

T1408



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

X

**İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA SELEKTİF
SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ
VİSSERAL ALGILAMA ÜZERİNE ETKİLERİ VE BU HASTALARDA
ANOREKTAL MANOMETRİ BULGULARI**

**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Uz. Dr Mehmet Meriç

T1408/1-1

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Fahri İŞİTAN

"Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ MÜHÜRÜ

Antalya, 2002

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndaki yan dal uzmanlık çalışmalarım boyunca, eğitimime emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülşen YAKUPOĐLU'na, tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. H. Fahri İŞİTAN'a, değerli hocam Doç. Dr. İnci SÜLEYMANLAR'a, Anabilim Dalımız ve Gastroenteroloji Bilim Dalımızda görevli tüm Öğretim Üyesi hocalarıma, Uzman, Araştırma Görevlisi ve Endoskopi Hemşiresi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uz. Dr. Mehmet Meriç

Antalya, 2002

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
I- GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1-8
II- AMAÇ.....	8
III- HASTALAR VE METOD.....	9-15
IV- İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
V- SONUÇLAR.....	15-23
VI- TARTIŞMA.....	23-29
VII- SONUÇ.....	29-32
VIII- ÖZET.....	32-34
IX- KAYNAKLAR.....	34-40

GİRİŞ

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS); organik bir patoloji olmaksızın bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve karında konforsuzluk hissi ile giden bir sendrom olarak tanımlanabilir. İBS için belirlenmiş somut tanısal parametreler bulunmamaktadır. Tüm tanımlamalar hastalığın klinik prezantasyonuna dayanmaktadır(1).

İBS içinde sayılan semptomlar ilk kez 20. yüzyıl başlarında tanımlanmıştır. Belirtileri tarif eden tanımlamalar kullanılarak "mukus koliti", "spastik kolit", "nörojenik mukus koliti" gibi adlandırmalar yapılmıştır(2-3). Günümüzdeki anlamıyla İBS tanısında; ilk olarak 1978 yılında Manning tarafından tanımlanan kriterler kullanılmıştır. Ancak bu kriterlerin yeterli bulunmaması nedeniyle 1992'de Roma I kriterleri kullanılmaya başlanmış, daha sonra da bugün tanıda kullanılan ve üzerinde fikir birliğine varılmış olan Roma II kriterleri kullanılmaya başlanmıştır(4). Roma II kriterleri Tablo - I de gösterilmektedir.

Tablo – I Roma II kriterleri

Son 12 ay içinde, sürekli veya kesintili olarak en az 12 hafta devam eden ve aşağıdaki

3 özelliğten en az 2'sini taşıyan abdominal ağrı veya rahatsızlık:

- 1- Defekasyonla geçmesi; ve/veya
- 2- Başlangıcın defekasyon sıklığında bir değişiklik ile ilgili olması; ve/veya
- 3- Başlangıcın dışkı şeklinde bir değişiklik ile ilgili olması.

Kümülatif olarak, İBS tanısını destekleyen semptomlar:

- Anormal defekasyon sıklığı (günde 3 kereden fazla veya haftada 3 kereden az);
- Anormal dışkı şekli (küçük/sert veya şekilsiz/sulu);
- Anormal dışkı pasajı (ıkınma, sıkışma veya tam boşalamama hissi);
- Mukus boşalması;
- Gaz yada abdominal distansiyon hissi

İBS kliniğinde gastrointestinal kanalın farklı kesimlerine ait semptomların yer aldığı konusunda giderek artan bir bilgi birikimi mevcuttur. Geçmişte karın ağrısı ile birbirini izleyen konstipasyon ve diyare atakları gibi ağırlıklı belirtilerin, aslında kolon kökenli olduğu düşünülmekte iken; bulantı, kusma ile ilişkili postbrandiyal rahatsızlık, odinofaji ve disfaji gibi özofagus motilitesi ile ilişkili problemler, sıkça rastlanan non-gastrointestinal yakınmalar da İBS'da jeneralize nöromuskuler bir disfonksiyon hali olduğunu düşündürmektedir(5-7).

Fonksiyonel gastrointestinal semptomlar batı toplumundaki adolesan ve yetişkinlerin büyük bir kısmında gözlenmektedir. Bunların yaklaşık %10-20 sinde İBS ile uyumlu belirtiler bulunmaktadır (8-10). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda prevalansın kadınlarda daha yüksek olduğu bu oranın iki ile üç kat arasında olabildiği ve tüm yetişkin çağı kapladığı bildirilmiştir (11-12). Bunun yanı sıra kadınların ciddi İBS hasta popülasyonunun %80 ini oluşturduğuna dair yayınlar bulunmaktadır(13).

İrritabl Bağırsak Sendromunun Gastrointestinal Semptomları:

Karın Ağrısı:

İBS'nun temel semptomlarından olan karın ağrısının yoğunluk ve yerleşimi çok değişken olabilmektedir. Ağrı hastaların %25'inde hipogastrik bölgede %20'sinde sağ kadrarlarda, %20 sinde sol kadrarlarda ve %10 hastada ise epigastrik bölgede bildirilmektedir(14). Ağrı genellikle kramp tarzında olabildiği gibi batıcı karakterde, şişkinlik ve gaz ağrısı tarzında olabilmektedir. Bazı hastalar ağrının niteliğini tam olarak tanımlayamayabilirler. Bazı hastalarda önemsizmeyecek derecede hafif olabildiği gibi bazılarında ise günlük aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli olabilir. Ağrı genellikle hastanın uykusunu etkilememektedir. Hemen her zaman uyanık olunan saatlerde ağrı olmaktadır(1). İBS'lu hastalarda ağrıyı azaltan veya arttıran pek çok

faktör olabilir. Hastaların bir kısmı stres, iş yükünün arttığı dönemler, evlilik problemleri gibi durumlarda ağrılarında artma tanımlamaktadırlar. İBS'lu hastalarda dışkılama ile geçici olarak ağrıda azalma olabilmektedir. Gıda alımı sonrası 60-90 dakikalarda genellikle ağrı provoke olmaktadır. Yenilen gıdanın niteliği de ağrıyı başlatan bir faktör olabilir.

Bağırsak Alışkanlığında Değişiklik:

İBS'li olgular, konstipasyon baskın, diyare baskın veya her iki durumun periyotlar halinde görüldüğü hastalar şeklinde de gruplanabilmektedirler. Konstipasyon baskın hasta grubunda dışkı genellikle sert ve parçalıdır. Hem konstipasyon, hem de diyare baskın hasta grubunda genellikle dışkılama sonrası rahatlama olabilmesi için uzun süreli ıkınma gerekmektedir(15). Dışkılama sonrası rahatlama olmaması günlük dışkılama girişimi sayısında artma ile birlikte gidebilmektedir. Diyare baskın hastalarda dışkı genellikle yumuşak ve dışkılama sayısı artmış olmakla birlikte günlük dışkı volümü normaldir. Genellikle dışkılama sayısı sabahın ilk saatlerinde daha fazladır. Yemek sonrası acil dışkılama ihtiyacı hastaların %36'sında gözlenmektedir. İBS'lu hastaların %50 sinde mukus deşarji bildirilmektedir(16). Noktürnal diyare, rektal kanama, malabsorbsiyon ve kilo kaybı ise mutlaka organik hastalık düşündüren ve İBS'lu hastalarda beklenmeyen bulgulardandır.

Diğer Gastrointestinal Semptomlar

İBS'lu hastalar sıklıkla üst gastrointestinal yakınmalar da tanımlamaktadır. Bu hastaların %25-50 oranında erken doyma, bulantı, kusma, intermittan dispepsi ve tanımladıkları bildirilmiştir(17). İBS'lu hastalar artmış gaz şikayeti ve abdominal

distansiyondan yakınmakla birlikte genel olarak intestinal total gaz miktarında bir artma mevcut değildir(18).

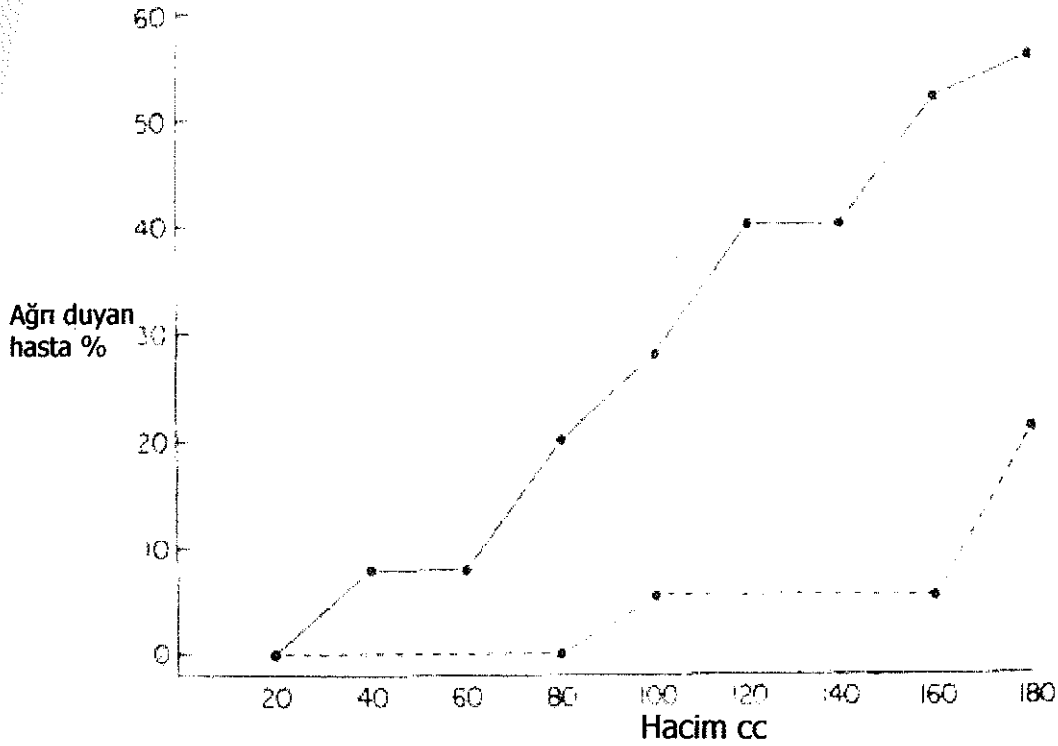
İrritabl Bağırsak Sendromunun Ekstraintestinal Semptomları

