Roma yolları artık daha düzgün; Yeni tanı kriterleri paralelinde Fonksiyonel Barsak Hastalıkları

Prof. Dr. Serhat BOR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

DROGSAN İlaçları San. ve Tic. AŞ. Mahmutbey Mah. Dilmenler Cad. Aslanoba Plaza 19/7-A
Bağcılar/İstanbul Tel: (212) 445 06 00 Faks: (212) 445 06 16
e-mail: drogsan@drogsan.com.tr

www.drogsan.com.tr

Roma yolları artık daha düzgün;
Yeni tanı kriterleri paralelinde Fonksiyonel Barsak Hastalıkları

"36 yaşında kadın hasta karında şişkinlik, gaz ve arada konstipasyon yakınması ile başvurdu. Alarm semptomu ve aile öyküsünde bir özellik yok. Bu hastanın ön tanısı nedir?"

Fonksiyonel Barsak Hastalıkları (FBH) gastroenterolojinin en sık görülen hastalıklarını kapsar. Tanıdan tedaviye zorlukların olduğu, çoğu iç içe geçmiş bir seri bütünleşik semptomdan oluşur.

Hiçbir objektif tanı yöntemi olmayan bu kalabalık hastalıklar grubu sadece anamnez özelliklerine dayanılarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle "Hekimlik Sanatı"na, hasta hekim iletişimine en fazla gereksinim duyulan konulardan birisi olduğu da söylenebilir.

Fonksiyonel Barsak Hastalıkları konusundaki konuşmaların veya derleme yazıların çoğu okuyanı veya dinleyeni pek de ilgilendirmeyen tanı kriterlerinin tarihsel gelişimi ile başlar. Bu gelişim ne olduğunu hemen hiç kimsenin hatırlamadığı Manning'den 15 yıldır tanı kriteri olarak kullanılan ünlü Roma sınıflamalarına kadar uzanır. Roma grubu yoğun çalışmalardan sonra 2016 yılında 4. sınıflamayı yayınlamıştır. Bu son sınıflamanın öncekilerden oldukça farklı olduğu ve klinik pratiğe daha kolay adapte edilebileceği söylenebilir. Fakat her yeni çıkan versiyon bir öncekinden farklılıklar gösterdiğinden (Tablo 1) prevalanslarda ciddi değişiklikler olmaktadır.

Roma IV sınıflamasında barsak hastalıkları:

Roma IV'de barsak hastalıkları sınıflaması tablo 2'de sunulmuştur.

Aslında bu sınıflamanın klinisyenin klinik pratiğini, tanı ve tedavi yaklaşımını kolaylaştırdığı söylenebilir. İlk vurgulanması gereken İBS tanısı için karın ağrısının baskın-predominant semptom olması gerektiğidir. Bu nedenle girişte tanımlanan hasta İBS DEĞİLDİR! Hastamızda ana semptom şişkinlik olduğundan sınıflamaya göre ön tanı olarak fonksiyonel şişkinlik olarak kabul edilmelidir.

Tablo 1: Roma IV sınıflamasında Roma III'e göre neler değişti?
Fonksiyonel deyimi çok gerekmedikçe çıkarıldı
Yeni tanılar eklendi
Tanı kriterlerinde eşik değerler değişti
İBS tanı kriterleri değişti
Fonksiyonel barsak hastalıkları bir spektruma dönüştürüldü
İBS subgrupları gaita şekline göre sınıflandırıldı
SOD tip 1 ve 3 çıkarıldı, yeni kriterler koyuldu
Kronik bulantı-kusma sendromu ayrı-tek bir antite olarak eklendi

Tablo 2: Roma IV sınıflamasında Fonksiyonel Barsak Hastalıkları
C. Fonksiyonel Barsak Hastalıkları
C1: İrritabl Barsak Sendromu
C2: Fonksiyonel Konstipasyon
C3: Fonksiyonel Diyare
C4: Fonksiyonel Abdominal Şişkinlik/gerginlik
C5: Nonspesifik Fonksiyonel Barsak Hastalığı
C6: Opioide bağlı konstipasyon

İRRİTABL BARSAK SENDROMU:

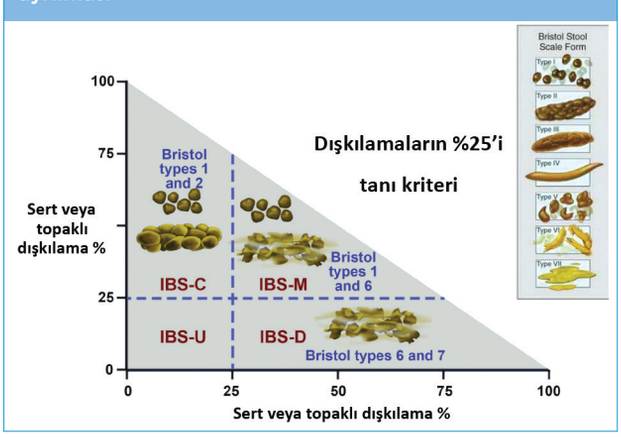
İBS; Roma IV sınıflamasında aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır;

Geçen 3 ayda ortalama en az haftada bir gün yineleyen karın ağrısı ile birlikte bu ağrıya eşlik eden aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlası bulunmalıdır:

1. Dışkılamayla ilişkili
2. Dışkılama sıklığındaki değişmeyle ilişkili
3. Dışkının formunda (görünümünde) değişiklikle ilişkili

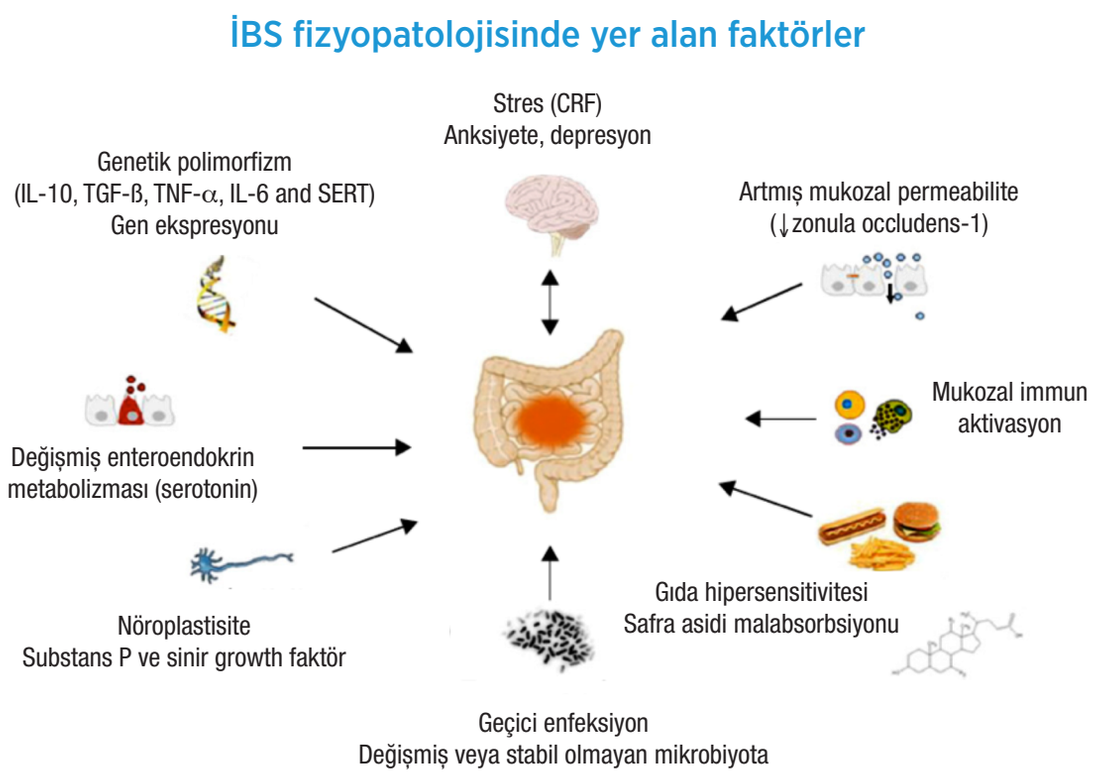
Kriterler son 3 ay için karşılanmış olmalı ve semptomlar en az 6 ay önce başlamalıdır.

