



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

KONSTİPASYON BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMU (İBS-K)  
SEMPTOMLARI İLE MENSTRUEL SİKLU VE HORMONLARI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ahmet GÜLTEPE

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



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

KONSTİPASYON BASKIN İRRİTABL BARSAK SENDROMU (İBS-K)  
SEMPTOMLARI İLE MENSTRUEL SİKLU VE HORMONLARI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ahmet GÜLTEPE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Murat KIYICI

BURSA-2013

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
İBS Fizyopatolojisi.....	4
Menstruel Siklus Hormonları ve İBS'deki Rolü.....	6
İBS Tedavisi.....	9
Gereç ve Yöntem.....	11
Bulgular.....	15
Tartışma ve Sonuç.....	19
Kaynaklar.....	23
Teşekkür .....	27
Özgeçmiş.....	28

## ÖZET

İrritabl barsak sendromu (İBS), fizyopatolojisi tam bilinmeyen, biyopsikososyal bir bozukluktur. Yaşam kalitesini bozan ve iş verimliliğini düşüren yaygın bir hastalıktır. Roma III tanı kriterlerine göre İBS, baskın dışkı şekline göre alt tiplere ayrılmaktadır. Konstipasyon dominant İBS (İBS-K), kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla bildirilmiştir. Bu çalışmada, menstruel siklus hormonlarının İBS-K semptomlarına etkisi araştırılmıştır.

Çalışmanın başında 40 hastanın Roma III modülünde İBS semptomları sorgulandı. Foliküler fazda (5-7.günler) 32 hastanın, geç luteal fazda (23-25.günler) 27 hastanın serumunda progesteron, estradiol düzeyi radyoimmunoassey yöntemiyle ölçüldü. Premenstruel, menstruel ve postmenstruel dönemde sorgulanan İBS-K semptomları (karın ağrısı ve şişkinlik skorları, haftalık dışkılama sayısı ve ıkınma oranları) ile estradiol, progesteron düzeyleri arasındaki ilişki analiz edildi.

Premenstruel karın ağrısı, karın şişkinliği ve dışkı şekli skorları, menstruel ve postmenstruel skordan daha yüksek iken, dışkılama sayısının daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Geç luteal fazdaki estradiol ve progesteron ani azalmasıyla korele bir şekilde, premenstruel dönemde dışkı sertleşmekte ve dışkılama sayısı azalmaktadır. Geç luteal fazdaki estradiol ve progesteron ani azalmasıyla korele bir şekilde, premenstruel-postmenstruel dönem arasındaki ıkınma oranı farkı artmaktadır ( $p<0.01$ ).

Geç luteal fazda progesteron ve estradiol ani çekilmesiyle, premens dönem dışkı sertleşmekte ve dışkılama sayısı azalmaktadır. Bu bulgular, progesteronun serotonin yolaklarını (progesteron reseptör 4 üzerinden) etkileyerek İBS-K semptomlarını arttırdığı gözlemini desteklemektedir. Menstruel siklus hormonları, motilite değişiklikleriyle birlikte visseral algılamayı da etkileyerek İBS fizyopatolojisinde rol oynamaktadır. İBS-K semptomlarının arttığı menstruel siklusda, geç luteal ve midluteal fazdaki estradiol ve progesteron düzeyi ölçülebilirse bu ilişki daha iyi gösterilebilir.

**Anahtar kelimeler:** İrritabl barsak sendromu, konstipasyon, menstruel siklus hormonları

## SUMMARY

### **Relationship Between Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome ( IBS-C) and Menstrual Cycle Hormones**

Pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS) is not known exactly, but is generally accepted as a biopsychosocial disorder. It is a common disease that affects quality of life and working performance. Rome III criteria for IBS, are divided into subtypes based on the predominant form of feces. Constipation predominant IBS-C twice more common in women than men. In this study, effects of changes in menstrual cycle hormones on IBS-C symptoms were investigated.

At the beginning of the study; symptoms of 40 patients were interrogated by Rome III criteria. Serum progesterone and estradiol levels were measured 32 patients in follicular phase (5-7 days) and 27 patients in late luteal phase (23-25 days), by radioimmunoassay. Relationship between estradiol and progesterone levels and IBS-C symptoms (abdominal pain, bloating, straining rates and number of bowel movements per week ) were analysed in premenstrual, menstrual and post menstrual periods.