Gastrointestinal semptomlar ağırlıkta olmakla birlikte İBS'lu hastalarda ekstraintestinal semptomlar hiç de nadir değildir. Bu hastalar normal kimselere oranla ekstraintestinal semptomlar nedeniyle üç kat fazla doktora başvurmakta ve daha fazla histerektomi ve apendektomi operasyonu geçirmektedirler(19-20).İBS'lu hastalarda kronik pelvik ağrı inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan hastalardan daha sık olarak rapor edilmektedir(21). Dismenore, disparuni, impotans, noktüri ve mesane boşalmasında yetersizlik hissi de normal popülasyona oranla sık görülmektedir. Hastaların %83'ünde seksüel disfonksiyon, rapor edilmekte ve bu oran inflamatuvar bağırsak hastalığı ve peptik ülser hastalarından daha yüksek bulunmaktadır. Fibromyalji ile İBS arasında da ilişki bildirilmektedir. İBS'lu hastaların 2/3 ü romatolojik semptomlar tanımlarken; Fibromyalji saptanan hastaların %42 sinde de İBS bulunmuştur(22). Yine kronik yorgunluk sendromu tanımlayan hastaların %63'ünde İBS saptanmıştır. İBS'u bulunan hastalarda ayrıca; peptik ülser, hipertansiyon, sırt ve baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon yetersizliği, uykusuzluk, çarpıntı ve tat alma bozuklukları daha sık olarak izlenmektedir(1,14,23).

İRRİTABL BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA VİSSERAL DUYU ANOMALİLERİ

Günümüzde ilgi odağı haline gelen önemli bir konu; İBS'lu hastalarda sıklıkla görülen ağrı, gaz ve şişkinlik gibi semptomların ilişkili olması muhtemel visseral duyu bozukluklarıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, bu semptomların patogenezinde visseral hiperaljezinin rolünü araştırılmış, periferik afferent sinirler ve afferent bilginin santral işlenmesindeki disfonksiyonlar üzerinde durulmuştur. İBS'lu olgularda

saptanan rektal algılama değişikliklerinin analizi sonucu ; algılama eşiğindeki değişikliklerle semptom şiddeti arasında korelasyon gözlenmiştir. Algılanmayan rektal stimülasyonların, jejunal algılama yoğunluğunu normallere göre İBS'lu hastalarda daha fazla değiştirdiği bildirilmiştir(24). Rektal balon şişirilmesi ile İBS'lu hastalarda normallerle karşılaştırıldığında ağrısız ve ağrılı sansasyon daha düşük balon hacimlerinde ortaya çıkmıştır (25) (Grafik-1)



Grafik -1 (Yamada T. Textbook of Gastroenterology'den adapte edilmiştir)

İBS'lu hastalarda visseral hiperaljezinin kolonik mekanoreseptörlerdeki duyarlılığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda intestinal mukozal elektrik stimülasyonuna yanıt normal bulunmuştur(26). Bunun yanısıra İBS'lu ve non ülser dispepsili hastalarda özofagus ince bağırsak distansiyonuna karşı hipersensitivite olması da bu teoriyi desteklemektedir(27-29).

Bir çalışma grubu tarafından İBS'lu hastalar rektal gerginliğe yanıtlarına göre şu şekilde gruplanmıştır(30)..

- 1- *Sensitif rektum* : bu hastalarda rektal gerginliğe karşı düşük duysal eşik ve düşük-normal intrarektal basınç saptanmış;
- 2- *Stiff rektum* : bu hastalarda normal veya düşük duysal eşik, ve yüksek rektal basınçlar saptanmış;
- 3- *İnsensitif rektum*: Bu hastalarda yüksek duysal eşik ve normal veya yüksek rektal basınçlar saptanmıştır.

Diyare baskın vakalarda sensitif rektum %57 oranında saptanırken konstipasyon baskın hastalarda ise bu oran %7 olarak bulunmuştur. Diyareli hasta grubunda %75 oranında gerginliğe anormal yanıt saptanırken konstipe hastalarda bu değer %30 olarak saptanmıştır. Genel olarak bu hasta grubunda visseral hiperaljezinin semptomlarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA TEDAVİ

İBS'lu hastaların tedavisinde bu güne kadar pek çok tıbbi, psikolojik, alternatif tedavi yöntemleri denenmiştir. Bu tedaviler başlıca şu şekilde gruplanabilir.

- a) Diyet uygulamaları ve lifli gıda desteği;
- b) Antidiyareik ajanlar (diyare baskın hastalarda)
- c) Antispazmodikler (Antikolinergikler, Ca kanal blokerleri vb.)
- d) Antidepressanlar (TCA, SSRI)
- e) Prokinetik ajanlar
- f) Anksiyolitikler (benzodiazepinler vb.)
- g) Gaz giderici preparatlar

- h) GHRH analogları
- i) Mast Hücreleri degranulasyonu inhibitörleri (Na-Kromoglikat vb.)
- j) 5-HT₃, 5-HT₄ reseptör blokerleri
- k) Psikolojik tedaviler
- l) Alternatif tıp (probiyotikler ve diğerleri)

Görülebileceği gibi pek çok tedavi rejimi denenmiş veya denenmektedir. Bunlara ait çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Herhangi bir grup ilacın tüm İBS'lu hastalarda yüksek başarıyla kullanılabilirdiği söylenemez. Bununla birlikte, aralarında başarı oranı daha yüksek ve hastaların çoğunluğunda etkili olabilen tedavi opsiyonları da bulunmaktadır.

Bu alanda yeni kullanıma girmiş olan SSRI (selektif seretonin reuptake inhibitörleri) 'nin etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmakta ve yapılmış olan az sayıdaki çalışma da kesin bir fikir vermemektedir. Yeterli çalışma olmamasının temel nedenlerinden biri ilaç grubunun yan etki olarak diyareye neden olmasıdır. Bu nedenle kullanımları daha çok konstipasyon baskın hastalarla sınırlanmaktadır. Yapılmış olan az sayıda randomize, kontrollü çalışma vardır. Bunlardan birinde intravenöz yolla 14 İBS'lu hastaya citaprolam verilmiştir. Sonuçta; hastaların karın ağrısı ataklarının sayısı ve şiddetinde , bulantıda azalma tesbit edilmiştir(44).

AMAÇ

İBS semptomaya dayalı tanı alan, tanısı ve takibi hasta ve hekim açısından oldukça sıkıntılı, uzun süreli ve objektif kriterlere dayanmayan bir hastalık olduğundan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi güçtür. Hastaya verilen anketler, psikolojik testler her ne kadar takipte kullanılabilirse de tamamıyla objektif olmaları her zaman mümkün olmamaktadır.

İBS'lu hastalarda oluşturulan rektal gerginliğe yanıtta, anormallikler ve ağrı eşiğinde değişiklikler olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (25,26,30,31). Bu çalışmalarda zaman zaman çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte genellikle bu hastalarda rektal sensasyonda anormallik olduğu fikri hakimdir.

Çalışmamızda;

- 1- İBS'lu hasta grubumuzda objektif bir test olan rektal balon distansiyonu ile rektal volüm his eşiklerini değerlendirmek ve bu hastalarda SSRI grubu bir antidepresan (fluoksetin 20 mg/gün) tedavisi sonrasında his eşiklerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını test etmeyi amaçladık.
- 2- İBS'lu hasta grubumuza ayrıca anorektal manometri de uygulanacak ve ilaç öncesi ve sonrası anorektal manometri ile değerlendirilen parametrelerde değişiklik olup olmadığı da sınanacaktır.

HASTALAR VE METOD

HASTALAR:

Hastalar; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuranlar arasından seçildi.

- 1- Hastalar 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçüktü
- 2- Hastaların tıbbi hikayeleri Roma II kriterleri sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı.
- 3- Hastalardan Tam Kan Sayımı, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri(BUN, Cr), tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH), serum kalsiyum, sodyum, potasyum düzeyi, dışkıda gizli kan, dışkıda parazit aranması, eritrosit sedimantasyon hızı tetkikleri istendi;
- 4- Hastalara total fleksibl kolonoskopi uygulandı.

Sonuçta uygun olarak değerlendirilen; 19 (%63) kadın ve 11 erkek (%37) hasta çalışmaya alındı.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- 18 yaşından küçük hastalar;
- 2- Tıbbi hikayeleri Roma II kriterlerine uymayanlar;
- 3- Tıbbi hikaye veya yapılan tetkiklerde; Diabetes mellitus, hipo-hipertiroidi, anemi, gaitada gizli kan veya parazit saptanan, hiperkalsemi, hipo-hiperkalemi, renal yetmezlik, sedimantasyon yüksekliği bulunanlar;
- 4- Dışkılama düzen ve sayısını etkileyebilecek ilaç kullananlar;
- 5- Kolonoskopisi normal olmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

METOD:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran ve tıbbi hikaye ve fizik muayenesi sonucunda İBS ön tanısı alan hastalar çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı. Hedeflenen hasta sayısı 30 olarak belirlendi. İlk tıbbi hikaye ve fizik muayene sonrasında hastalardan daha önce sözü edilen tetkikler rutin olarak istendi, daha sonra hastalara; total fleksibl kolonoskopi uygulandı. Lezyon saptanmayan 30 hastaya işlemden bir hafta sonra anorektal manometri ve rektal balon distansiyonuna karşı his eşiklerinin değerlendirilmesi işlemi uygulandı. Bu işlem tamamlandıktan sonra tüm hastalara fluoksetin 20 mg/gün (prozac tb.) 21 gün boyunca sabahları 1x1 verildi ve bu sürenin dolmasını takiben anorektal manometri ve rektal balon distansiyon testleri tekrarlandı.

KOLONOSKOPİ:

Hastaların kolonoskopi öncesi bağırsak temizliği için; işlem öncesi gün saat 16:00, 22:00 ve işlem günü 08:00 de monobazik ve dibazik sodyum fosfat içeren bir preparattan, toplam 3 kez 45 cc. içmeleri ve yine işlem öncesi gün saat 17:00, 23:00 ve işlem günü 09:00 da toplam 3 kez aynı preparattan lavman şeklinde 150 cc (fleet enema) uygulamaları istendi. Kolonoskopik değerlendirme aynı kişi tarafından ve total kolonoskopi olarak yapıldı. Tüm kolonu değerlendirilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. İki hastanın kolonoskopisinde sigmoid kolonda birer adet milimetrik polipoid oluşum saptandı, biyopsileri hiperplastik polip olarak rapor edilen hastalar çalışmaya alındı.