Şekil 1: Bristol Gaita Skalası kullanarak İBS alt tiplerinin ayrılması



Prof. Dr. Serhat BOR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Şekil 2: İBS'de fizyopatolojik mekanizmalar



Alt gruplar ise tümüyle gaita şekline göre ayrılmaktadır. Bu amaçla Bristol Gaita Skalası kullanılmaktadır (Şekil 1). Çok basit olan bu yaklaşımda eğer dışkılamaların >%25 Bristol tip 1-2 ve Dışkılamaların <%25 Bristol tip 6-7 ise hasta konstipasyon dominant İBS'dir (İBS-K). Epidemiyolojik çalışmalar veya klinik pratikte daha geniş bir tanımlama ortaya koyulmuş olup hastanın dışkılama alışkanlığını kabız ve tip 1-2 olarak tanımlaması yeterlidir.

Benzer şekilde diyare dominant İBS (İBS-D) dışkılamaların >%25 Bristol tip 6-7 ve Dışkılamaların <%25 Bristol tip 1-2 bulunması ve miks tip İBS (İBS-M) ise dışkılamaların >%25 Bristol tip 1-2 VE %25 Bristol tip 6-7 şeklinde olmasıdır.

İBS FİZYOPATOLOJİSİ:

Fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış ve şekil 2'de görüldüğü gibi çok sayıda faktörün sorumlu tutulduğu bir hastalıktır. Özellikle vurgulanması gereken İBS'nin psikolojik bir hastalık OLMADIĞIDIR! Hastalık komplike bir "biyopsikososyal kavramsal model" ile açıklanmaktadır. Bu modelde çocukluk çağı travmaları, genetik faktörler, sosyokültürel etkiler, çevresel faktörler gibi çok sayıda faktörün hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yaşam streslerine aşırı duyarlılık, bilinçsel beceriler, sorunlarla başa çıkma becerisi gibi psikolojik faktörler önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak barsaktaki değişik fonksiyonel patolojiler; motilite ve sensitivite bozuklukları, mukozal immun sistem bozukluğu, inflamasyon, mikrobiyota, besin öğeleri de fizyopatolojinin diğer önemli mekanizmalarını oluşturur. Beyin-barsak sisteminin patolojik etkileşimi SSS'e de yansır.

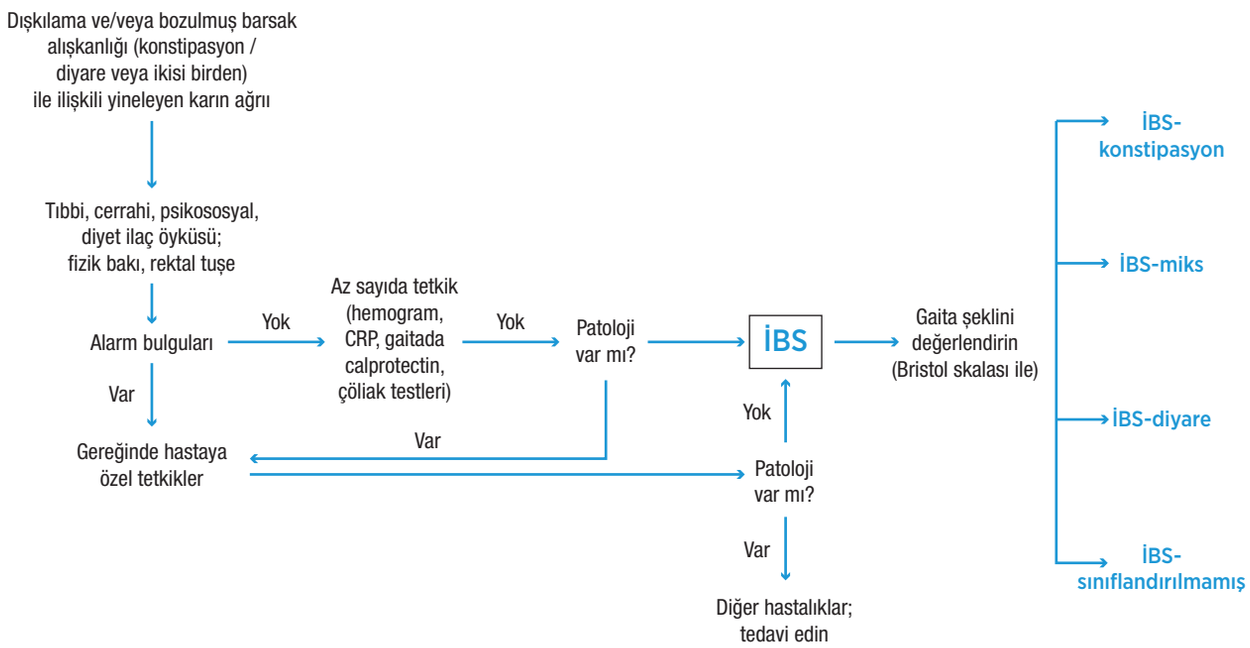
Burada intestinal mikrobiyotanın önemi özellikle vurgulanmalıdır. Aşağıda sıralanan faktörler hastalıkta mikrobiyatanın yerini ortaya koyduğu kadar buraya etkili ilaçların da tedavide yer alabileceğini düşündürmektedir:

- Mikrobiyotanın barsak motor fonksiyonuna etkisi
- Post-infeksiyöz İBS kavramı
- İBS'de fekal mikrobiyota değişiklikleri
- Emilmeyen antibiyotiklerin hastalığa etkisi
- Probiyotiklere yanıt

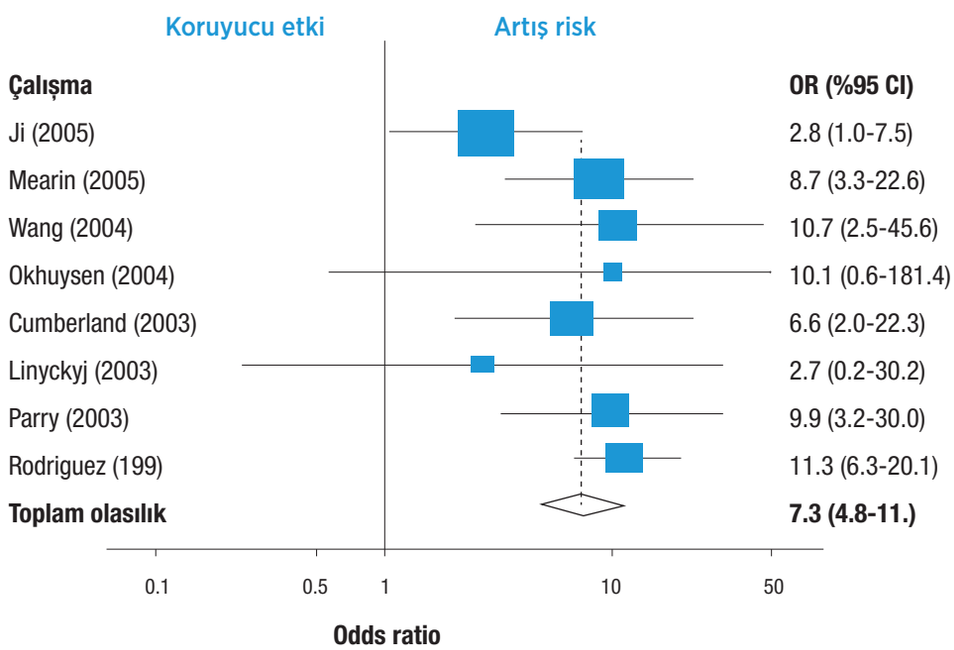
İntestinal enfeksiyon sonrası İBS gelişiminin görülmesine postenfeksiyöz İBS ismi verilir. Çok