Abdominal pain, abdominal distension and stool form scores were higher in the premenstrual period than menstrual and postmenstrual periods. Number of defecation was observed lower in premenstrual period ( $p < 0.001$ ). Abrupt decrease of the progesterone and estradiol levels in the late luteal phase is correlated with the stiffening of the stool and the decrease in the number of defecation. Decrease of estradiol and progesterone in the late luteal phase was correlated with increase of the difference between premenstrual and postmenstrual straining rates ( $p < 0.01$ ).

Hardening of the stool and decrease in the number of defecation in the late luteal phase were associated with decrease in estradiol and progesterone levels. This observation may support to hypothesis that IBS-C symptoms were exacerbated by progesterone, which has an influence on serotonin pathways (via progesterone receptor 4). The effect of menstrual cycle hormones on visceral perception and gut motility may play a role in IBS-C physiopathology.

If estradiol and progesterone could be measured in mid and late luteal phase, the relation between IBS-C symptoms and menstrual cycle changes can be revealed better.

**Key words:** Irritable bowel syndrome, constipation, menstrual cycle hormones.

## GİRİŞ

İrritabl Barsak Sendromu (İBS); klinik anlamda organik bir patoloji olmaksızın, barsak alışkanlıklarında değişiklik (konstipasyon yada diyare), karın ağrısı, dispeptik yakınmalar (gaz, şişkinlik) gibi gastrointestinal semptomlar ile karakterize etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir hastalık olup, en yeni semptom kriterleri Roma III kriterleridir (1,2).

İBS'nin tanısını koyduracak yapısal ya da biyokimyasal belirteçler günümüzde halen mevcut olmadığından tanı; semptomların iyi değerlendirilmesine ve benzer durumlara yol açan organik diğer hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. Hastalığın tanısında belirli tanı kriterlerinin kullanılması, diğer hastalıkları ekarte etmek için aşırı tanısal test yapılma gereksinimini de azaltmaktadır. Son yıllarda klinik uygulamada kullanımı yaygınlaşan Roma II-III tanı kriterleri de, esas olarak İBS tanı ve tedavi çalışmalarına hasta sağlamak için ortak kriterler oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir. Roma II kriterleri %49 tanı koydurucudur (3,4). Bu nedenle yeni bir arayış içine girilmiş ve Roma II kriterleri gözden geçirilmiş, 2006'da Roma III tanı kriterleri bildirilmiştir (Tablo 1) (5). Buna göre; İBS tanısının tamamlanabilmesi için son üç ayda, her ayın en az 3 günü karın ağrısı/abdominal rahatsızlığın olması ve semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması gerekmektedir.

### **Tablo-1:** İBS için Roma III kriterleri.

Hastanın son üç ayda her ayın en az 3 günü karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi yaşıyor olması yanında, aşağıdakilerden en az 2 veya daha fazlasına sahip olması

- Abdominal rahatsızlığın dışkıyla geçmesi
- Abdominal rahatsızlığın başlamasının dışkıyla sıklığında değişikliklere rastlanması,
- Abdominal rahatsızlığın dışkı şeklinde veya görünümünde değişikliklere rastlanması,

Kriterlerde yer almasa da ağrının sıklıkla yemekle stimüle olması, muhtemelen yemek sonrası gastrokolonik reflekse cevap olarak kolonik kontraksiyonların başlamasıyla ilişkilidir (6). Dışkı şekli ve kıvamının kolon geçiş süresi ile ilişkili olduğu, geçiş hızlı olduğunda dışkının şekilsiz yumuşak ve cıvık, geçiş yavaş olduğunda dışkının sert, katı olduğu, kolon geçiş süresi normal olduğunda ise dışkının normal renk, görünüm ve kıvamda olduğu bilinmektedir. Yıllarca İBS'nin izah edilemeyen sindirim sistemi ile ilgili semptomları spastik kolit, hırçın kolon ve iritabl kolon şeklinde tanımlanmıştır.

