

Bölüm 12

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMUNDA KARIN AĞRISI

Aynur ARSLAN ¹⁴

GİRİŞ

Sindirim sisteminin (GİS) fonksiyonel hastalıkları, bağırsak-beyin bağlantısı bozuklukları olarak da adlandırılmaktadır. Tanımlanmış 33 erişkin fonksiyonel GİS hastalığı (FGH) içinde, irritable bağırsak sendromu (İBS) en yaygın olanıdır, dünya çapında prevalansı % 12 olarak tahmin edilmektedir (1).

FGH'nın teşhis ve tedavisine yardımcı olacak bilimsel faaliyetlerde bulunmak amacıyla kurulmuş olan Roma Vakfı tarafından oluşturulan ve FGH'nın tanısında kullanılmakta olan Roma kriterleri, ilk olarak 1994'te yayınlandı. 2016'da yayınlanan ve günümüzde halen geçerli olan Roma IV kriterlerinde varılmış olan ortak nokta FGH'nın motilite bozukluğu, visseral aşırı duyarlılık, mukozal ve immün disregülasyon, değişmiş bağırsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sisteminin (MSS) bilgiyi değişmiş işleminin çeşitli kombinasyonlarıyla ilişkili GİS semptomlarıyla sınıflanan bir grup hastalık olduğudur.

FGH içinde İBS çok daha kompleks görünmektedir. İBS'nin olmazsa olmaz semptomları karın ağrısı ve değişmiş bağırsak alışkanlıklarıdır. Karın ağrısının olmaması İBS tanısını dışlar. Ağrı, bağırsağın gerilmesi veya spazmından ya da hassas bir bağırsaktan veya her ikisinden birden kaynaklanabilir. Karın ağrısı yoğunluk ve yer olarak çok değişkendir, karının herhangi bir yerinde olabilir. Aynı kişide bile ağrının yeri ve yoğunluğu değişkendir. İBS hastalarının yaklaşık yarısında ağrı periumblikaldir (epigastrik ve hipogastrik). Olası en az ağrı bölgesi sırasıyla sol üst ve sağ üst kadrandır, sadece % 6-7'sinde genel karın ağrısı görülür. Epizodik ve kramp tarzında olabileceği gibi, eski bir ağrının üzerine de eklenmiş olabilir, künt veya bıçak saplanır gibi, gaz benzeri ya da tanımlanamayan bir ağrı da olabilir. Görmezden gelinecek kadar hafif olabilir veya günlük aktiviteleri etkileyebilir. Ağrı sadece uyanırken olur ama bununla birlikte geceleri sık sık uyanırlar, yemek yeme ile veya duygusal stres ile ağrı artabilir,

¹⁴ Uzman Doktor, İstinye Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, aynurarslan2001@yahoo.com

semptom düzelmesi görülmüştür(52). FDA, İBS-D hastaları için semptomların tekrarlama durumunda rifaksimın tedavisinin iki kere kullanımını onaylamıştır.

Linaklotid, bir guanilat siklaz C reseptörü agonisti olan minimal olarak emilen bir 14-amino asit peptididir. Bu, kistik fibroz transmembran regülatör yoluyla, hücre içi siklik guanozin monofosfatını (cGMP) artırır, klor ve bikarbonatın bağırsak lümenine salgılanmasını ve sodyum ve su salgılanmasını artırır. cGMP'deki artışın, duyuşal afferent nöronlar üzerinde etkileri olabilir, ağrı inhibisyonuna yol açar. FDA'nın İBS-C'de karın ağrısı ve bağırsak hareketlerini baz alan etkinlik temelinde denemesine izin verdiği ilk sekretegog Linaklotid günde bir kez 290 µg olmuştur, ağrıda % ≥30 azalma ve spontan bağırsak hareketlerinde artış gösterilmiştir (53).

Plekanatid, üroguanilin 16-amino asit peptid analogudur. Üroguanilin, GİS mukozasının epitelinde eksprese edilen guanilat siklaz-C (GC-C) reseptörlerini pH duyarlı bir şekilde bağlayan ve aktive eden endojen bir agonisttir. 1135 hastayı içeren (% 71,8 kadın) iki randomize çalışma, plekanatid 3 mg ve 6 mg uygulanması, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir (en kötü karın ağrısında% ≥30 azalma) (54).

Tenapanor, gastrointestinal sodyum / hidrojen değiştirici olan NHE3'ün küçük moleküllü bir inhibitörüdür ve intralüminal sodyum ve su ekskresyonu ile sonuçlanır. Günde 2 kere 50 mg dozunda bağırsak hareketleri, karın ağrısı ve abdominal semptomlarda plaseboya göre anlamlı düzelmelere sebep olmuştur (55).

