6 mg Tegaserod verilen hastalarda karın ağrısı / rahatsızlığı bulunan gün yüzdesinde 22 ve 21 azalmaya karşılık plasebo verilenlerde %12 azalma saptanmıştır (76). İki çalışmada Tegaserod ile barsak hareketi sıklığı plaseboya göre önemli ölçüde artmıştır (19,76). Üç çalışmada da Tegaserod verilenlerde dışkı kıvamı plasebo verilenlerdekinden daha yumuşak bulunmuştur (19,76,117).

Plaseboya karşı Tegaserod' un genel iyileşme üzerine etkinliği araştırıldığında 3 aylık tedavinin birinci ayında terapötik kazanç % 13 iken çalışmanın sonunda plasebo yanıtının artması nedeniyle % 5'e düşmüştür. İlaç kesildiğinde semptomlar, klinik olarak anlamlı ve etkinliği destekler şekilde ilaç kesildiğinde geri dönmüştür (19).

Layer ve arkadaşları çalışmalarında Tegaserod' un etkinlik ve tolerabilitesini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 1 ay boyunca tedavi verilmiştir. Tedavi kesildikten sonra semptomların tekrarlaması halinde hastalar tekrar Tegaserod ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Hem ilk tedavi sonrasında hem de tekrarlayan dönemlerde Tegaserod'un plaseboya oranla semptomları daha iyi

giderdiği görülmüştür. Ayrıca Tegaserod iş verimliliğini ve yaşam kalitesini daha çok artırmıştır (118).

Bizim çalışmamızda hastalar tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda semptomların iyileşmesi açısından sorgulandığında tamamı tüm semptomlarda iyileşmenin % 50 veya daha fazla olduğunu belirttiler. Tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda yaşam kalitesi puanları yalnız İBS-C (Grup2) li grupta tedavi öncesine göre artış gösterdi ve ne iyi ne kötü kategorisinden oldukça iyi kategorisine yükseldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla benzer şekilde Tegaserod 6 mg 2x1 tedavisinin İBS-C semptomlarını iyileştirmede etkin olduğunu göstermektedir.

İBS-C' li 1675 hastanın 1363' üne Tegaserod ve 312' ne plasebonun verildiği bir çalışmada tedavinin iş ve günlük aktivite üzerine etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonrasında Tegaserod' un 2 hafta sonunda işteki verimliliği artırdığı ve günlük hayattaki işlevselliğe katkıda bulunduğu saptanmıştır. Bu yararlı etki tedavinin 4. haftasında da devam etmiştir (115).

Bizim çalışmamızda da yaşam kalitesi ölçeğinin sosyal ve çevresel alanlara ait puanları yalnız İBS-C' li hastalarda İBS+FMS' lilere göre tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda daha yüksek bulundu.

Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 98 FMS hastası ile 48 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve yaşam kalitesi ölçeği olarak, "Nottingham Health Profile, Health Assesment Questionnaire ve Fibromyalgia Impact Questionnaire" ölçekleri kullanılmıştır. Sonuçta ağrı, depresyon ve yaşam kalitesi ölçekleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (119). Burckhardt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS hastalarında yaşam kalitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (96). Bernard ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirmişlerdir (108).

Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuz olmamasına karşın yalnızca İBS-C' li hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılığa ulaşmasa da İBS+FMS' li hastaların yaşam kalitesi ölçeği puanları daha düşüktür.

Araştırabildiğimiz kadarı ile literatürde Tegaserod' un FMS' li hastalarda tedavi etkinliği konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

FMS' li hastalarda İBS-D (Diyare baskın İBS) ' li hastaların tedavisinde kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etkinliği ve güvenilirliğini araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Färber ve arkadaşları, ACR sınıflama kriterlerine göre tanı konmuş FMS' li 418 erkek ve kadın hastayı kapsayan çok merkezli çift kör rastgele seçimli, plasebo kontrollü bir çalışmada 5-HT₃ reseptör antagonisti Tropisetron' un etkinliğini araştırmıştır. Ağrı değerlendirilmesi için ağrı puanı vücut diyagramı, VAS ve hassas noktaların muayenesi kullanılmıştır. Hastalar rastgele 4 gruba ayrılmış ve gruplara plasebo, 5 mg, 10 mg ve 15 mg Tropisetron verilmiştir. Sonuçta 5 mg Tropisetron alan grupta ağrıda anlamlı bir düşüş saptanmıştır (120).