İBS, baskın barsak alışkanlıklarına göre diyare baskın, konstipasyon baskın ya da alterne (değişken) temelli olarak sınıflandırılmaktadır (7). Roma III kriterlerinde dışkılama sıklığından çok, dışkı şekli vurgulanmış ve baskın dışkı şekline göre alt tipler oluşturulmuştur (Tablo-2). Baskın semptomları nedeni ile İBS tanısı konulmuş hastalarda aynı anda fonksiyonel dispepsi bulunması sıklığı, %29-70 arasındadır.

**Tablo-2** : Roma III Kriterlerine göre İBS alt tipleri.

- Konstipasyonla seyreden İBS (İBS-K); dışkılamaların  $\geq$  % 25'inde dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların  $\leq$  % 25'inde dışkı sulu veya gevşek.
- Diyare ile seyreden İBS (İBS-D); dışkılamaların  $\geq$  % 25'inde dışkı gevşek, yumuşak veya sulu, dışkılamaların  $\leq$  % 25'inde dışkı sert veya topak şekilde.
- Alterne tip İBS (İBS-A); dışkılamaların  $\geq$  % 25'inde dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların  $\geq$  % 25'inde dışkı lapa gibi veya sulu.
- Sınıflandırılmayan İBS; Diğer İBS alt tiplerini karşılamayan dışkı şekli ve katılığı mevcut.

Bir çalışmada 130 İBS'li hasta bir yıl süreyle değerlendirildiğinde; hastaların yarısında İBS devam etmesine rağmen, kalan grupta fonksiyonel dispepsi, gastroözofageal reflü, sınıflandırılmayan fonksiyonel semptomlar gelişebildiği ya da bir kısmının tamamen semptomsuz kalabildiği gözlenmiştir



(8). Psikosomatik bazı hastalıkların İBS ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. İBS'li hastalar genellikle halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı, sık idrara çıkma ve uyku bozukluklarından şikayet etmektedirler (9). Fibromiyaljinin genel toplum prevalansı %2 iken, İBS'lilerde bu oran %32.5 dir. Fibromiyalji ile İBS'nin birlikte görülme sıklığı %48 olarak bildirilmiştir (10).

Birçok hastalığın aksine, yüksek sosyo-ekonomik sınıfın ve uygar yaşam şartlarına sahip kişilerin hastalığı olan İBS; yaşamı tehdit etmemekle birlikte, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir (11). Hastalığa yüksek oranda rastlanması tanı, tedavi ve iş gücü kaybı sonucu önemli miktarda ekonomik kayıba neden olmaktadır. İBS'deki emosyonel stres, hayat kalitesinde bozulma ve yüksek sağlık harcamalarına neden olur (12). Bu duruma, gereksiz testler, uygun olmayan tedaviler ve gereksiz cerrahi girişimler neden olmaktadır (13).

İBS, gençlerin hastalığı gibi görülmekle beraber, her yaşta karşılaşılabılır. Prevalansı 3. ve 4. dekadlarda pik yapmaktadır. En düşük prevalans oranı %2.3 ile Singapur da, en yüksek prevalans oranı ise % 30 ile Nijerya'dan bildirilmiştir. Asya ülkelerinde, popülasyonun %1 ila %10'unda İBS ile uyumlu semptomlar mevcuttur (14). Batı toplumlarında, genel popülasyonda prevalans %3 ile %20 arasında değişmektedir (15). İBS'nin insidansı yılda yaklaşık %1 olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans çalışmaları tanı kriterlerinin değişmesine bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Türkiye'de Roma II kriterlerine göre yapılan popülasyon çalışmalarında, İBS sıklığı %6.3 -10.2 arasında saptanmıştır (16,17).

İBS'nin yüksek prevalansına rağmen bu durumun etyolojisi halen net açıklanabilmiş değildir. İBS'nin uzun zamandır tanımlanmış olan karakteristiklerinden biri de cinsler arasındaki farktır. Kadın hastalar erkek hastalara göre sayıca fazla (2:1) görünmektedirler (14) . İBS'deki cinsiyet farklılıkları İBS-K grubundaki hastalar arasında daha fazla öne çıkmaktadır (18,19). İBS-K kategorisinde kadınların daha baskın olması aslında İBS'deki tüm kadın cinsiyet fazlalığından sorumlu olabilir. Genel olarak, kadınlar daha sık olarak persistan, epizodik ya da kronik visseral ve kas iskelet ağrılarından

şikayetçidirler. Kadınlar erkeklere göre daha fazla tekrarlayan ağrılar bildirmektedirler (20,21).