ANOREKTAL MANOMETRİ VE REKTAL BALON DİSTANSİYON TESTLERİ

Anorektal manometri ve rektal balon distansiyon testi için Polygraph HR multichannel recording system (Medtronic Synetics Inc), Su perfüzyonlu 4 radial kanallı, radial, yetişkin tipi lateks balon içeren anorektal manometri kateteri, sabit akımlı perfüzyon pompası kullanıldı, manometrik analiz Polygram for Windows 2.03 (medtronic-synetics) anorektal manometri analiz modülü ile yapıldı.

Anorektal manometri ve rektal balon distansiyon testi öncesinde:

Hastalara işlemden 1 saat önce nomobazik ve dibazik sodyum fosfat içeren 150 cc.'lik lavman uygulandı, Hastalardan tamamen rahatlayıncaya kadar dışkılamaları ve mesanelerini boşaltmaları istendi. Hastalara sedasyon uygulanmadı. Hastanın konforu ve işlemin tatmin edici olabilmesi için hastaya prosedür anlatıldı ve işlem bir hemşire eşliğinde sadece bu iş için kullanılan, kapısı dışarıdan açılmayan bir odada uygulandı. İşlem öncesi cihazın kalibrasyonu her hastadan önce tekrarlandı. Kullanılan latex balon her hastada değiştirildi.

Anorektal Manometri ve Balon Distansiyon prosedürü:

Anorektal manometri ve rektal balon distansiyon testi ile şu parametreler değerlendirildi.

- 1- Maksimal istemli kasma basıncı (eksternal anal sfinkter ve puborektal kas fonksiyonu değerlendirilmesi amacıyla): Hastadan; -dışkısını tutar gibi- anal kanalı olabildiğince kuvvetli ve uzun süreli (10 saniye) kasma istendi.
- 2- İtme/ıkmama basınçları: Hastadan dışkılama eylemi sırasındaki gibi kuvvetli ve uzun süreli (5 saniye süreyle) ıkmama istendi.

3- İstirahat/gevşeme basınçları: Hastadan tamamen gevşek olması ve olabildiğince (5 saniye süreyle) kendini kasmaması istendi. Bu değer her cm için alınarak ayrıca rektumun çeşitli seviyelerindeki istirahat değerleri de saptanmış oldu. Tanım gereği; kateter 6. cm'e itili durumda iken alınan istirahat basıncı üst, 3. cmde iken orta ve 0.cm'de iken saptanan basınç ta alt rektal istirahat basınçları olarak değerlendirildi(48).

4- Rektal volüm his eşikleri

- a) İlk hissedilen volüm: Hastanın balonu hissettiği his eşiği.
- b) Devamlı dışkılama ihtiyacı yaratan volüm: Hastanın sürekli bir dışkılama ihtiyacı duyduğu his eşiği
- c) Maksimum tolere edilen volüm: Hastanın artık dışkısını tutamayacağını söylediği veya karında ağrı yakınması nedeniyle işlemi sonlandırdığı his eşiği; olarak tanımlandı.

Prosedürün uygulama aşamaları şu şekilde idi:

- 1- Hasta sol yanı üzerine yatırıldı, kalça ve dizleri fleksiyon pozisyonunda tutuldu.
- 2- Kateter üzerine kaydırıcı jel sürüldükten sonra, (balonu inik pozisyonda iken) rektuma itildi (Resim-1) Kullanılan kateterin ve prosedürün tanımı gereği 6. cm çizgisine kadar ilerlendi.



Resim – 1 Anorektal manometri kateterleri ve yerleştirilmesi (okla işaretli kateter tipi kullanılmıştır)

- 3- Hastaya kateterin varlığına alışabilmesi için 5 dakika zaman tanındı, bu sürede hastaya kendisinden yapması beklenenler anlatıldı. İşleme başlanmadan önce kateterin hastaya rahatsızlık verip vermediği soruldu.
- 4- Stabil istirahat bazal basınç kayıtları alındı. (Bu kayıt daha sonraki ölçümler için temel teşkil etti.)
- 5- Altıncı cm. den başlanarak 0. cm'e kadar her santimetre için daha önce tanımlanan şu prosedürler uygulandı.
 - a) Maksimum istemli kasma basıncı
 - b) İkinma/itme manevrası
 - c) İstirahat/gevşeme manevrası
 - d) Yukarıda sözü geçen prosedürler her cm. için tekrarlandı. Daha sonra kateter 3. cm.'e itilerek rektal volüm his eşik değerlerinin saptanması amacıyla balon distansiyon testi uygulandı. Bu test için balon kanalının ağzına üçlü musluk takılarak, 50 cc lik tek kullanımlık enjektör ile her 5 sn. de 5 ml. olmak üzere hava verilerek hastadan ilk distansiyon hissettiği zaman, devamlı dışkılama isteği duyduğu zaman ve dışkısını tutamayacak hale geldiğinde bildirmesi istendi. İşlem sırasında hastanın etkilenmesini engellemek için, ne miktarda hava verildiğini görmemesi sağlandı.

Manometrik Çalışma sonrasında

Kateter; balondaki hava tamamen boşaltıldıktan sonra çıkartıldı. Her analiz sonrasında analiz kaydedildi ve tüm analizler tamamlandı. Daha sonra tüm hastaların ilk ve ikinci testleri hep birlikte değerlendirildi.

Testin tamamlanması sonrasında hastayla görüülerek ilaç tedavisi ve olası yan etkiler açıklandıktan sonra hastaya fluoksetin 20 mg 1x1 (prozac tb) başlandı. İlacı, 21 gün boyunca sabahları alması söylenerek, ilaç kullanımı sonrası kontrol manometri ve balon distansiyon testi için randevu verildi. Kontrol randevusunda hasta ilaca ait olası yan etkiler ve ilacı kullanıp kullanmadığı konusunda sorgulandı. Daha sonra prosedür tekrarlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonucunda elde edilen dataların işlenmesi ve analizi Excel 97 for Windows (Microsoft Corp. USA) paket programı ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası basınç ve hacimlerin karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirmesi için "paired t-test" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

SONUÇLAR

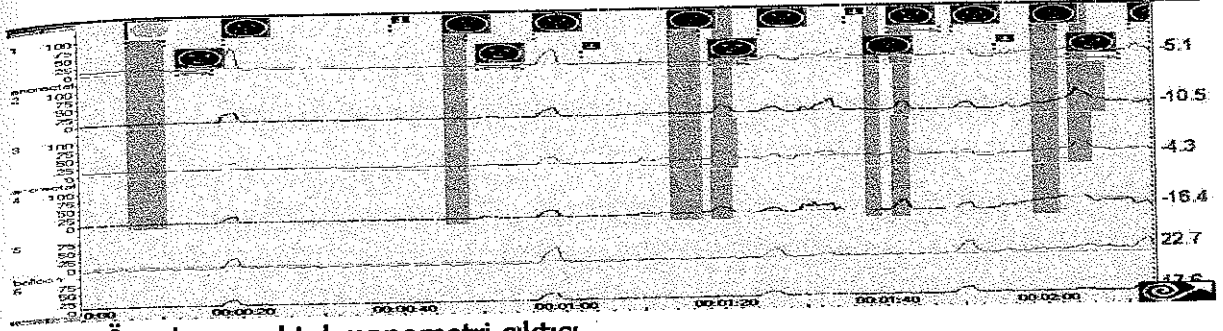
Öngörülen kriterleri karşılayan 19'u kadın (%63) ve 11'i (%37) erkek 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların genel yaş ortalaması 46 ± 12 idi. En genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 63 yaşındaydı. Bu değer kadın hastalarda 46.2 ± 11.5 ; erkek hastalarda ise 45.9 ± 11.8 olarak bulundu. Hastalardan 5'i (%16.6) diyare ağırlıklı, kalan 25 hasta (%83.4) konstipasyon baskın olgulardı.

Yapılan tetkiklerde hastaların hemoglobin değerleri ortalaması 13.49 ± 1.36 olup hiçbir hastada anemi mevcut değildi. Hastaların açlık kan şekeri değerleri normal sınırlar içerisindeydi. (88 ± 9.6), Tiroid fonksiyon testlerinden serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri tüm hastalarda normaldi. Ortalama TSH değeri 1.64 ± 0.8 olarak bulundu. Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastaların, ortalama BUN değerleri 18.6 ± 3.98 , serum kreatinin değerleri ise 0.77 ± 0.14 idi. Hiçbir hastada hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi ya da hiperkalsemi saptanmadı. Ortalama kalsiyum değeri 8.99 ± 0.38 , potasyum değeri 4.1 ± 0.43 olarak bulundu. Hiçbir hastada gaitada gizli kan veya parazit pozitifliği mevcut değildi.

Uygulanan kolonoskopilerin tümünde çekum tabanına dek ilerlendi. İki hastada milimetrik rektal polip saptandı, bunlar hiperplastik polip olarak rapor edildi.