Papadopoulos ve arkadaşları 4 hafta boyunca 10 FMS' li kadın hastaya 5 mg Tropisetron vermişlerdir. Ortalama VAS puanlarında % 35'lik azalma olmuş ve bu ağrının azalması lehine değerlendirilmiştir (121).

Haus ve arkadaşları 28 gün boyunca FM' li 30 kadın hastaya 5 mg Tropisetron vermişlerdir. Sonuçta VAS puanlarında % 59,7' ye varan anlamlı düşüşler saptamışlardır. Cevap oranı 28. günde % 72,4 olarak bildirilmiştir. Tedavinin uzatılmasının etkinliği artırdığı öne sürülmüştür (122).

Bizim çalışmamızda hem İBS-C hem de FMS kriterlerini taşıyan 27 kadın hastaya günde 2 kez 6 mg 5-HT₄ reseptör agonisti Tegaserod tedavisi verildi. Tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda VAS puanları değerlendirildi. Birinci kontrolde VAS puanlarında % 9,87 ve ikinci kontrolde ise % 11, 87' lik düşüşler gözlemlendi. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi.

WHOQOL-BREF yaşam kalitesi puanlarında ise İBS-C+FMS' li hastaların tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler izlenmedi. Yalnız İBS-C' li hastalarda ise WHOQOL-BREF yaşam kalitesi puanları arttı. Bunun nedeni ölçeğin bedensel, ruhsal, çevresel ve sosyal alanları değerlendirmeye alması ve sadece medikal tedavi verilen İBS-C+FMS' li hastalarda sosyal ve psikolojik destek tedavilerinin de gerekliliği olabilir. Her iki hastalığında etyopatogenezlerinde öne sürülen hipotezler çok yönde tedavi gerekliliğini destekler niteliktedir. Daha geniş çaplı çalışmalar ile Tegaserod' un FMS' li hastalarda etkinliği değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Roma II kriterlerine göre İBS-C tanısı konan 26 kadın hasta ve Roma II kriterleri + ACR kriterlerine göre İBS-C+FMS tanısı konan 27 kadın hasta alındı. İBS tanılı hastaların yaş ortalamaları $34,59 \pm 6,71$ yıl ve İBS+FM tanılı hastaların yaş ortalamaları $37,76 \pm 4,90$ yıl idi.

2. 6 mg Tegaserod sabah akşam şeklinde tedavi verilen İBS-C hastalarında tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda yaşam kalitesi puanlarında anlamlı yükselme izlendi.

3. 6 mg Tegaserod sabah akşam şeklinde tedavi verilen İBS-C + FMS hastalarında tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda VAS puanlarında anlamlı düşme izlendi.

4. 6 mg Tegaserod sabah akşam şeklinde tedavi verilen İBS-C + FMS hastalarında tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda yaşam kalitesi puanlarında anlamlı değişiklik olmadı.

5. Başlangıçta gruplar arasında yaşam kalitesi puanlarında çevresel alan dışında farklılık bulunmadı. Çevresel alan puanları , İBS-C + FMS hastalarında daha düşük idi.

6. Gruplar arasında tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonrasında sosyal alan puanları yalnız İBS-C' li hastalarda artarken, İBS-C + FMS hastalarında değişiklik göstermedi.

7. Gruplar arasında başlangıçta, tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonrasında ruhsal alan puanlarında hiçbir fark bulunmadı.

8. Bedensel alan puanlarında başlangıç ve tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonrasında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmazken İBS-C' li hastalarda tedavinin 1. ayı ve 2. ayı sonrasında puanlarda yükselme istatistiksel olarak anlamlı, İBS-C + FMS' lı hastalarda anlamlı değildi.

9. Tegaserod İBS-C' li hastalarda etkinliği kanıtlanmış, iyi tolere edilen bir ajandır. FMS ile çakışan İBS-C' li hastalarda da İBS semptomları üzerine etkinliği iyi bulunmuştur.

10. Tegaserod İBS-C + FMS hastalarında FMS' deki ağrı semptomu üzerine etkili bulunmakla beraber, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine etkisi olmadığı saptandı. Ancak bu hastalarda tedavinin multidisipliner bir yaklaşımla medikal tedaviye ek olarak sosyal ve psikolojik destek içermesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar yapılmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 112: 2120–2137,1997.
2. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and graduated, multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 116: 1009–1116, 1992.
3. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 99:409–415,1990.
4. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D, Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 1171–1185, 2002.
5. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*;119:654-660, 2000.
6. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 123: 2108–2131, 2002.
7. Bennett RM. The rational management of fibromyalgia patients. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*; 28: 181–199, 2002.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*; 30: 160–172, 1990.
9. Clauw D. Chapter 31 : Fibromyalgia. In: Ruddy S, Haris E, Sledge C, editors. *Kelley’s textbook of rheumatology* Philadelphia: WB Saunders; p. 417-427, 2001.
10. Leventhal L. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med*;131:850-858, 1999.

11. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, Fich A, Buskila D. Fibromyalgia in the Irritable Bowel Syndrome: Studies of Prevalence and Clinical Implications. *The American Journal Of Gastroenterology* Vol. 94, No. 12: 3541-3546,1999.
12. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF & Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *British Journal of Rheumatology*; 30: 220–222, 1991.
13. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC & Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *Journal of Rheumatology*; 27: 485–490, 2000.
14. Wessely S, Nimnuan C & Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*; 354: 936–939, 1999.
15. Barsky A & Borus JF. Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*; 130: 910–921, 1999.
16. Epstein SA, Kay G, Clauw D. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics*; 40: 57–63, 1999.
17. Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: Konstipasyonla seyreden irritabl barsak sendromlu kadınlarda kullanımına dair bir derleme. *Adis İlaç Değerlendirmesi. Drugs*. 63(11):1101-1120, 2003.
18. Schmitt C, Krumholz S, Tanghe J. The partial 5-HT₄ receptor partial agonist tegaserod (HTF 919) improves abdominal discomfort/pain and normalises altered bowel function in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut*; 45: A258, 1999.
19. Novick J, Miner P, Krause R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* Nov; 16 (11): 1877–1888, 2002.
20. Somers SC, Lembo A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am Jun* ;32(2):507-529, 2003.

21. Yılmaz S, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoglu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract*, March, 59, 3: 361–369, 2005.
22. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E. US householder survey of functional GI disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*; 38: 1569–1580, 1993.
23. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology*; 99: 409–415, 1990.
24. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A, Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: 738–743, 2004.
25. American Gastroenterological Association. *The Burden of Gastrointestinal Diseases*. Bethesda, MD, USA: American Gastroenterological Association, 1–86, 2001.
26. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *American Journal of Gastroenterology*, 97: S1–S5, 2002.
27. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. *Br Med J*; 2: 653–654, 1978.
28. Thompson WG, Dotewall G, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int*; 2: 92–95, 1989.
29. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*; 94: 2803–2807, 1999.
30. Saito YA, Locke GR, Talley NJ. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*; 95: 2679–2681, 2000.

31. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci*; 47: 225–235, 2002.
32. Cash BD, Chey WD. Review article: irritable bowel syndrome – an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*; 19: 1235–1245, 2004.
33. Schmulson MW, Chang L. Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med*; 107: 20S–26S, 1999.
34. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*; 16: 1407–1430, 2002.
35. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritable bowel syndrome in a community; symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol*; 142: 76-83, 1995.
36. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*; 130:1377-1390, 2006.
37. Drossman DA, moderator. AGA Clinical Symposium - Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, Los Angeles, California. 461-469, 2006.
38. Sarna SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. *Dig Dis Sci*; 36:827-862, 1991.
39. Rogers J, Henry MM, Misiewicz JJ. Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome. *Gut*; 30:634-641, 1989.
40. Chey WY, Jin HO, Lee MH. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol*; 96:1499-1506, 2001.
41. Hasler, WL Irritable bowel syndrome. *Med Clin North Am*; 86(6): 1525-1551, 2002.

42. Kellow JE, Gill RC, Wintage DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 98, 1208-1218, 1990.
43. Hiatt RB, Katz L. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.*;37:541-545, 1962.
44. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*; 292:852-858, 2004.
45. Talley, NJ. New drug classes: Neuroenteric modulators for the irritable bowel syndrome *Lancet*, 358 (9298): 2061-2068, 2001 .
46. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut*; 28:1307-1318, 1987.
47. Levy RL, Cain KC, Jarrett M, Heitkemper MM. The relationship between daily life stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Behav Med*; 20:177-193, 1997.
48. Mayer EA, Fass R, Fullerton S. Intestinal and extraintestinal symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Eur J Surg Supp*; 583: 29-31, 1998.
49. Barton A, Whorwell PJ, Marshall D, Increased Prevalence of Sicca Complex and Fibromyalgia in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal Of Gastroenterology* Vol. 94, No. 7: 1899-1901, 1999.
50. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim J J, Zacker, C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: Comparison with other chronic diseases. *Clinical Therapeutics*, 24: 675–689, 2002.
51. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *American Journal of Gastroenterology*, 95: 67–71, 2000.
52. Cash BD, Chey WD. Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review. *Clinics in Family Practice*, Volume 6, No: 3:132-145, 2004.
53. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. What is the benefit of coarse wheat bran in patients with irritable bowel syndrome? *Gut*; 24:168-173, 1984.

54. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Digestive Diseases and Sciences*; 29:239-247, 1984.

55. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*; 15:355-361, 2001.

56. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti-depressant medications: A meta-analysis. *Am J Med.*;108:65-72, 2000.

57. Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Gut*; 52:598-599, 2003.

58. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut*; 48:272-282, 2001.

59. Gershon MD. Review article: roles played by 5hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*;13 (suppl 2):15-30, 1999.

60. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomey C, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Ciociola A. GR 38032F (Ondansetron), a selective 5HT₃ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. *Digestive Diseases and Sciences*, 35 (4): 477-480, 1990.

61. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomey C, Zinsmeister AR, Ciociola A. Effect of selective 5HT antagonist (GR 38032F) on small intestinal transit and release of gastrointestinal peptides. *Digestive Diseases and Sciences*, 34 (10): 1511-1515, 1989.

62. Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR. Selective 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A pilot study. *Mayo Clinic Proceedings*, 67 (8): 732-738, 1992.

63. Bearcroft CP, André EA, Farthing MJG. In vivo effects of the 5-HT antagonist alosetron on basal and cholera toxin-induced secretion in the human jejunum: A segmental perfusion study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 11 (6): 1109-1114, 1997.

64. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo controlled trial. *Lancet*; 355: 1035–1040, 2000.

65. Lembo T, Wright RA, Bagby B, Decker C, Gordon S, Jhingran P. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*; 96: 2662-2670, 2001.

66. Camilleri M, Pharmacology and clinical experience with alosetron. *Expert Opin Investig Drugs*; 9:147-159, 2000.

67. Mueller-Lissner S, Stanghellini V, Caras S. Cilansetron is efficacious in relieving abdominal pain/discomfort in men and women with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance (IBS-D) in two multicenter trials. Poster presented at: 12th United European Gastroenterology Week; September 25-30; Prague, Czech Republic, 2004.

68. Coremans G, Clouse RE, Carter F. Cilansetron, a novel 5-HT₃ antagonist, demonstrated efficacy in males with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance (IBS-D). Poster presented at: Digestive Disease Week; May 15-20; New Orleans, La, 2004.

69. Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther*; 15(3): 277–289, 2001.

70. Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-Hydroxy-tryptamine₄ receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* Aug;115 (2):370-380, 1998.

71. Fioramonti J, Million M, Bueno L. Investigations on a 5-HT₄ agonist (SDZ HTF 919) and its main metabolite in conscious dogs: effects of gastrointestinal motility and impaired gastric emptying. *Gastroenterology* Apr 15;114 (4 Suppl. Pt 2): A752, 1998.

72. Zimmerman AE. Tegaserod: a 5-HT₄ agonist for women with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Formulary* Sep; 37:449-461, 2002.

73. Stoner M, Arcuni J Lee J. A selective 5-HT₄ receptor agonist induces cAMP mediated Cl⁻efflux from rat colonocytes. *Gastroenterology* Apr;116 (4) Pt 2: A648, 1999.

74. Schikowski A, Thewissen M, Mathis C. Serotonin type-4 receptors modulate the sensitivity of intramural mechanoreceptive afferents of the cat rectum. *Neurogastroenterol Motil* Jun; 14 (3): 221-227, 2002.

75. Ruegg P, Heggland J, Dunger-Baldauf C. Clinical development: tegaserod. Integrated summary of safety: update. Novartis Pharmaceuticals Corp., (Data on file), 2002.

76. Lea R, Whorwell PJ. Benefit-risk assessment of tegaserod in irritable bowel syndrome. *Drug Saf.*; 27(4):229-242, 2004.

77 Mueller-Lissner S, Fumagalli I, Bardhan KD. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Am J Gastroenterol*; 15: 1655–1666, 2001.

78. Lefkowitz M, Shi Y, Schmitt C. The 5-HT₄ partial agonist, tegaserod, improves abdominal discomfort/pain and normalizes altered bowel function in irritable bowel syndrome (IBS). *Am J Gastroenterol*; 94: G266, 1999.

79. Krumholz S, Tanghe J, Schmitt C. The 5-HT₄ partialagonist, tegaserod, improves abdominal bloating and altered stool consistency in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut*; 45 :A 260, 1999.

80. Whorwell P, Müller-Lissner S, Langaker KJ. Short and long-term safety and tolerability of Tegaserod in patients with IBS. *Gut*; 45:966, 1999.