İBS'de yeni tedaviler için umut verici çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Bağırsak- beyin bağlantısı bozuklukları olarak da adlandırılan sindirim sisteminin fonksiyonel hastalıkları içinde en yaygın görülen İBS, motilite bozukluğu, visseral aşırı duyarlılık, mukozal ve immün disregülasyon, değişmiş bağırsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sisteminin bilgiyi değişik işleminin çeşitli kombinasyonlarıyla ilgili semptomlarla ortaya çıkmaktadır. İBS tanısında olmazsa olmaz bir semptom olan karın ağrısının fizyopatolojisini çözmek ve etkili tedaviler geliştirmek için umut verici çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: irritabl bağırsak sendromu, karın ağrısı, mikrobiota, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

KAYNAKLAR

1. Lacy B, Patel N. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 2017;6(11):99.
2. Owyang C. Irritabl bowel syndrome. In: Kasper, D, Hauser, S, Jameson, JL, Fauci, AS, Longo, DL, Loscalzo J, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1965-70.

3. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: Pharmacological targets and novel treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):558–574.
4. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Van Oudenhove L, Whitehead WE, Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;(article in press).
5. Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;15(1):38–40.
6. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6593–6627.
7. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920–4.
8. Camilleri M. Peripheral Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1626–1635.
9. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2219–2241.
10. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2017;44(4):655–71.
11. Dong WZ, Zou DW, Li ZS, Zou XP, Zhu AY, Xu GM, Yin N, Gong YF, Sun ZX MX. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis.* 2004;5(3):103–9.
12. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1499–506.
13. Guleria A, Karyampudi A, Singh R, Khetrpal CL, Verma A, Ghoshal UC, et al. Mapping of brain activations to rectal balloon distension stimuli in male patients with irritable bowel syndrome using functional magnetic resonance imaging. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(3):415–27.
14. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EMM, et al. Applied Principles of Neurogastroenterology: Physiology/Motility Sensation. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1412–20.
15. Piche T. Tight junctions and IBS - the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296–302.
16. Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1009–31.
17. Simrén M, Öhman L. Pathogenesis of IBS: Role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:163–173.
18. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1500–1512.
19. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M MP. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97–108.
20. Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, Lobo B, Vicario M, Santos J, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: Implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):463–86.
21. Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Enck P. Systematic review with meta-analysis: Post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1029–37.
22. Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ.* 2012;111(1):17–20.

23. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):278–87.
24. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J Neurosci.* 2014;21(6):579–96.
25. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264(8):651–60.
26. Jeffery IB, O’Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EMM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012;61(7):997–1006.
27. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):508–18.
28. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: Introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):694–7.
29. Jones MP, Dille J, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: Anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(2):91–103.
30. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.
31. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):592–605.
32. Drossman DA. Beyond tricyclics: New ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(12):2897–902.
33. Alammari N, Stein E. Irritable Bowel Syndrome: What Treatments Really Work. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):137–52.
34. Gerson LB. Antidepressants for Irritable Bowel Syndrome: Reappraisal for the Nondepressed. *Gastroenterology.* 2010;138(2):775–7.
35. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: Otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):432–42.
36. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1285–1292.e1.
37. Alammari N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):21.
38. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(Suppl 1):S2–26.
39. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374(3):242–53.
40. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2006;130(1):34–43.
41. Hicks GA, Coldwell JR, Schindler M, Bland Ward PA, Jenkins D, Lynn PA, et al. Excitation of rat colonic afferent fibres by 5-HT₃ receptors. *J Physiol.* 2002;544(3):861–9.
42. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, et al. Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea and Improves Quality of Life in Women. *Gastroenterology.* 2016;150(2):358–66.

43. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2014;63(10):1617–25.
44. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875–87.
45. Tack J, Schumacher K, Tonini G, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA. The neurokinin-2 receptor antagonist ibodutant improves overall symptoms, abdominal pain and stool pattern in female patients in a phase II study of diarrhoea-predominant IBS. *Gut*. 2017;66(8):1403–13.
46. Whitehead WE, Duffy K, Sharpe J, Nabata T, Bruce M. Randomised clinical trial: exploratory phase 2 study of ONO-2952 in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):14–26.
47. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):981–8.
48. Saito YA, Almazan AE, Tilkes KE, Choung RS, Van Norstrand MD, Schleck CD, Zinsmeister AR TN. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(4):389–97.
49. Aziz I, Mumtaz S, Bholah H, Chowdhury FU, Sanders DS, Ford AC. High Prevalence of Idiopathic Bile Acid Diarrhea Among Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Rome III Criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1650–5.
50. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65(12):1951–9.
51. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: A relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*. 2015;64(1):84–92.
52. Chey WD, Chang L, Lembo A, Aggarwal K, Bortey E, Paterson C, et al. 313 Effects of Rifaximin on Urgency, Bloating, and Abdominal Pain in Patients With IBS-D: A Randomized, Controlled, Repeat Treatment Study. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-69.
53. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1702–12.
54. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):735–45.
55. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):763–74.