ANOREKTAL MANOMETRİ BULGULARI

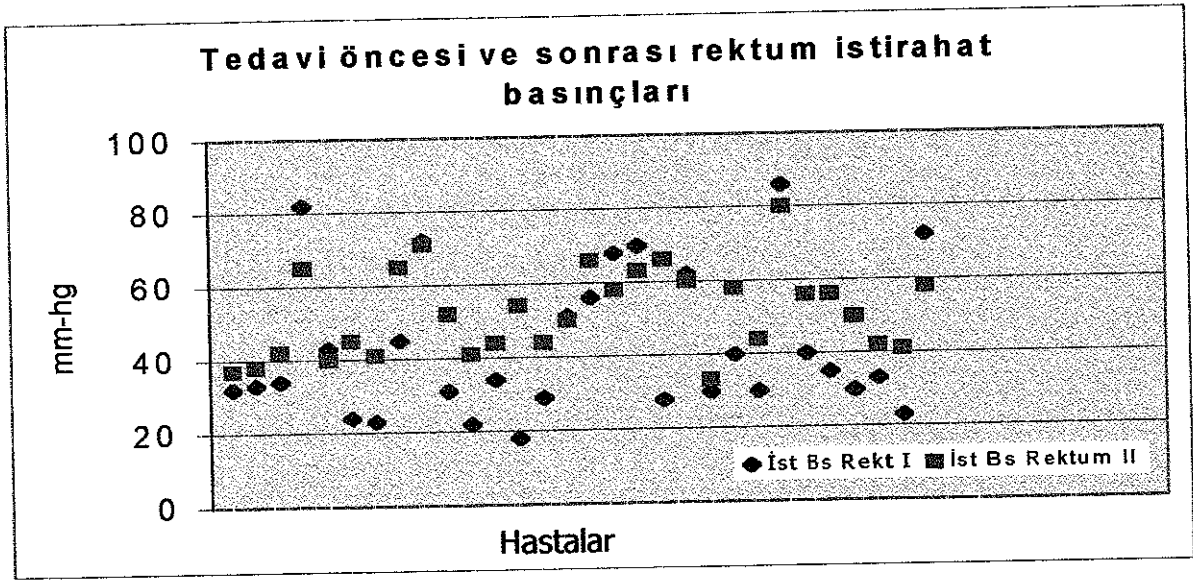
Tedavi öncesi ve sonrasında tüm hastalara daha önce tanımlanmış olan prosedüre uygun olarak anorektal manometri uygulandı. Resim II de örnek anorektal manometri çıktısı görülmektedir.



Resim- 2 Örnek anorektal manometri çıktısı

Manometri işlemi tamamlandıktan sonra uygun parametreler seçilerek Polygram for Windows 2.03 Report Generator programı aracılığıyla manometri çıktıları değerlendirilmiştir.

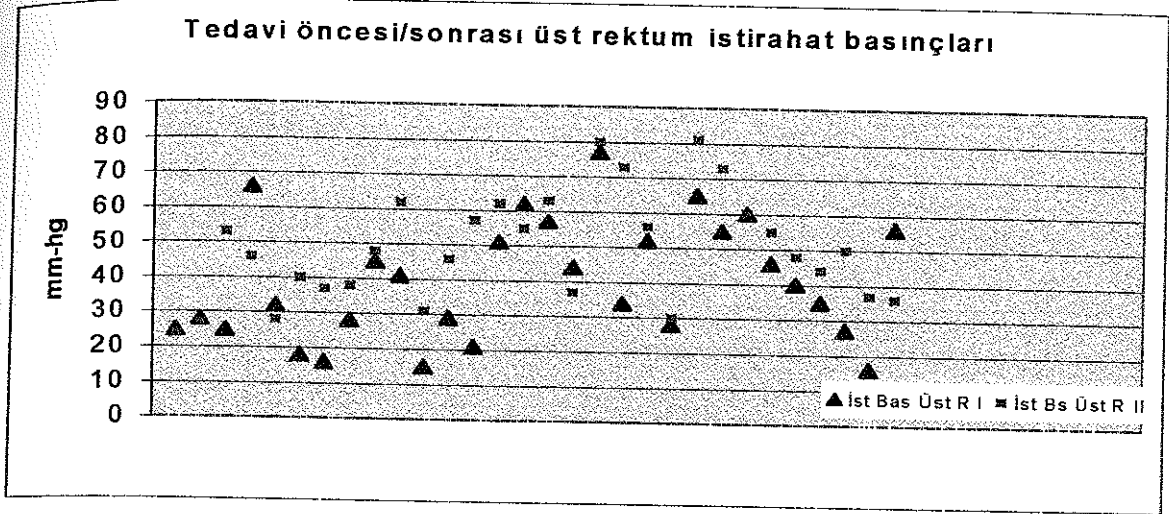
Manometri sırasında bakılan parametrelerden tedavi öncesi istirahatte rektal basınç ortalama 42.53 ± 19.35 olarak bulundu. Tedavi sonrasında aynı değer 52 ± 11.65 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.0003$). Hastaların istirahat rektal basınçlarındaki değişimler Grafik-II de görülmektedir.



Grafik-II

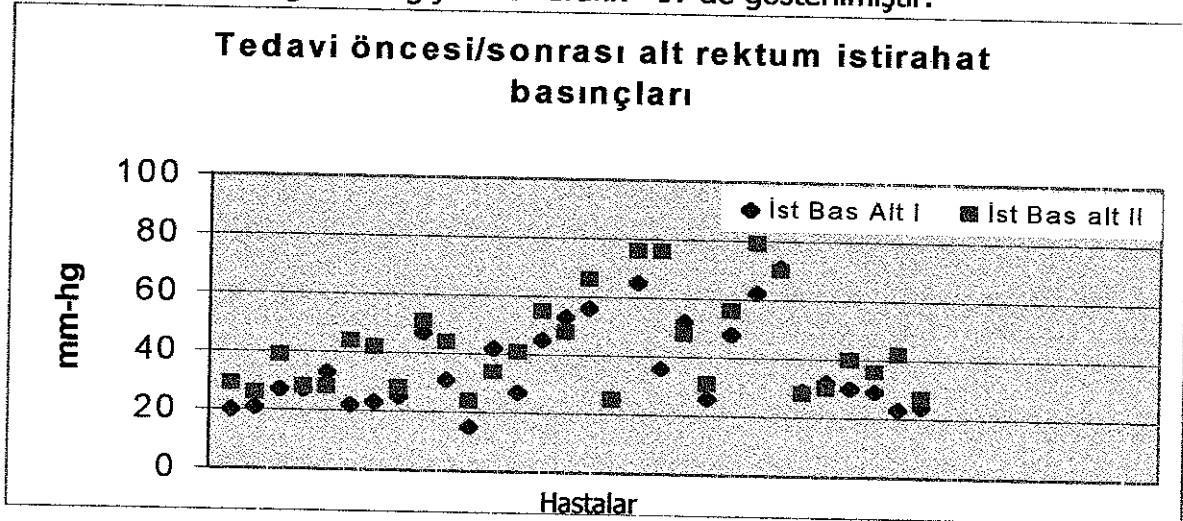
Hastaların tedavi öncesi istirahatte üst rektum basınçları ortalama 39.80 ± 18.2 mm-hg iken tedavi sonrasında bu değer 49.23 ± 15.6 mm-hg olarak bulundu. İstatistiksel

analiz sonucu aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı (P=0.0005). Grafik-III'de üst rektum istirahat basınç değişimleri izlenmektedir.



Grafik- III

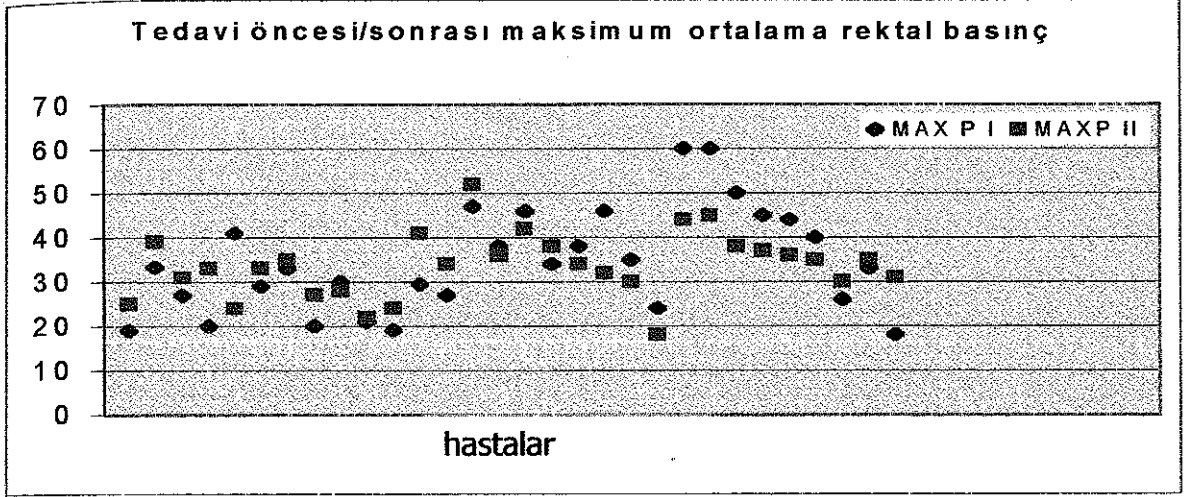
Hastalarda değerlendirilen diğer bir parametre olan alt rektum istirahat basınç değerleri tedavi öncesinde 35.53 ± 14.89 mm-hg olarak bulunurken tedavi sonrası bu değer 43.03 ± 16.56 mm-hg olarak saptandı. İstatistiksel analiz sonucunda aradaki farkın ileri derecede anlamlı olduğu bulundu (P=0.0001). Alt rektum istirahat basıncında meydana gelen değişiklikler Grafik - IV de gösterilmiştir.