81. 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*; 59 (Suppl. 3): 736 (ExhB5331), 1998.
82. Aaron LA & Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Annals of Internal Medicine*; 134: 868–881, 2001.
83. Wolfe F. Fibromyalgi: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.*; 15:1-18, 1989.
84. Millea P, Holloway R. Treating fibromyalgia. *Am Fam Phys*; 62:1575-1582, 2000.
85. Tüzün S. Fibromyalji. *Lökomotor Dergisi*; 1(3): 6-11, 1997.
86. Yunus MB, Aldag JC. The underlying of fibromyalgia syndrome by factor analysis. *Arthritis Rheum*; 39:275, 1996.
87. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*; 8: 811-837, 1994.
88. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheum Assoc*; 8:27-33, 2000.
89. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Annals of Internal Medicine*; 134: 868-881, 2001.
90. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 35: 671-681, 1992.
91. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.*; 26:737-763, 2000.
92. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kadegal B, Lennmarken C, Lindstrom F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheum*; 15: 340-347, 1986.

93. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis). Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*; 11:151-171,1981.
94. Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. May;28(2): 201-217, 2002.
95. Alexander RW, Bradley LA, Alarcón GS, Triana-Alexander M. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res*;11: 102-115, 1998.
96. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Fibromyalgia and quality of life: A comparative analysis. *J Rheumatol*; 20: 475-479,1993.
97. Yunus MB, Trotter DR, Inanici F. Sexual satisfaction in fibromyalgia syndrome: a preliminary study. *Arthritis Rheum*; 42 (suppl 9):152, 1999.
98. Yunus MB, Aldag JC, Pumphrey LJ. A study of association between current smoking and fibromyalgia symptoms. *Arthritis Rheum*; 43: 332, 2000.
99. Arslan S, Yunus MB, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol*; 31:27-31, 2002.
100. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromu: Tanı ve tedavi. *Ege Fiz Tıp Reh Der*: 5 (1): 7382, 1999.
101. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Incomplete fibromyalgia: comparison with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 41(suppl 9): 258,1998.
102. Bennett RM, The rational management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am*; 28(2):181-199, 2002.
103. Yunus MB, Inanici F. Clinical characteristics and biopathophysiological mechanisms of fibromyalgia syndrome . In: Baldry PE, editors. *Myofascial and fibromyalgia syndromes*.Edinburgh, UK,Churchill Livingstone: 351-377,2001.
104. Rao SG, Bennett RM. Pharmacological therapies in fibromyalgia, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 17, No. 4, 611–627, 2003.
105. Barkhuizen A. Raitonal and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*; 28 (2), 2002.

106. Clauw D, Groner K. Fibromyalgia diagnosis and management. *Fem Pat*; 25: 61-65, 2000.
107. Hadhazy M, Ezzo J, Creamer P. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *J of Rheumatology*; 27:2911-2918, 2000.
108. Bernard AL, Prince A, Edsall P. Quality of life issues for in fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res*; 13:42-50, 2000.
109. Jacobs JW, Rasker JJ, Van Der HA, Boersma JW, DeBlecourt AC, Griep EN. Lack of correlation between the mean tender point score and self-reported pain in in fibromyalgia. *Arthritis Care Res*; 9:105-111,1996.
110. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcomes in arthritis. *Arthritis Rheum*; 23: 137-145,1980.
111. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ*; 322:1357-1360, 2001.
112. Power M, Harper A, Bullinger M. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of quality of life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psychol*; 18: 495-505, 1999.
113. Harper H, Power M, Group TW. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*; 28:551-558, 1998.
114. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion*; 60: 77-81, 1999.
115. Reilly MC, Barghout V, Mcburney CR, Niecko TE.. Effect of tegaserod on work and daily activity in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*; 22: 373-380, 2005.
116. Drossman DA, Whitehead WE, Toner BB. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? *Am J Gastroenterol*; 95: 974-980, 2000.

117. Kellow J, Lee OY, Chang FY. 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*; 52: 671-676, 2003.

118. Layer P, Keller J, Mueller-Lissner S. Tegaserod: Long-term treatment for irritable bowel syndrome patients with constipation in primary care. *Digestion*; 71:238-244, 2005.

119. Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Ozen S. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression. *APLAR Journal of Rheumatology*; 9: 70-78, 2006.

120. Färber L, Stratz T, Brückle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol*; Suppl 113:49-54, 2000.

121. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol*; 19:6-8, 2000.

122. Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Müller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain *Scand J Rheumatol*; Suppl 113:55-58, 2000.