Roma yolları artık daha düzgün;
Yeni tanı kriterleri paralelinde Fonksiyonel Barsak Hastalıkları

Şekil 3: İrritabl Barsak Sendromuna yaklaşım



Şekil 4: İnfeksiyöz Gastroenterit sonrası İBS gelişimi



Halvorson. Am J Gastroenterol 2006;101:1894-1899

sayıda çalışmada barsak infeksiyonlarından sonra İBS sıklığındaki artış olduğu gösterilmiştir (şekil 4).

İRRİTABL BARSAK SENDROMUNDA TANI:

Şekil 3'de özetlendiği gibi tanı detaylı bir anamnez ile konulur. İleri inceleme yöntemleri özel durumlar dışında gerekli değildir. Öyküde diğer hastalıklar ve geçirilmiş cerrahiler yanı sıra detaylı bir psikososyal geçmiş, diyet, ilaç ve zararlı alışkanlıklar sorgulanmalıdır.

Psikiyatrik faktörlerin değerlendirilmesi ve özellikle fiziksel ve cinsel istismarın sorgulanması önemlidir. Bir çalışmamızda İBS olgularında her iki istismarın da arttığı fakat istatistik farka ulaşmadığı buna karşın özellikle major depresif bozukluğun kontrol grubundaki %30'a karşın sıklığının %69'a kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bir çalışmada olguların %38'inin suisidal fikirlerin olduğu ve %5'inin suisid girişiminde bulunduğu gösterilmiştir. Aynı oranlar İBH hastalarında %15 ve %1'dir. Bu da İBS'nin hastanın yaşam kalitesini ne kadar bozduğunu gösteren bir başka bulgudur ve İBS hastalarının ciddi bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.

Fizik bakı ve buna eşlik etmesi gereken rektal tuşe hastaya yaklaşımın ayrılmaz bir parçasıdır. Bazen hekimler tarafından çok önem verilmediği görülse de gerek altta yatması olası diğer hastalıkların yakalanması ve gerekse de hastada "önemsenmediği" duygusunun uyandırılmaması için yapılması şarttır. Rektal tuşe özellikle disinerjik defekasyon tanısında değerli bilgiler verir ve olası bir rektum kitlesinin saptanmasını sağlar.

Laboratuvar tetkikleri: Klinik olarak İBS tanısı kuvvetli ise altta organik hastalık yatma olasılığı azdır.

Kılavuzlar İBS'nin bir "dışlama" tanısı olduğunu söylese de buna fazlaca inanan yoktur ve bu yaklaşımın maliyeti yüksektir. Bu hastalarda yapısal kolon patolojisi mikroskobik kolit hariç düşüktür.

Tablo 3: Alarm semptomları:
İstemsiz kilo kaybı
45 yaş üzerinde barsakla ilgili semptomların başlaması
Rektal kanama
Geceleri uyandıran semptomlar
Ailede kanser/İBH öyküsü
Fizik bakıda patoloji
Ateş
Anemi, GGK (+) vb laboratuvar bozuklukları

Alarm semptomları varlığında ise kolonoskopi dâhil olmak üzere ileri incelemeler önerilir (Tablo 3).

FONKSİYONEL ABDOMİNAL ŞİŞKİNLİK VE GERGİNLİK:

"Bloating-distention" kelimelerini dilimize gerginlik ve şişkinlik olarak çevirmeyi tercih ettik. Fonksiyonel barsak hastalıkları spektrumunun etyopatogenezi en az bilinen ve tedavisi en zor kısımlarından birisini oluşturur. Bütün bunların üstüne çok sık görülmesi de bir başka sorundur.

Fizyopatoloji:

GERGİNLİK:

- Patolojik gaz idaresi
- Visseral hipersensitivite
- Diyare
- Patolojik mikroflora / fermentasyon

ŞİŞKİNLİK:

- Abdominal kaslarda zayıflama
- Patolojik akomodasyon refleksi
- Konstipasyon / yavaş transit
- Patolojik mikroflora / fermentasyon

Tanı:

Şekil 5'de bu hastalara yaklaşım algoritması sunulmuştur. Unutulmaması gereken ana semptomun şişkinlik veya gerginlik olmasıdır. Yandaş semptom olarak ağrı eşlik edebilir. Spesifik bir tanı yöntemi yoktur ve tanı semptomlar temelinde koyulur. Yukarıda tanımlandığı şekilde alarm semptomları varlığında ileri incelemeler yapılır. Gerek bu olgularda ve gerekse de kronik diyare bulunanlarda Laktaz yetmezliği ve gluten enteropatisi başta olmak üzere ayırıcı tanıya giren hastalıklara dikkat edilmelidir. Bu durumda gerekli tanı testleri yapılmalıdır.

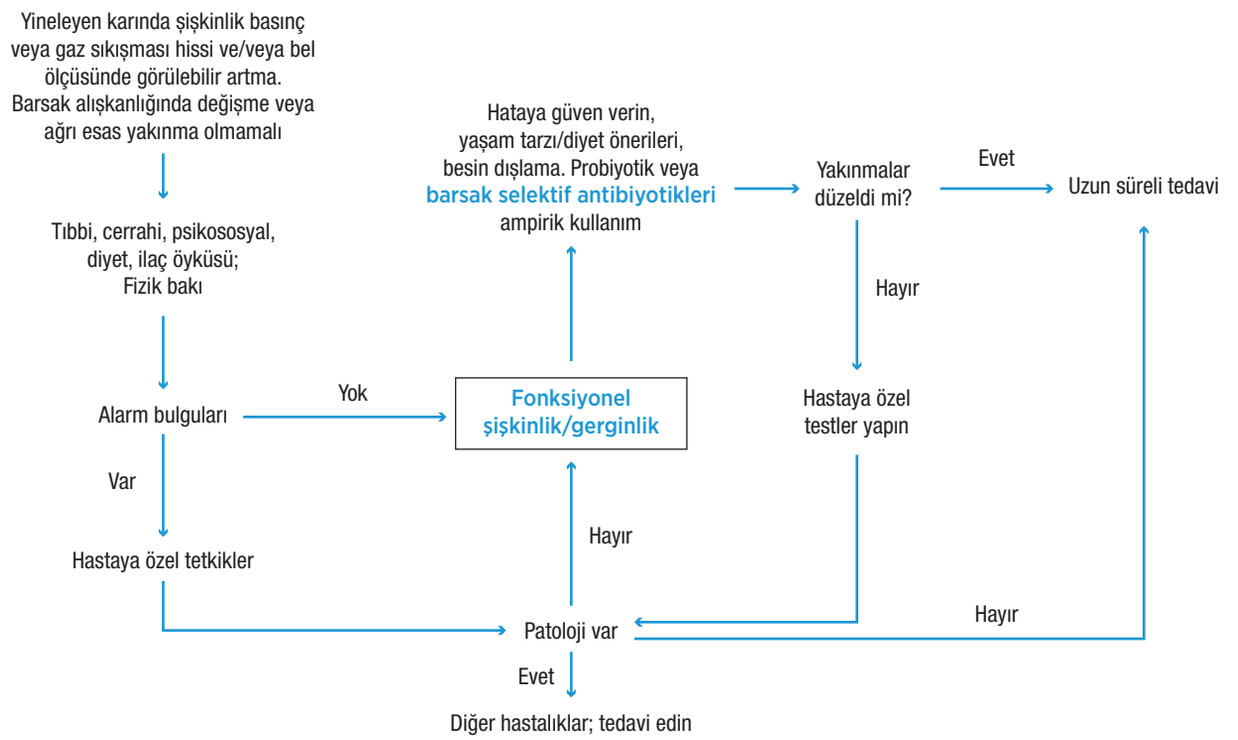
Alarm semptomları varlığında mutlaka kolonoskopi ve diğer detaylı incelemeler yapılmalıdır.