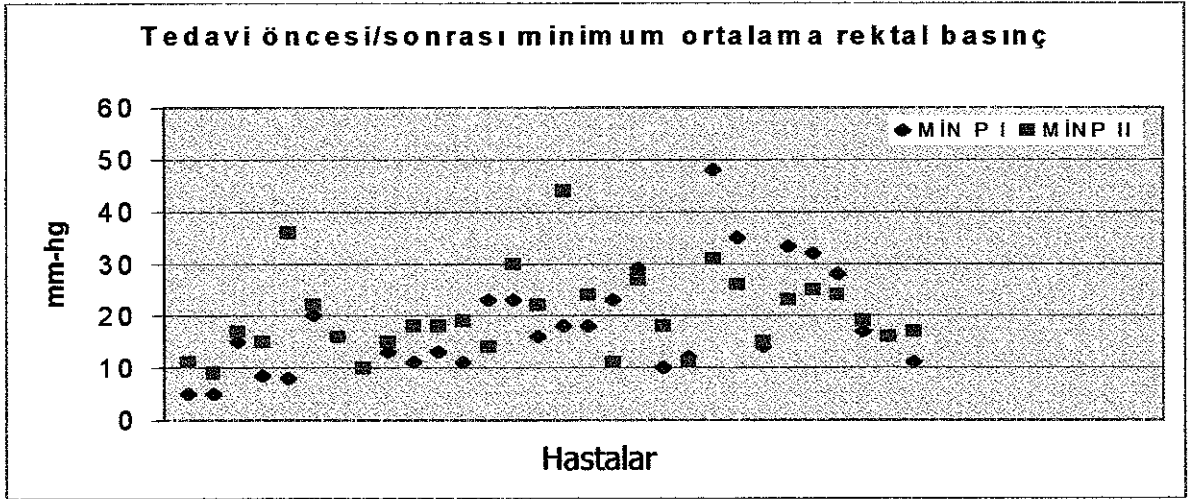
Grafik -IV

Her dört kanaldan yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda, ortalama maksimum rektal basınç değerleri kıyaslandığında ise aradaki farkın anlamlı olmadığı

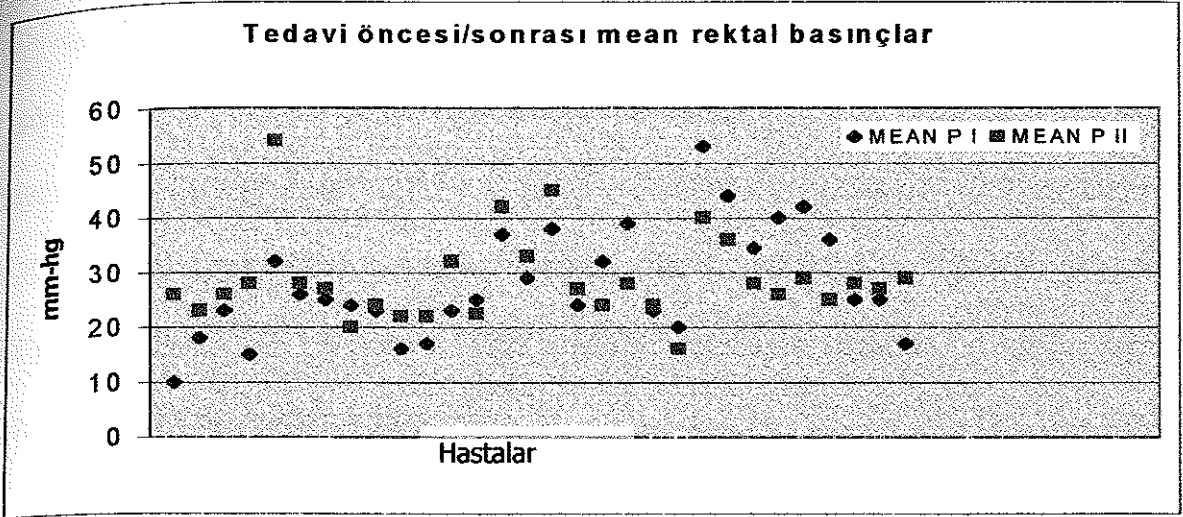
izlenmektedir(P=0.3). Benzer olarak ortalama minimum rektal basınç (P=0.12) ve mean rektal basınç (P=0.29) değerleri de istatistiksel olarak tedavi öncesine göre farklılık göstermemişlerdir. Bu parametrelere ait değişiklikler Grafik V, Grafik VI ve Grafik VII' de izlenmektedir.



Grafik -V

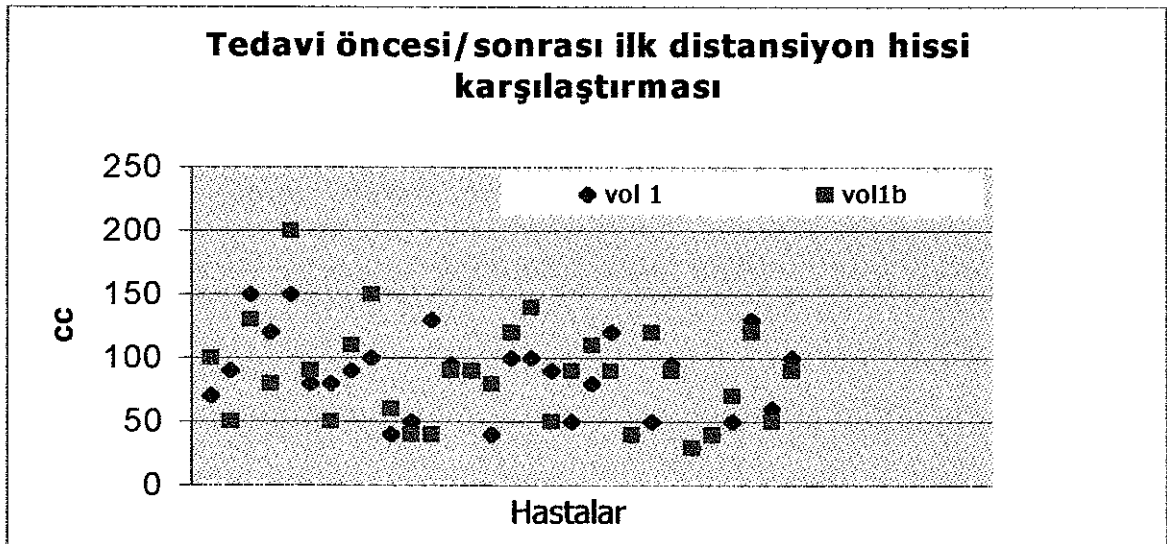


Grafik -VI



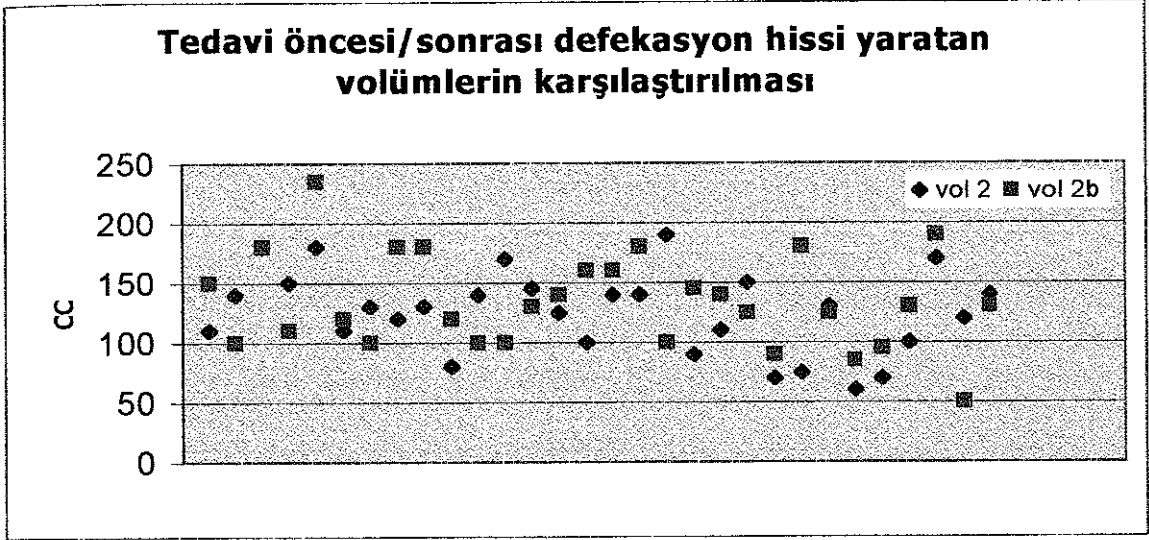
Grafik -VII

Çalışmamızın ana objektifi olan rektal balon distansiyonuna karşı tedavi öncesi ve sonrası his eşikleri değerlendirildiğinde ise; hasta grubumuzda ilaç öncesi manometrik incelemede ilk hissedilen volüm eşiği ortalaması 83.6 ± 33.7 cc iken, tedavi sonrasında bu değer 87 ± 39.2 cc olarak bulunmuştur. Sonuç istatistik incelemeye tabi tutulduğunda bu değer için tedavi sonrası anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır ($P=0.29$). İlk hissedilen volüm eşik değerlerinin değişimi Grafik - VIII'de gösterilmiştir.



Grafik -VIII

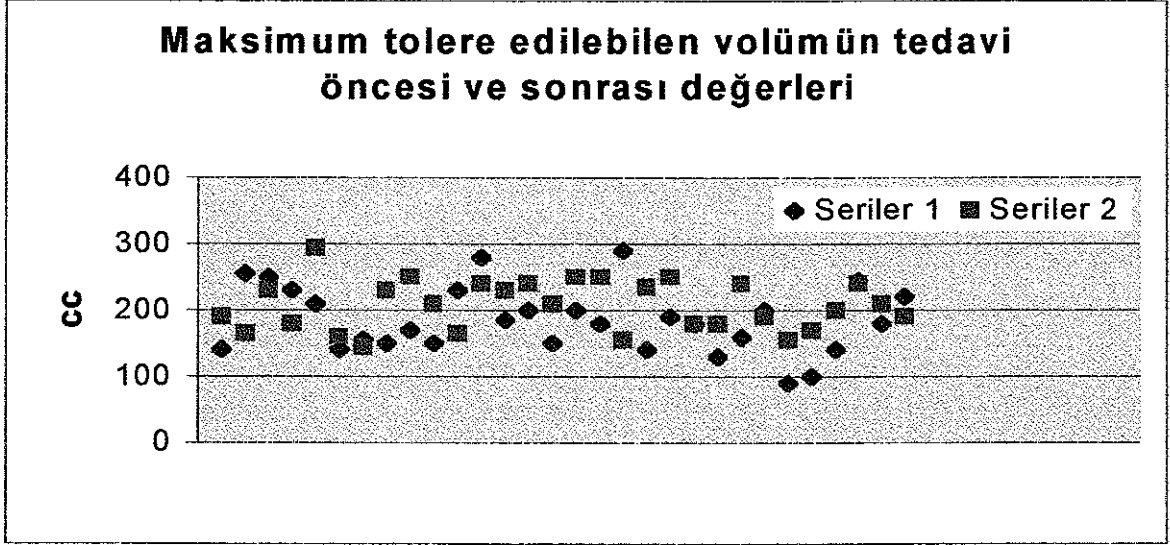
Hastalara rektal balon aracılığıyla distansiyon uygulanması sürdürüldüğünde bir süre sonra sürekli dışkılama hissi ortaya çıkmaktadır. Bizim hastalarımızda ilaç tedavisi öncesi bu eşik değer ortalama 125.5 ± 34.8 cc iken tedavi sonrasında 134.3 ± 39.6 cc'ye yükselmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0.14$). Grafik- IX'da sürekli dışkılama ihtiyacı yaratan eşik değerlerin tedavi ile değişimi izlenmektedir.