Fonksiyonel barsak hastalıklarında tedavi:

Plasebo etkinin %60'lara yaklaştığı bilinmektedir. Bu

Roma yolları artık daha düzgün;
Yeni tanı kriterleri paralelinde Fonksiyonel Barsak Hastalıkları

Şekil 5: Fonksiyonel abdominal şişkinlik ve gerginlikte yaklaşım



nedenle hasta-hekim ilişkisi çok önemlidir.

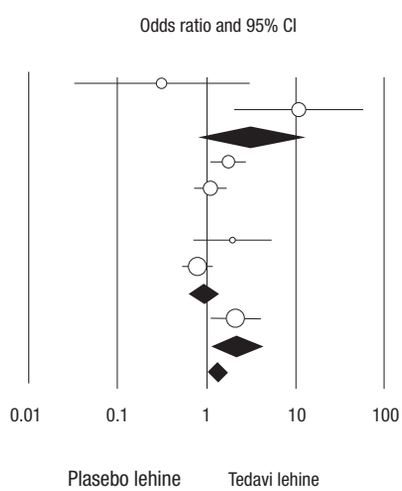
- Hastanın güveni kazanılmalı
- Anamnezde psikojenik faktörler araştırılmalı (Çevre, aile, iş, fiziki/seksüel taciz öyküsü vs)
- Hastaların endişeleri giderilmeli (Kanser!)
- Gerektiğinde ilaç tedavileri uygulanmalı
- Aşırı sınırlandırılmış diyet vermemeli
- Hasta takip edilmeli, nüks olabileceği bilinmeli
- Ek hastalığı düşündürecek bulgu yoksa tetkikler yinelenmemelidir.

İlaç tedavisi semptom tabanlı olarak düzenlenmelidir. Basitçe karın ağrısı için antispazmodikler, konstipasyon

Şekil 6: Antispazmodiklerin abdominal şişkinlik gerginlikte etkisi

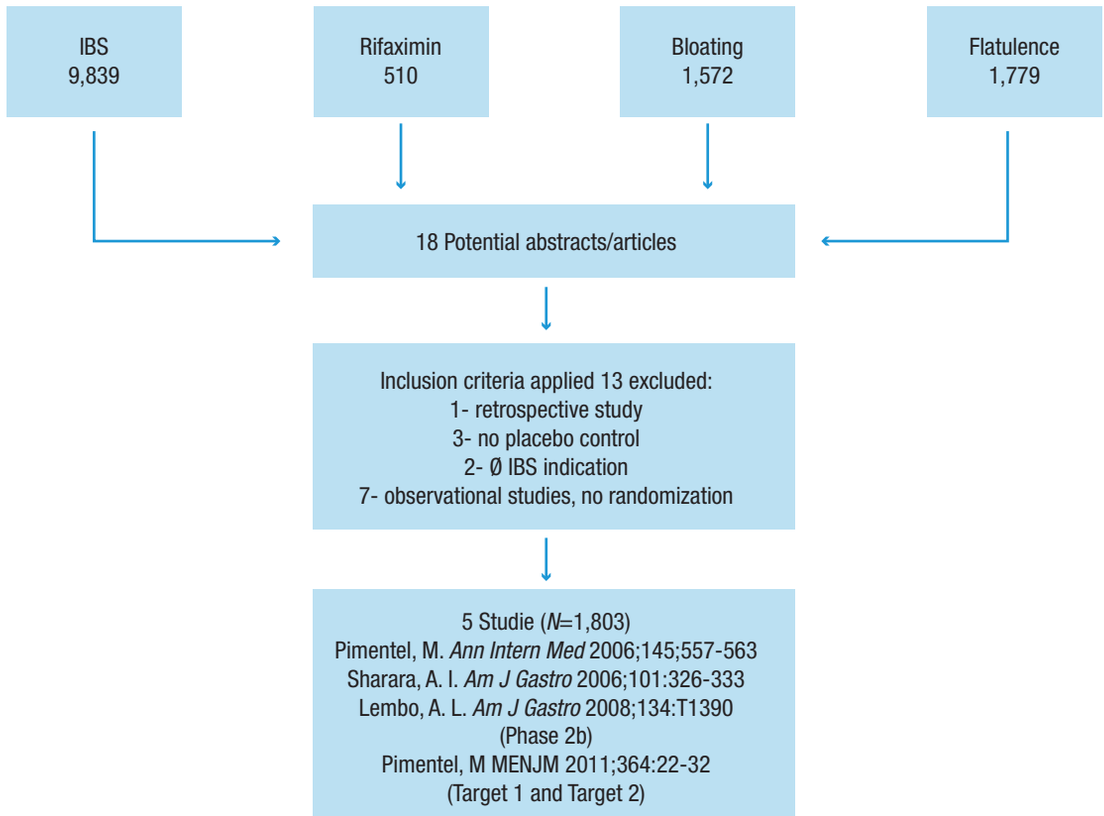
Her çalışma için istatistik Events/Total

Karşılaştırılan grup	**Yazar**	**İlaç**	Odds ratio	Lover limit	Upper limit	p-Value	Treatment	Control	Total
Mebeverine	Kruis	Mebeverine	0,316	0,03	3,18	0,33	1/40	3/40	4/80
Mebeverine	Secco	Mebeverine	11,000	2,00	60,67	0,01	12/15	4/15	16/30
Mebeverine			3,138	0,80	12,37	0,10	13/55	7/55	20/110
Otilonium	Battaglia	Otilonium	1,777	1,10	2,87	0,02	58/160	40/165	98/325
Otilonium	Glende	Otilonium	1,119	0,72	1,74	0,62	78/157	75/160	153/317
Otilonium			1,382	1,00	1,91	0,05	136/317	115/325	251/642
Pinaverium	Delmont	Pinaverium	1,974	0,70	5,54	0,20	19/30	14/30	33/60
Pinaverium	Schafer	Pinaverium	0,802	0,53	1,21	0,30	80/182	88/178	168/360
Pinaverium			0,909	0,62	1,34	0,63	99/212	102/208	201/420
Pinaverium/s	Schmulson	Pinaverium/s	2,146	1,11	4,16	0,02	103/119	96/128	199/247
Pinaverium/s			2,146	1,11	4,16	0,02	103/119	96/128	199/247
Overall			1,285	1,02	1,62	0,3	351/703	320/716	671/1419



Martinez-Vazquez MA et al; Rev Gastroenterol Mex 77 (2):2012)

Şekil 7: Rifaksimin metaanalizi



Menees. The efficacy and safety of rifaximin for IBS: a systematic review & meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107(1):28

için polietilen glikol veya laktuloz, şişkinlik için rifaksimin, daha sonra da probiyotikler ön planda düşünülmelidir.

SIMETHICONE: Dimethecone ile silicon dioxide karışımıdır. Antifoam özelliği ile intestinal sistemdeki gazın (sıvı+gaz bileşimi) yapısındaki sıvıyı su tutucu özelliği ile bağlayarak gazın serbestleşmesini ve vücuttan atılmasını sağlar. 2000-2018 Ocak ayına kadar "simethicone" yayınlarından 67 / 200 endoskopi temizliği hakkındadır. Diğerlerinin çoğu infantil kolik, kozmetik alanlarındaki kullanımına yöneliktir. FBH'da tek başına kullanımı hakkında HİÇ yayın yoktur. Az sayıda kombine kullanım yayını vardır. Sonuçta bugün için semptom giderilmesinde tek başlarına yararları yoktur. Kombine kullanımdaki çalışma sayısı sadece birkaç adet olup, yararları için daha fazla bilimsel kanıt gerekmektedir.

ANTİSPAZMODİK İLAÇLAR: Antispazmodik ilaçlarin listesi ve etki mekanizmaları aşağıda sunulmuştur. Bu ilaçların tamamı güvenlidir. Yan etki veya ilaç etkileşimi beklenmez.

1. **Otilonyum bromide:** (L-tipi kalsiyum kanal blokajı, muskarinik M1, M2, M3, M4 ve M5 reseptörlerine muskarinerjik antagonizma ile) gastrointestinal sistemdeki, üriner sistemdeki ve damarlardaki düz kasları gevşeterek ve taşikinin NK-2 (nörokinin-2) reseptör antagonizması ile etki göstermektedir.
2. **Trimebutin maleat:** Yüksek dozlarda (düz kaslarda tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek) düz kas hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak kas gevşetici etki; düşük dozlarda (kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını dışarı doğru potasyum akışını engelleyecek şekilde inhibe ederek) kas kontraksiyonunu artırıcı olarak görev yapar. Beyin zarı ve myenterik sinaptozomlarda opioid mü reseptörlerini de inhibe etmektedir.
3. **Itoprid** (antikolinesteraz aktivitesi ile sinaptik aralıktaki asetilkolinin yıkımını inhibe ederek M3 reseptörleri üzerinden kolinerjik etkiyi arttırarak)

intestinal sistemde kas kasılmasını stimüle ederek peristaltizmin hızlanmasını sağlayarak etki eder.

4. **Pinaverium bromür:** gastrointestinal sistemdeki (selektif: 1,4-dihidropiridin bağlanma bölgeleri) düz kas hücrelerinde bulunan voltaja duyarlı L tipi kalsiyum kanallarının kompetitif olarak bloke ederek etki göstermektedir.
5. **Alverin sitrat:** Alverin sitrat vücutta düz kas kasılmasını bloke edici özelliği ile gastrointestinal sistemdeki, üriner sistemdeki ve damarlardaki düz kasları gevşeterek (Fosfodiesteraz enziminin ve direkt kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile) ve ilgili reseptörleri (5-HT1A reseptör antagonizması) üzerinden antinosiseptif etki yapmaktadır.
6. **Mebeverin hidroklorür**
7. **Nane yağı**

Şekil 6'da görülen metaanaliz gerek İBS ve gerekse de fonksiyonel abdominal şişkinlik ve gerginlikte bu ilaçların oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

PROBİYOTİKLER:

Özellikle diyare veya fonksiyonel abdominal şişkinlik-gerginlik hastalarında kullanılırlar. Konstipasyon gruplarında etkinlikleri gösterilememiştir. Tedavide kısmi bir yararları olmakla birlikte çok fazla sayıda suş ile yapılan çalışmalar nedeniyle hangi suşların hangi süre ve dozda etkili oldukları net olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

RİFAKSİMİN:

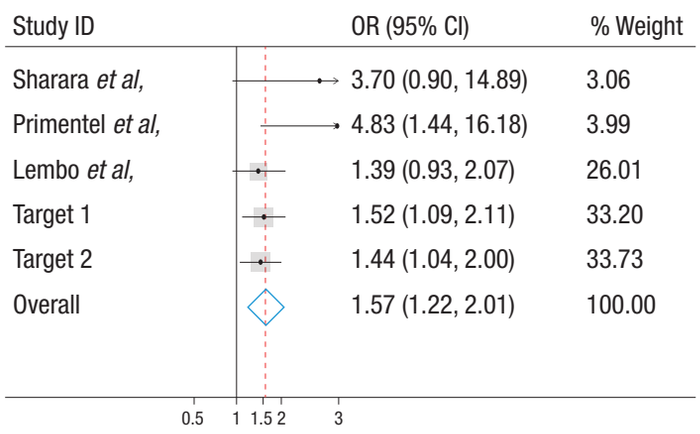
Barsak mikrobiyotasının FBH etyopatogenezindeki öneminden yola çıkılarak minimal absorbe olan bir antibiyotik olan rifaksiminin konstipasyon dışındaki olgularda tedavide rolü olabileceği düşünülmüştür. 20 hastada 60 örnekte yapılan çalışmada 10 günlük Rifaksimin verilmesi Lactobacilli gibi yararlı bakterilerin üremesini artırır.

Lactobacilli;

• Proinflamatuar sitokinleri ve TNF-α düzeylerini azaltır
• Patojen bakterilerin translokasyonunu azaltır ve intestinal permeabiliteyi düzenler

Şekil 8: Rifaksimin metaanalizinde global düzelmeye etki

IBS semptomlarında global düzelme

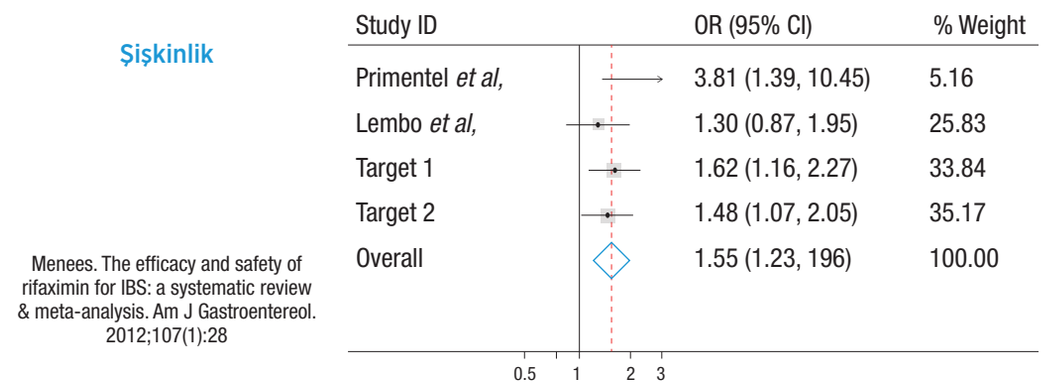


Menees. The efficacy and safety of rifaximin for IBS: a systematic review & meta-analysis. Am J Gastroentereol. 2012;107(1):28

Study	Dose duration	Response rate, % (response/*N*)		Therapeutic Gain, %	NNT	OR
		Rifaximin	Placebo			
Sharara *et al.*	400 mg b.i.d., 10 days	27.0 (10/37)	9.1 (3/33)	17.9	5.6	3.70
Pimentei *et al.*	400 mg t.i.d., 10 days	32.6 (14/43)	9.1 (4.44)	23.5	4.3	4.83
Lembo *et al.*	550 mg b.i.d., 14 days	52.3 (100/191)	44.2 (87/197)	8.1	12.3	1.39
Target 1	550 mg t.i.d., 14 days	40.8 (126/309)	31.2 (98/314)	9.6	10.4	1.52
Target 2	550 mg t.i.d., 14 days	40.6 (128/315)	32.2 (103/320)	8.4	11.9	1.44
Pooled OR		42.2 (378/895)	32.4 (295/908)	9.8	10.2	1.57

IBS, irritable bowel syndrome; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio.