Grafik -IX

Maksimum tolere edilebilen volüm eşğine ulaşıldığında kaydedilen değerlerin incelenmesi sonucunda ise, tedavi öncesinde 184.6 ± 49.9 cc olan ortalama değer; tedavi sonrasında 207.8 ± 37.7 cc'ye yükseldiği saptanmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda bu farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($P=0.01$). Maksimum tolere edilebilen volümdeki tedavi ile izlenen değişiklikler Grafik -X da görülmektedir.

Maksimum tolere edilebilen volümün tedavi öncesi ve sonrası değerleri



Grafik -X

Hastalar genel olarak ilacı iyi tolere etmişlerdir. Bir hastada ilacın kesilmesini gerektirmeyecek derecede tremor, 2 hastada uykuya dalmada güçlük, bir hastada ilacı kesmeyi gerektirmeyecek derecede cilt döküntüsü yakınması ortaya çıkmış; hiç bir hasta çalışmayı tamamlamasını engelleyecek bir yan etkiyle karşılaşmamıştır.

Tedaviye başlanmadan önce uykusuzluk yakınması olan 8 hasta ilaca başladıktan sonra uykularında düzelme ve rahat uykuya dalma tanımlamıştır.

Hastaların % 60'ı (18 hasta) ilacı kullanmaya başladıktan sonra karın ağrılarının sıklığında ve şiddetinde azalma tanımladılar. Dışkı düzeni açısından sorgulandığında ise konstipasyon veya diyare baskın hasta grubunun her ikisindeki hastalar da dışkı sayısı ve kıvamında herhangi bir değişiklik tanımlamadılar.

TARTIŞMA

İrritabl bağırsak Sendromu, uzun bir zamandan beri bilinen, tanısı hastanın semptomlarının sorgulanması ve diğer olası patolojilerin ekartasyonu temeline dayanan, objektif labaratuvar bulgularının çok kısıtlı olduğu ve tedavisinde günümüze kadar tamamıyla başarılı bir metot bulunmayan bir tablodur.

İBS'lu hastalarda tüm gastrointestinal sistemin visseral ağrı algılanmasında anormal yanıtlar bulunduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(1,24-30).

Malcolm ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada balon inflasyonu ile İBS'lu bir hastada spinal hiperaljezi varlığı olduğu ispatlanmıştır(32). Mertz ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise düşmüş ağrı eşiklerinin İBS için bir biyolojik belirleyici olarak kullanılabilceği belirtilmektedir. Bu çalışmada 15 hastanın %94'ünde rektal algılama anormallikleri saptanmıştır karında konforsuzluk için gereken eşik değerinin normal kimselere oranla İBS'lu hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Değerlendirme sonucunda algılama değişikliğinin sadece semptom varlığı ile değil semptom ciddiyeti ile de korele olduğu da ispatlanmıştır(33).

Pek çok grup ilacın kullanıldığı çalışmalarla İBS'lu hasta grubunda visseral algılama değişiklikleri yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir. Prior ve arkadaşları bir 5-HT₃ reseptör antagonisti olan granisetron verilmesi ile hastalarda rektal sensitivitede ve post-brandial motilitede düzelme görüldüğünü rapor etmişlerdir(34). Granisetron sonrası rektal distansiyonla oluşan rahatsızlık ve ağrı eşiklerinde anlamlı düşme saptanmıştır.

Sun ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sağlıklı gönüllülerde ve İBS'lu hastalarda oral nicardipine verilmesinin anorektal fonksiyona

etkileri araştırılmış ve İBS'lu hastalarda nicardipine'in dışkılama ihtiyacına neden olan distansiyon eşik değerlerini yükselterek ve postbrandiyal motilite indeksini düşürerek semptomlarda azalma sağladığı bildirilmiştir (35).

Amerikan Gastroentroloji Derneği tarafından yayınlanan Anorektal test teknikleri yönlendiricisinde; balon distansiyonu uygulamasının rektal duyusal eşik değerlerinin saptanmasında kullanılmasının uygun ve pratik bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Bu yöntemle test edilen eşik değerlerinden birincisi olan ilk saptanan gerginlik hissini daha çok dışkı inkontinansı bulunan hastalarda üçüncüsü olan maksimum tolerabl volüm eşik değerinin ise daha çok visseral hipersensitivitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir(36). Bu bulguyu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur(37-40). Bu çalışmaların tamamında rektal balon ile distansiyon uygulanarak eşik değerlerinin saptanmasının uygun olduğu, test sırasında balon yerleşiminin merkezin standartlarına göre belirlenebileceği ancak tüm hastalar için aynı uzaklığı kullanılmasının uygun olacağı belirtilmektedir.

Antidepresan ilaçlar da İBS tedavisinde hastalarda uzun süredir denenmiş ve denenmektedir. Bu amaçla Trisiklik antidepresanlar ile yapılmış çok sayıda çalışmanın; Jackson ve arkadaşları tarafından yapılmış olan meta analizinde pek çok fonksiyonel gastrointestinal hastalıkta bu grup ilaçların başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir(41). Yine Closeau ve arkadaşları tarafından yapılmış olan diğer bir meta analiz de benzer sonuçlar vermiştir. Bu meta analizdeki çalışmaların 11'i İBS'lu hastalar üzerinde yapılmış çalışmalardır(42-43). Bir kısım hastada oldukça başarılı olsa da; bu grup ilaçlarda sıklıkla izlenen yan etkiler genellikle ilaçların kullanımını kısıtlayan önemli bir etkidir.

Antidepresan ilaçların daha yeni bir grubu olan Selektif Seretonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) daha önceki ilaçlara göre yan etkilerinin daha az ve hafif olması nedeniyle gün geçtikçe kullanımı artan bir grup ilaçtır. Ciddi karaciğer hastalığı dışında kontrendikasyonu bulunmamakta, diğer potansiyel yan etkiler (diyare,sinirlilik, uykusuzluk,hiporefleksi, titreme ve cilt döküntüsü) oldukça seyrek ortaya çıkmaktadır. Güvenli doz marjı yüksek olan bu grup ilaç gün geçtikçe popülerite kazanmaktadır. Kullanımı giderek yaygınlaşan bu grup ilacın fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ve İBS'de kullanımı hakkında yeterli tecrübe ve çalışma bulunmamaktadır.

Broekaert ve ark. Tarafından yapılmış olan Roma II kriterlerine uyan 14 İBS'lu hastayı kapsayan bir çalışmada Hastalara intravenöz olarak bir SSRI olan citaprolam verilmiş ve bunun abdominal ağrı dönemlerinin şiddetini ve sıklığını azalttığını bulmuşlardır(44). Çalışma sırasında bağırsak alışkanlığına, dışkı sayı ve niteliğine olan etki sorgulanmamış ve desendan kolonda barostat tekniği ile yapılan eşik değer ölçümlerinde de anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilerek ilacın etkiyi santral mekanizmayla yaptığı konusunda görüş bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları ilginç olmakla birlikte tanımlayıcı değildir.

Creed ve arkadaşları tarafından yapılmış olan; bir yıl süreli takibe dayanan ciddi İBS'lu hastalarda psikoterapi, oral SSRI ve her ikisinin kombinasyonunun etkinliğini kıyaslayan bir diğer çalışmanın sonucunda; hastaların yaşam kalite indeksinde yükselme saptanmış, hastaların işgücü kaybı ve hekime başvurma sıklıklarında azalma saptanmış ancak dışkılama alışkanlıklarında ve gastrointestinal semptomlarında belirgin değişiklik saptanmamıştır(45).

Bu iki çalışma dışında SSRI'leri ile yapılmış olan çalışmalar son derecede sınırlıdır. Biz de oldukça az sayıda çalışma bulunan bu konuda daha önce yapılmamış

olan oral SSRI verilmesini takiben hastaların rektal sansasyon eşik değerlerinin ilaç öncesi ve sonrası dönemde farklılık gösterip göstermeyeceğini test etmeyi amaçlayan çalışmamızı planladık. Çalışmamızın daha öncekilerden farklı olan yanı oral tedavi verilmiş olması ve yanı sıra, çalışma sonuçlarının hasta semptomlarından çok objektif bir yöntem olan balon ile oluşturulan rektal hacim eşik değerlerinin ölçümüyle değerlendirilmesi olarak özetlenebilir.

Çalışma grubumuzda toplumda daha önce yapılmış prevalans çalışmalarında da olduğu gibi kadın hastalar (%63) ağırlıktaydı(11-12). Hastalarımızın yaş ortalamaları da (kadın hastalarda 46.2 ± 11.5 ; erkek hastalarda ise 45.9 ± 11.8) oldukça homojen bir popülasyon oluşturmakta idi.

Hastalardan 5'i (16.6) diyare ağırlıklı, kalan 25 hasta (%83.4) konstipasyon ağırlıklı olgulardı. Toplumumuzda konuyla ilgili yapılmış ciddi prevalans çalışması bulunmamakla birlikte hasta dağılımımız literatürdeki çalışmalarla benzer görünmektedir.

Hastalar genel olarak ilacı iyi tolere ettiler. Hiçbir hasta çalışmayı yarım bırakmadı. Bildirilen yan etkilerden (Bir hastada tremor, 2 hastada uykuya dalmada güçlük, bir hastada ilacı kesmeyi gerektirmeyecek derecede cilt döküntüsü) hiçbirisi ilacın kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi.

Hastaların %60'ı (18 hasta) karın ağrısı sıklık ve şiddetinde azalma tanımladılar. Bu hastalar dışkı sayı ve şeklinde ise belirgin bir değişiklik olmadığını ifade etmekteydiler. Bu da SSRI'leri ile daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu bir bulgu idi(44-45).