Şekil 9: Rifaksimin metaanalizinde şişkinliğe etki



Study	Response rate, % (response/*N*)		Therapeutic Gain, %	NNT	OR
	Rifaximin	Placebo			
Pimentei *et al.*	41.9 (18/43)	15.9 (7/44)	26	3.8	3.81
Lembo *et al.*	46.1 (88/191)	29.6 (78/197)	6.5	15.4	1.33
Target 1	39.5 (122/309)	28.7 (90/314)	10.8	9.3	1.62
Target 2	41.0 (129/315)	31.9 (102/320)	9.1	11	1.48
Pooled OR	41.6 (357/858)	31.7 (277/875)	9.9	10.1	1.55

NNT, number needed to treat; OR, odds ratio.

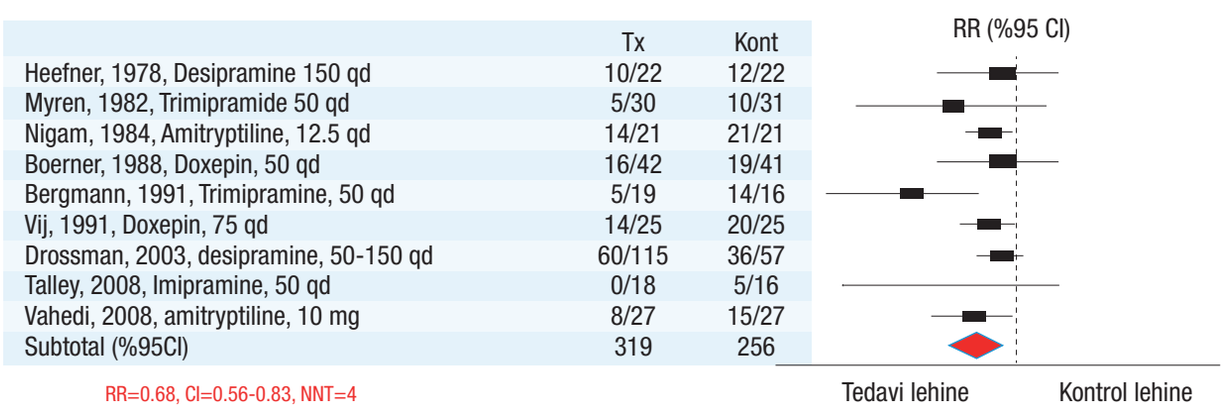
• Genel barsak florası kompozisyonu tedaviden etkilenmez

Kontrollu çalışmalar 2 haftalık tedavinin diyare, gerginlik-şişkinlik ve hatta karın ağrısında plasebodan daha üstün olduğunu göstermiştir.

Yakınlarda yayınlanan bir metaanalizde (Şekil 7) rifaksiminin genel iyilik hali ile şişkinlik-gerginlik semptomlarında plaseboya göre anlamlı üstünlük gösterdiği ortaya koyulmuştur (şekil 8, 9).

İlacın bir antibiyotik olması nedeniyle güvenlik ile ilgili çalışmalar ön planlı tutulmuştur. NNH; yani bir hastada ciddi yan etki oluşması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 8.971'dir.

Şekil 10: İBS'de psikiyatrik ilaçlar



Ford. Gut, 2009:58;367

Tablo 4: Roma IV'e göre tedavi özeti		
Diyare	Opioid aganonistleri	Loperamid 2-4 mg gereğinde (max 16)
	Diyet	Glutensiz, FODMAP
	Safra asidi bağlayıcıları	Kolestiramid (9 gr 2-3x1)
	Probiyotikler	
	Antibiyotikler	Rifaksimin (14 gün, 1000-1200 mg)
	5HT3 antagonistleri	Alosetron (0.5-1 mg, 2x1), Ondansetron (4-8 mg, 3x1)
	Miks opioid agonist/antagonisti	Eluxadoline (100 mg, 2x1)
Konstipasyon	Pisilyum	Günde 30 gr kadar bölünmüş dozlarda
	Polietilen glikol	17-34 gr
	Klor kanalı aktivatörleri	Lubiprostone (8u, 2x1)
	Guanil siklaz C agonisti	Linaclotide (290 ug, 4x1)
Karın ağrısı	Antispazmodikler	Disiklomin, otilonyum, mebeverin, nane yağı
	Trisiklik antidepresanlar	Despramin (25-100 mg), amitriptilin (10-50 mg)
	SSRI'lar	Paroksetin (10-40 mg), Sertralin (25-100 mg), Citalopram (10-40 mg)
	Diğer	Lubiprostone, Linaclotide, Alosetrol

ANTİDEPRESANLAR:

Zeminde psikiyatrik bir sorun varlığından bağımsız olarak bu ilaçlar visseral afferent hipersensitiviteyi azaltarak yararlı etki gösterirler. En fazla kullanılanlardan bir tanesi amitriptilin olup bu trisiklik ilaç var olan kabızlık yakınmalarını daha kötüye götürebilir. Yine de kabızlığın ön planda olmadığı olgularda tercih edilebilir (şekil 10). NNT yani bir hastayı iyi etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı dört olup bu oldukça iyi bir rakamdır. Bu ilaçları verirken hastalar iyi aydınlatılmalıdır. Çoğu hasta psikiyatrik sorunu olmadığını ifade ederek ilaçları kullanmamaktadır.

Tedavi özeti:

Tablo 4'de Roma sınıflamasına göre tedavi özeti sunulmuştur. Tedavide hasta hekim iletişimi çok büyük önem taşır. Detaylı bir öykü alınması hastanın uzun yıllardır sakladığı hastalık tedavisi için büyük önem taşıyan gizli faktörleri açığa çıkarabilir. Alarm bulguları yoksa gereksiz incelemelerden kaçınılmalıdır. Özellikle ardışık kolonoskopilerin bu hastalara hiçbir yararı yoktur. Diyet tedavisi özellikle şişkinlik-gerginlik veya diyare ön plandaki hastalarda düşünülmelidir. Detaylı bir diyet günlüğü hastanedeki için yol gösterici olur. İlaç tedavisi baskın yakınmaya göre düzenlenmeli ve ağrı durumunda kullanılacak antispazmodikler için üç ay sürdürülmelidir. Şişkinlik gerginliğin ön planda olduğu hastalarda ağrı da varsa anti spazmodikler kullanılabilir.Bu hastalarda mevcut meta analiz çalışması paralelinde pinaveryum önerilmektedir. Fakat bu olgularda intestinal mikrobiyotaya etkili tedaviler ve özellikle rifaksimin tercih edilmelidir. Yanıtsız hastalarda probiyotikler denenebilir. Konstipasyonun ön planda olduğu hastalarda ilk tercih polietilen glikol ve laktulozdur. Tüm olgularda antidepresan ilaçlar iyi bir seçenek olarak görülmektedir.

Prof. Dr. Serhat BOR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

KAYNAKLAR:

1) Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150:1262–1279

2) Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393–1407

3) Camilleri M, Bueno L, Andresen V, De Ponti F, Choi MG, Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1319–1331

4) Ford AC, Quigley EMM , Lacy BE et al. Effi cacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis . Am J Gastro 2014; 109 : 1547 – 61

5) Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(7): 712-721.

6) Chang L, Di Lorenzo C, Farrugia G, Hamilton FA, Mawe GM, Pasricha PJ, Wiley JW. Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research. Gastroenterology. 2018;154(3):723-735

7) Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014 28; 20(20): 6031-43

8) Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2016;55(3):897-906

9) Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. Am J Gastroenterol. 2017; 112(8): 1221-1231

10) Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow G, Weitsman S, Kim G, Amichai MM, Pokkunuri V, Rook E, Mathur R, Marsh Z. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. Dig Dis Sci. 2011; 56(7): 2067-72.

11) Ponziani FR, Scaldaferri F, Petito V, Paroni Sterbini F, Pecere S, Lopetuso LR, Palladini A, Gerardi V, Masucci L, Pompili M, Cammarota G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. Dig Dis. 2016; 34(3): 269-78.

12) Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1): 28-35

13) Iorio N, Malik Z, Schey R. Profile of rifaximin and its potential in the treatment of irritable bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2015, 8; 8: 159-67

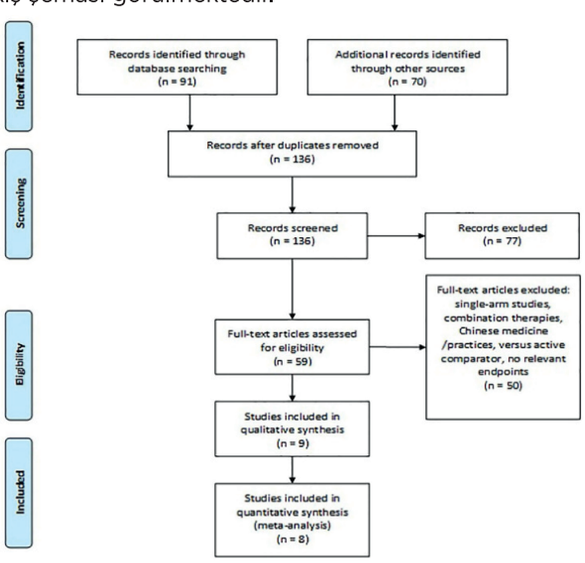
14) Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43 Suppl 1:37-49.

Gastroeintestinal sisteme (GİS) selektif bir kalsiyum kanal blokörü olan pinaverium bromür, GİS boyunca selektif ve güçlü bir spazmolitik etkiye sahiptir. Pinaveriumun İrritabl Barsak Sendromu (İBS) ile ilişkili karın ağrısını tedavideki etkisi iki farklı mekanizmaya dayanmaktadır. Birinci mekanizma; barsak düz kaslarında L tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının α-1 subünitesini kompetetif olarak bloke ederek anti spazmolitik etki göstermesidir. İkinci mekanizma ise; kolesistokinin, gastrin, P maddesi gibi sindirim sistemi hormonlarının ve diğer inflamatuvar mediatörlerin direkt barsak düz kasındaki kasılma etkilerini bloke etmesidir. Bu iki mekanizma ile İBS hastalarında karın ağrısı ve ilişkili semptomların önlenmesini sağlar (1,2).

2021 yılında tarafımızdan pinaverium bromürün plasebo kontrollü 8 randomize kontrollü çalışmasının dahil edildiği bir metaanaliz yayınlanmıştır. Bu metaanalize pinaverium dışında hiçbir tedavi modalitesini içeren çalışma dahil edilmemiştir. Metaanalizde birincil sonlanım noktası, genel İBS semptomlarının giderilmesi üzerindeki pinaverium bromürün etkisi kabul edilirken; ikincil sonlanım olarak ise karın ağrısında tedavi etkinliği, dışkı değişikliği ve şişkinlik semptomlarında düzelme ikincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiş.

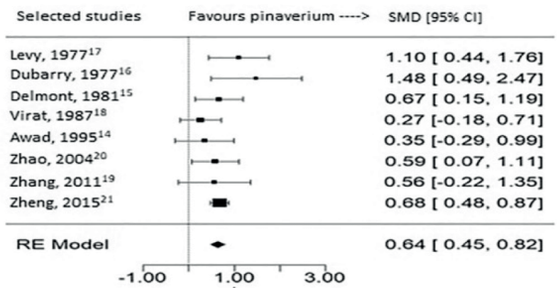
Çalışma Seçimi

Literatürde pinaverium hakkında toplam 136 çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmalar Prisma akış şemasına dahil edilerek sadece 8 analiz edilmiştir. Şekil 1 de Prisma akış şeması görülmektedir.



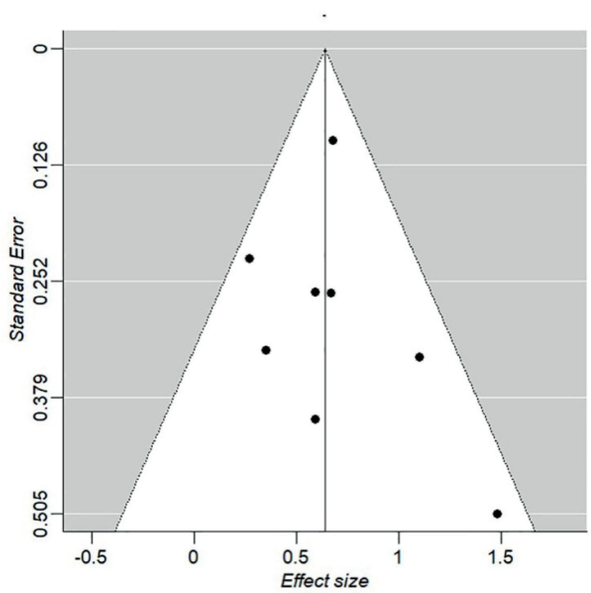
Genel İBS Semptom Rahatlama Değerlendirilmesi (Birincil Sonlanım)

Seçilen 8 çalışmanın random metaanalitik model ile değerlendirilmesi sonucunda; pinaverium bromür ile tedavinin, 0,64 SMD ile (%95 GA 0.45-0.82, p <0.0001) genel İBS semptomlarında rahatlama üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. (Şekil 2)



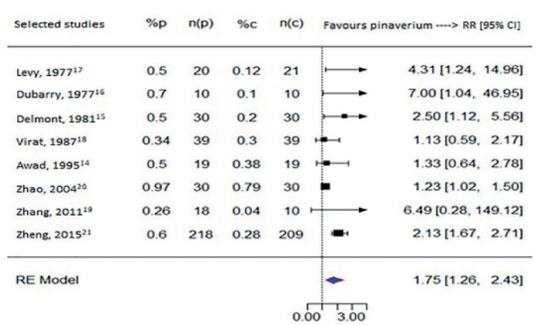
Şekil 2: Pinaverium tedavisinin plaseboya göre genel İBS semptomlarında rahatlamaya etkisi

Bu çalışmaların değerlendirildiği huni grafiği (funnel plot) incelemesinde ise herhangi bir asimetri ve yayın yanlılığı saptanmamıştır. (Şekil 3)