Daha önce Broekaert ve ark. Tarafından yapılmış olan çalışmadan (44) farklı olarak çalışmamızda semptomatik düzelmelerin yanı sıra hastalarımızda maksimum

tolerabl volüm eşik değerinde belirgin ve istatistiksel açıdan anlamlı bir artma ortaya çıkmıştır (P=0.01). İlk hissedilen volüm ve devamlı dışkılama ihtiyacına neden olan volümde ise tedavi öncesi ve sonrası dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.29$ ve $p=0.14$). Bu bulgu da visseral hipersensitivite değerlendirilmesinde maksimum tolere edilebilen hacimin kullanılmasını öneren daha önceki literatürle uyumludur (36-40). İlk hissedilen volüm ve devamlı dışkılama ihtiyacına neden olan volümün daha çok dışkı inkontinansı ve biofeedback tedavisinin planlanmasında kullanılması genel olarak önerilmektedir(36-40).

SSRI öncesi ve sonrası anlamlı fark gösteren diğer parametreler rektal istirahat basınçlarıdır. (P değerleri sırasıyla 0.0003, 0.0005, 0.0001) Aradaki fark, SSRI kullanımının ileri derecede anlamlı olarak tedavi sonrası istirahat basınçlarını incelenen rektum seviyelerinde yükselttiğini göstermektedir. Bu konu ile ilgili olarak literatürde herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bu konu ileri araştırmayı gerektirir niteliktedir.

Anorektal manometri ile elde edilen basınç değerleri her zaman yüksek oranda tekrarlanabilir olmadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınların bazılarında sistematik varyasyon bulunmamış ancak non-sistematik varyasyon sınırları yüksek bulunmuştur(46-47). Bununla birlikte hasta sayısının yeterli olduğu grubumuzda ortaya çıkan kararlı yükselme tesadüfi görünmemektedir.

İstirahat basınçlarındaki bu yükselmenin hastaların karın ağrısı şiddet ve sıklığındaki azalmada ne derecede etkili olduğu da araştırılması gereken diğer bir konudur.

Bu çalışma objektif bir yöntem olan balon distansiyonuna bağlı eşik değerlerinin saptanması temeline dayanmaktadır. Hastaların semptomlarında ve

yaşam kalitelerinde ortaya çıkan değişikliklerin, bu konu ile ilgili semptom değerlendirme testleri ve yaşam kalitesi indeksleri, işgücü kaybı ve sağlık kurumuna başvurma sıklıklarının daha uzun süreli çalışmalarla takibi gereklidir. Çalışmamızda bu yöntemlere başvurulmamış olmasının nedeni temel olarak çalışma süresinin kısalığı ve bu testlerdeki düzelmenin daha uzun süreli ilaç kullanımına gereksinim duymasındır.

Rektal duyu eşik değerlerinin saptanması için çalışmamızda radial anorektal manometri kateteri ucunda bulunan latex materyalden yapılmış bir balon kullanılmıştır. Balonun içine hava verilmesi için bir üçlü musluk düzeneği ve 50 cc'lik enjektör kullanılarak işlem manuel yöntemle, sabit aralıklarla belirli volümler verilerek yapılmıştır. Bu düzenek teknik olarak yeterli olmakla ve pek çok çalışmada uygulanmakta olan bir yöntem olmakla beraber, bu tür değerlendirmelerde ideal yöntem Barostat visseral stimulatör olarak adlandırılan, hava miktarı verilme hızı ve aralıklarının otomatize ve sabit olarak belirlendiği tekniğin kullanılmasıdır(48). Bu yöntemde kullanıcı ve hastadan kaynaklanacak olan ufak hatalar büyük oranda ortadan kaldırılmaktadır.

Çalışmamız genel olarak değerlendirildiğinde; İBS'ü bulunan hasta grubunda SSRI grubu antidepresanların kullanımının hastaların visseral ağrıyı algılamasında anlamlı değişikliğe neden olduğu ve bu grup ilacın İBS'lu hastaların semptomatik tedavisinde mantıklı bir alternatif olabileceği, daha uzun süreli ve daha çok parametreyi içeren çalışmalara ihtiyaç bulunduğu şeklinde bir yorum yapılabilir.

SONUÇ

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) gerek hasta bazında neden olduğu semptomlarla, gerekse toplumsal bazda ve halk sağlığı problemi olarak, neden olduğu sağlık harcamaları, işgücü kaybı gibi nedenlerle önemli bir sağlık problemidir.

Uzun zamandan beri tanımlanmış bir tablo olmakla birlikte İBS hakkında halen bilmediklerimizin bildiklerimizden daha fazla olduğunu söylemek abartılı olmayacaktır. Hastalarda birlikte görülen anksiyete, depresyon, somatizasyon ve diğer psikiyatrik problemler göz önüne alındığında psikolojik faktörlerin bu hastaların semptomlarında rolü olduğu konusunda bir tereddüt bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra hastalığın az sayıda objektif bulgularından olan visseral ağrı algılanmasında bozulma, sık olarak görülen fibromyalji, metakoline artmış bronş yanıtı gibi bulgular sendromun aynı zamanda non-psikolojik bir komponenti olduğunu düşündürmektedir. Bu gerçeklerin ışığında İBS için biyomedikal ve psikososyal faktörleri içeren integre bir modelin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Tablonun açıklanabilmesi için mukozal inflamasyon, sitokinler, Serotonin metabolizmasında bozukluk, safra asitleri ile ilişkili patolojiler, bazı gıdalara karşı aşırı duyarlılık, immün hipersensitivite gibi pekçok faktör suçlanmıştır(5,49-58). Lamina propria'da hücresel artış ile birlikte kolonik muskularis mukoza ve terminal ileum mukozasında mast hücre artışı rapor edilmiştir, ancak Roma II kriterlerini taşıyan hastalarda bu bulgular tekrarlanamamıştır.

Visseral ağrı algılanmasında bozukluk ta hastalığın abdominal ağrı başta olmak üzere bazı semptomlarının açıklanmasında önemli bir mekanizma olarak ortaya

atılmıştır. Nedeni konusunda tartışmalar bulunmakla birlikte bu hasta grubunda ağrı algılanmasında bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur(24-30).

İBS tedavisinde kullanılan çok sayıda ajan mevcuttur. Bunlardan şu ana kadar en olumlu sonuçların alındığı gruplar klasik antidepresan tedaviler ve 5HT₄ antagonistleridir. Serotonin İBS tedavisinde bir hedef nörotransmitter olarak nitelendirilmekte ve buna yönelik tedavilerin popülaritesi giderek artmaktadır. Vücuttaki serotonin'in %95'inin gastrointestinal sistemde, kalanının da santral sinir sisteminde bulunduğu göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı değildir(59). Buna yönelik olarak kullanıma girmiş olan 5HT₃ antagonisti bir ilaç olan alosetron ile özellikle diyare hakim olgularda başarılı sonuçlar alınan çalışmalar bulunmakla birlikte, ilaca bağlı mortalite bildirildiğinden FDA tarafından onaylanmamış ve marketten çekilmiştir. Bundan sonra geliştirilmiş olan ve halen çalışmaları süre 5HT₄ antagonisti ilaçlardan tegaserod ve prucalopride prokinetik etkileri nedeniyle özellikle konstipasyon baskın olgularda umut vermektedir. Ancak halen klinik çalışmalar sürmektedir.

Serotonin üzerinden etki gösteren diğer bir grup ilaç da kısaca SSRI olarak adlandırılan Selektif serotonin reuptake inhibitörleridir. Konvansiyonel antidepresan ilaçlarla kıyaslandığında yan etkileri oldukça az olan bu grup ilacın İBS ve diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yetersizdir.

Biz de çalışmamızda üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olan SSRI grubu bir ilaç olan fluoxetine'in (Prozac tb) oral kullanım ile visseral ağrı algılanması üzerinde etkili olup olmadığını ve bu etkinin rektal balon inflasyonu ile oluşturulan maksimum tolerabl volüm eşik değerini değiştirip değiştirmediğini test etmeyi amaçladık.

Tüm hastaların Roma II kriterlerine tam olarak uygun olması ve diğer organik patolojilerin kesin olarak ekartasyonunu hedefledik ve çalışmanın anlamlı olabilmesi amacıyla hasta sayısını 30 olarak belirledik.

Tüm hastalarda kolonik fonksiyonları etkileyebilecek ve karın ağrısına neden olabilecek faktörlerin kesin ekartasyonu amacıyla tanı konması için gerekli rutin incelemelerin yanısıra total kolonoskopi uygulanarak tanı konusunda tereddüt kalmamasını hedefledik.

Tedavi süresi olarak SSRI grubu ilaçların etkinliğinin ortaya çıkmasının beklendiği 21 günlük kullanım seçildi. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalara iki kez manometrik analiz ve rektal balon ile eşik değerlerin saptanması amacıyla test uygulandı.

Yapılan analizler sonrası sonuç olarak İBS'lu hastalarımızın rektal balon inflasyonu ile saptanan maksimum tolerabl volüm eşik değeri ve istirahatte rektum basınç değerlerinde anlamlı değişiklikler saptadık.

Semptomatik düzelme hastaların %60'ında sağlanmış olmakla birlikte tedavi süresinin uzatılması ve semptomların yakın takibi ile bu konuda daha yeterli fikir edinilmesi mümkün olacaktır. Bu oranın artması olası görünmektedir.

İlacı kesmeyi gerektirecek hiçbir yan etki saptanmamış olup, rastlanan yan etkiler genelde tolere edilebilecek düzeyde kalmıştır.

Sonuç olarak SSRI grubu ilaçların İBS'lu hastalarda kullanımının hastaların klinik ve labaratuvar prezantasyonlarında olumlu yönde etki ettiği ve bu hastalarda izlenen anormal visseral algılamanın düzelmesine katkıda bulunabileceği söylenebilir.

ÖZET

Çalışmamızda; sık rastlanan ve hastaların hem fiziksel hem de sosyal hayatlarını olumsuz olarak etkileyen, ciddi ekonomik ve sosyal kayıplara neden olan İrritabl Bağırsak Sendromunun tedavisinde kullanıma giren ve net olarak etkileri henüz değerlendirilmemiş olan SSRI grubu antidepresan ilaçların, bu hastalıkta izlenen anormal visseral algılama üzerinde etkisi olup olmadığının test edilmesini amaçladık.