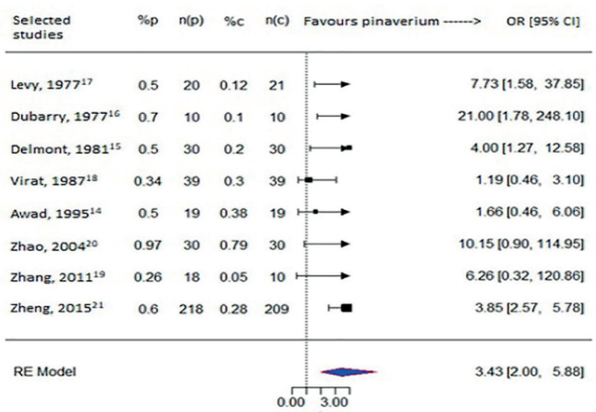
Şekil 3: 8 çalışmanın funnel plot analizi

Bu 8 çalışmanın pinaveriumun genel İBS semptomlarını rahatlatması üzerine etkisinin risk ratio (RR) incelemesinde; pinaveriumun faydalı etkisi pozitif RR 1,75 (1.26, 2.43, p < 0.0008) saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil



Şekil 4: Pinaverium bromürün genel İBS semptomlarını rahatlatma etkisi (RR olarak)

8 çalışmanın pinaveriumun genel İBS semptomlarını rahatlatması üzerine etkisinin odds ratio (OR) incelemesinde ise; pinaveriumun faydalı etkisinin OR: 3,43 [(2.00, 5.88), p < 0.0001] olduğu saptanmıştır (Şekil 5). Bu veri çok kabaca pinaveriumun plasebodan 3,43 kat daha güçlü olduğu şeklinde yorumlanabilir.

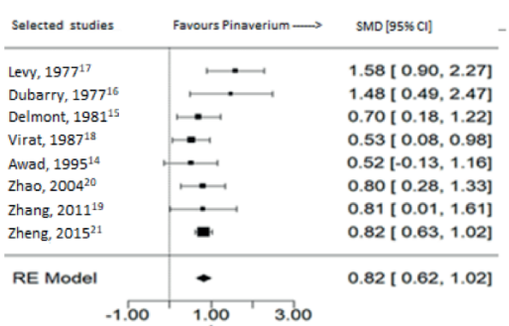


Şekil 5: Pinaverium bromürün genel İBS semptomlarını rahatlatma etkisi (OR olarak)

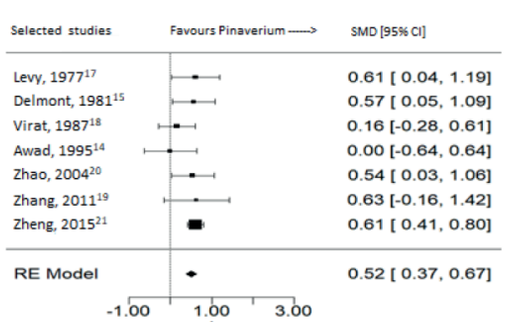
İkincil Sonlanım

Tüm çalışmalarda; pinaverium bromürün karın ağrısını gidermede faydalı etkileri olduğu saptanmıştır.

(SMD:0,82 %95 CI 0,62, 1,02, p < 0.0001 ve 1.98 (1.46, 2.69), p = 0.0001) (Şekil 6). Metaanalize dahil edilen 8 çalışmanın incelemesinde pinaverium; 4,67 OR [(3.33, 6.54), p < 0.0001] ile karın ağrısının giderilmesinde faydalı bulunmuştur (Şekil 7).

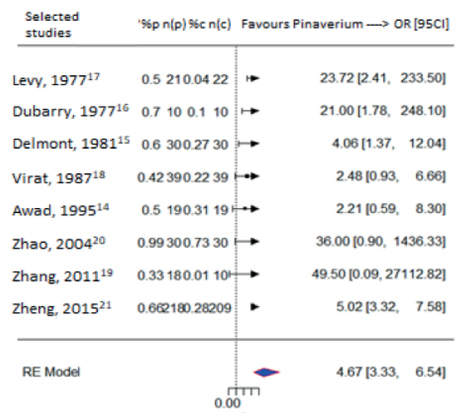


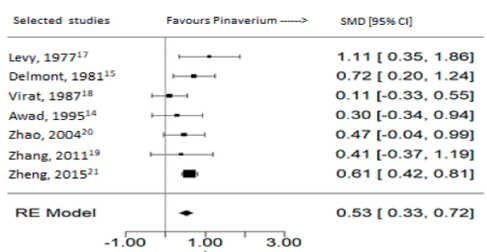
Şekil 6: Pinaveriumun Karın Ağrısı üzerine olumlu etkisi (SMD)



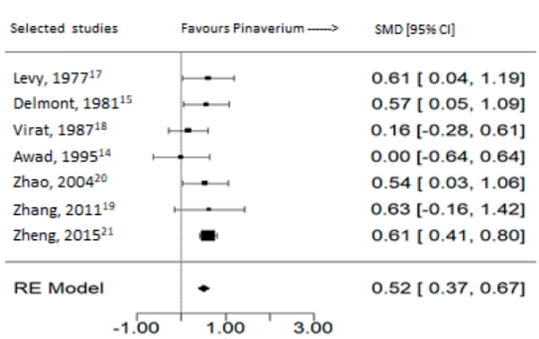
Şekil 7: Pinaveriumun Karın Ağrısı üzerine olumlu etkisi (OR)

Metaanalize dahil edilen sekiz çalışmadan yedisinde dışkılama değişikliği ve şişkinlik üzerinde pinaveriumun etkisi değerlendirilmiştir. Pinaverium tedavisi 0,53 pozitif SMD ([%95 GA 0.33, 0.72, p < 0.001 ve RR 1.57 (1.08, 2.28)) ile dışkılama sıklığı ve kıvam bozukluklarının yönetiminde faydalı etki göstermiştir (Şekil 8). Pinaverium ayrıca şişkinlik iyileşmesinde de 0,52 pozitif SMD [%95 GA 0.37, 0.67, p < 0.001 ve 1.52 (1.15, 2.00), p = 0.0033] ile faydalı bulunmuştur. (Şekil 9).





Şekil 8: Pinaveriumun dışkılama değişikliği üzerine olumlu etkisi



Şekil 9: Pinaveriumun şişkinlik üzerine olumlu etkisi

1.Bor S, Lehert P, Chalbaud A, Tack J. Efficacy of pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2021 Sep 15; 14: 17562848211033740. doi: 10.1177/17562848211033740. PMID: 34539813; PMCID: PMC8447090.

2. Christen: Pinaverium bromide: a calcium antagonist... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Nov 13]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Today+Ther+Trends&title=Pinaverium+bromide:+a+calcium+antagonist+with+selectivity+for+thegastrointestinal+tract&author=MO.+Christen&volume=13&publication_year=1995&pages=47-62&

Rifaksimin

COLİDUR

3x2
14 Gün
7 kutu

Mikrobiyota Dengede
İBS-Dengede[1]

İBS-D (Diyare Baskın İrritabl Bağırsak Sendromu)	
Pozoloji	3x2 (1200 mg)
Kullanım Süresi	14 Gün
ICD Kodu	K63.8 / K63.9
Açıklama	Reçete açıklama kısmına mutlaka *intestinal aşırı çoğalma sendromu* yazılacaktır. 3x2 pozoloji ile 7 kutu ödenir.

drogsan
Sağlığa Saygı

Referans : 1. Kısa ürün bilgisi