Kolonoskopi sonrası tüm hastalara dört kanallı radial basınç ölçüm yapabilen ve uç kısmında yetişkin tipi latex materyalden imal edilmiş balon içeren kateter ve Polygraph HR multikanal kayıt sistemi (Medtronic-Synetics Inc.), kullanılarak anorektal manometrik analiz uygulandı. Test analizleri bilgisayar ile Polygram for Windows 2.03 (Medtronic-Synetics Inc.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Rapor oluşturulmasında ise aynı programın "report generator" modülü kullanıldı. Prosedür tanımı ve "report generator" konfigürasyonu manual olarak tüm hastalara aynı standartlar kullanılacak şekilde ayarlandı. Manometri işlemi takiben kateterin balon içeren kanalı ucuna üçlü musluk bağlanarak sabit volümlerde ve eşit aralıklarla balon şişirildi. Hastalara ilk gerginlik hissi, sürekli dışkılama ihtiyacı duyduğu volüm ve tolere edebildiği maksimum hacimler soruldu ve kaydedildi.

Daha sonraki basamakta hastaya Fluoksetin 20 mg başlandı. İlaç sabahları ve günde bir kez olmak üzere 21 gün kesintisiz kullanması istendi ve tedavi bitimine manometri ve balon inflasyonu testlerinin tekrarlanması için randevu verildi.

Tüm hastalar istenen süre boyunca tedaviye devam ettiler ve kontrol için başvurular. Hastaların testleri tekrarlandı ve yakınmalarındaki, dışkı düzeni sayısı ve şeklinde değişiklik olup olmadığı açısından sorgulandılar. Testlerin tamamlanmasını takiben tüm analizler birlikte yapıldı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda;

Hastaların fluoksetin kullanımı sonrasında ilk hissedilen hacim, devamlı dışkılama hissine neden olan hacim değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmez iken (sırasıyla $p=0.29$, $p=0.14$), maksimum tolerabl volüm eşik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artma ($p=0.01$) gösterildi. Ayrıca yapılan manometrik analizler sonucunda fluoksetin tedavisi sonrası istirahatte rektal basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı.

Hastalar sorgulandığında %60 (18 hasta) hastada karın ağrısı şiddet ve sıklığında azalma olduğu öğrenilirken; Hastaların hiçbirinde dışkı sayı ve niteliğinde değişiklik olmadığı görüldü.

Tedavi sırasında hiç bir hastada ilacı kesmeyi gerektiren ciddi yan etki olmaz iken 1 hastada titreme, 1 hastada kendiliğinden düzelen döküntü ve iki hastada uykuya dalma güclüğü şeklinde yan etkiler izlendi.

Sonuç olarak SSRI grubu ilaçların ciddi yan etkilere neden olmaksızın İBS'lu hastalarda kullanılabileceği, bu ilaçların İBS'lu hastalarda bozulmuş olan visseral algılamanın düzeltilmesinde faydalı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın sonucu ile, SSRI grubu ilaçlar kullanılarak Barostat visseral stimülatör ve nörofizyolojik çalışmalar eşliğinde visseral algılamanın ve hasta semptomlarının daha ayrıntılı değerlendirileceği, plasebo kontrollü çalışmalar gerektiği ortaya çıkmıştır. İBS patogenezinde önemli rolü olduğu kesin olan serotonin üzerinden etkili 5HT₃ ve 5HT₄ antagonistleri ile de benzer çalışmalar yapılması bu konuda daha ayrıntılı bilgiler edinilmesi ve belki de İBS patogenezinin aydınlatılmasında önemli fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Hasler WL, Owyang C. Irritable Bowel Syndrome. In Textbook of Gastroenterology. Yamada T, Alpers DH, Laine L. Third Edition Lippincott-Williams-Wilkins 1999 ;1884-1903.
- 2- White BV, Jones CM. Mucous Colitis: A delineation of the syndrome with certain observations on it's mechanism and on the role of emotional tension as a precipitating factor Ann. Int Med 1940; 14:854-872
- 3- Bockus HL, Bank J, Wilkinson SA. Neurogenic mucous colitis. Am J Med Sci; 1928; 176: 813-829.
- 4- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: A technical review for practice guideline development. Gastroenterology: 1997;112: 2120-2137.
- 5- Snape WJ. Irritable bowel syndrome. IN: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995;1619 – 1636.
- 6- Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology: 1990; 98:1208-1218.
- 7- Whorwell PJ, Mc Callum M, Creed FM, et al. Non colonic features of irritable bowel syndrome. Gut: 1986; 27:37-40.
- 8- Jones R, Lydiard S. Irritable bowel syndrome in general population. Brit Med J 1992; 304: 87-90.
- 9- Taub E, Cuevas JL, Cook EW, et al. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis. Dig Dis Sci 1995; 40: 2647-2655.

- 10-Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: A population based study. *Gut*; 1997; 41(3) :459-461.
- 11-Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 998.
- 12-Thompson WG. The irritable bowel. *Gut* 1984;25:305.
- 13-Longstreth GF, Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig Dis Sci* 1993;38:1581.
- 14-Crouch MA. Irritable bowel syndrome: toward a biopsychosocial systems understanding. *Primary Care* 1988;15:99.
- 15- Kellow JE, Gill RC, Wigate DI. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrates abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:1208.
- 16- Kalser MH, Zion DH, Bockus HL. Functional diarrhea: an analysis of the clinical and roentgen manifestations. *Gastroenterology* 1956;31:629.
- 17-Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time . *Gastroenterology* 1995; 109:671.
- 18- Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med*; 1975; 293:524.
- 19- Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95:701.

- 20- Whitehead WH, Cheskin LJ, Heller BR, et al. Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome during menses. *Gastroenterology* 1990; 98:1845.
- 21- Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD, et al. Chronic pelvic pain and gynecological symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996; 17:39.
- 22- Sivri A, Cindas A, Dincer F, Sivri B. Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 1996; 15:283.
- 23- Whitehead WH, Winget C, Fedoravicius AS, et al. Learned illness behaviour in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Dig Dis Sci*; 1982;27:202.
- 24- Evans PR, Kellow JE. Psychological modulation of jejunal sensitivity in health and in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11):2191.
- 25- Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea predominant and constipation predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:404.
- 26- Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada J-R. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 1995;108:636.
- 27- Holtmann G, Goebel H, Talley NJ. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:954.
- 28- Trimble KC, Farouk R, Pryde A, et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995;40:1607.
- 29- Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:206.

- 30- Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant patients. *Gut* 1990; 31:458.
- 31- Penning J, Steens PJ, van der Schaar J, et al. Motor and sensory function of the rectum in different subtypes of constipation. *Scand J Gast* 2001; 1:32-38.
- 32- Malcolm A, Phillips SF, Kellow JE, Cousins MJ. Direct clinical evidence for spinal hyperalgesia in a patient with irritable bowel syndrome.
- 33- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):1054
- 34- Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5 HT₃-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993 Apr;7(2):175-80
- 35- Sun WM, Edwards CA, Prior A, Rao SS, Read NW. Effect of oral nicardipine on anorectal function in normal human volunteers and patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1990 Jul;35(7):885-90
- 36- Locke, GR, Pemberton J H, Phillips S F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Anorectal Testing Techniques *Gastroenterology* 1999;116:732-734
- 37- Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-293
- 38- Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990;31:458-462

- 39- Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:404-413
- 40- Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, Shabsin HS, Schuster MM. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-1192
- 41- Jackson J L, O'Malley P G, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal diseases with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2000;108:65-72.
- 42- Clouse RE, Prakash C, Anderson RJ, et al. Antidepressants for functional gastrointestinal symptoms and syndromes: a meta-analysis. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001; May 20-23, 2001; Atlanta, Georgia. [Poster #3252]
- 43- Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, et al. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:409-416.
- 44 - Broekaert D, Vos R, Gevere A-M, et al. A double blind randomized placebo controlled crossover trial of citalopram, a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor, in irritable bowel syndrome. DDW 2001; May 20-23 Atlanta-Georgia [Poster#3250]
- 45- Creed F H, Fernandes L, Guthrie E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and SSRI antidepressants for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001; 120:A115
- 46- Freys SM, Fuchs KH, Fein M, et al. - Inter- and intraindividual reproducibility of anorectal manometry. *Langenbecks Arch Surg* 1998 Oct;383(5):325-9 (Abst)

- 47- Ryhammer AM, Laurberg S, Hermann AP, et al. Test-retest repeatability of anorectal physiology tests in healthy volunteers. - *Dis Colon Rectum* 1997 Mar;40(3):287-92
- 48- Stendal C. In *Practical guide to gastrointestinal function testing*. 1997; Blackwell Science Inc. P:225-31
- 49- Bearcroft C P, Perret D, Farthing M J. Physiological modulation of jejunal sensitivity in health and in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (11): 2191-96
- 50- Collins SM, Valiance B, Barbara G, Borgaonkar M. Putative inflammatory and immunological mechanisms in functional bowel disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999;13:429-436.
- 51- Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut*. 1999;44:400-406.
- 52- Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet*. 1996;347:150-153.
- 53- Mao Y, Wang L, Chen Y, Blennerhassete PA, Collins SM, Tougas G. Hyperalgesic colonic sensory afferent pathways following *T spiralis* enteritis: involvement of NK receptors. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 21-24, 2000; San Diego, California. Abstract 3838.
- 54- Julia V, Morteau O, Bueno L. Involvement of neurokinin 1 and 2 receptors in viscerosensitive response to rectal distension in rats. *Gastroenterology*. 1994;107:94-102
- 55- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1590-1595.

56- O'Sullivan MA, Clayton N, Wong T, Bountra C, Buckley MM, O'Morain CA. Increase iNOS and nitrotyosine expression in irritable bowel syndrome (IBS). Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 21-24, 2000; San Diego, California. Abstract 3840.

57- Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Histopathological findings in jejunum of patients with severe irritable bowel syndrome. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 21-24, 2000; San Diego, California. Abstract 3840.

58- Chan J, Gonsalkorale M, Perrey C, et al. IL-10 and TGF-beta genotypes in irritable bowel syndrome: evidence to support a inflammatory component? Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 21-24, 2000; San Diego, California. Abstract 1191.

59- Olden K W. New Insights Into Irritable Bowel Syndrome American College of Gastroenterology 65th Annual Scientific Meeting Day 1 - October 16, 2000

ANDERİZ ÜNİVERSİTESİ
PRKTÖRİ İÇİ KÜTÜPHANESİ