Tanı için ilk değerlendirmede; öykü ve fizik muayenede alarm semptomlarının araştırılması önemlidir (Tablo-3). Ekartasyon için laboratuvar (TSH, elektrolitler, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, dışkıda parazit, gizli kan, lökosit bakılması) gerekebilir. Ayırıcı tanıda kolorektal kanser, İnflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit, crohn hastalığı, mikroskopik kolit), gaz yapan besinler, ilaçlar, bakteriyel enfeksiyonlar, malabsorbsiyon (gluten enteropatisi, pankreatik nedenler, post-gastrektomi) ve psikolojik rahatsızlıklar (anksiyete/panik bozukluğu, somatizasyon, depresyon vs.) düşünülmelidir.

**Tablo-3:** İleri tetkik gerektiren alarm semptomları.

Anamnez; Kilo kaybı, rektal kanama, ileri yaşta başlangıç (>50 yaş), ailede kanser öyküsü gece uyandıran semptomlar sorgulanmalı.

Fizik muayene; İBS'nin tipik fizik muayene bulgusu yoktur, fakat bazı hastalarda abdominal hassasiyet olabilir.

Ateş, abdominal kitle, hepatomegali, artrit, dermatit, malabsorpsiyon bulguları, tiroid disfonksiyonu bulgularıyla ekartasyona gidilebilir.

Başlangıç laboratuvar; anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, dışkıda gizli kan, serum elektrolit düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerindeki bozukluklar ekartasyon amaçlı bakılabilir.

Roma III kriterleri olan ve organik hastalık bulguları olmayan hastalar için ileri teste gerek yoktur. İBS'de tanısal işlemlerin rolü organik lezyonları olan hastaların belirlenmesi ile sınırlıdır. Başlangıç tanısal yaklaşım yol gösterici değilse, semptomatik tedavi başlanıp 3 ay sonra tekrar değerlendirilebilir (22).

**İBS Patofizyolojisi:** Motor ve duysal disfonksiyon, nöroimmün mekanizmalar, psikolojik faktörler, intraluminal ortam gibi multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (23). Camilleri İBS'yi biyopsikososyal bir bozukluk

olarak tanımlamıştır (4) (Tablo-4). İBS'nin başlangıcında ya da tekrarlamasında günlük streslerden kaynaklanan endişeler vb. gibi psiko-sosyal faktörler etkilidir. İBS'li hastalarda depresyon, anksiyete ve panik ataklar daha sık izlenmektedir. Hastaların çoğunda psikolojik faktörler, gastrointestinal yakınmalar başlamadan önce veya eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır (24,25).

**Tablo-4:** İBS patofizyolojisi.

Biyopsikososyal bozukluklar  
-Motilite değişikliği ve visseral algıda artış  
-İBS lilerin %50'sinde, prezentasyon sırasında psikolojik semptomlar mevcut.  
-İBS gelişiminde fiziksel ve seksüel suistimalin rolü tartışmalı.

İBS'e katkısı olan mekanizmalar  
-Anormal motilite, artmış visseral algı (periferal veya santral)  
-Psikolojik stres  
-İnce barsak veya kalın barsağı irrite eden faktörler: Laktoz vb şekerler, safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri, besin allerjenleri  
-Barsak fonksiyonlarının post-infeksiyöz nöroimmün modülasyonu  
-Biyoaktif medyatörlerin salınımı; serotonin, triptaz

Barsaktaki motilite değişikliklerinin İBS semptomlarını tamamen açıklayamaması nedeniyle, patogeneizde visseral algılamanın rolü de araştırılmıştır. İBS'li hastalarda rektumun balonla distansiyonunun normal kişilerden daha fazla ağrı oluşturduğu saptanmıştır (26). Visseral duyarlılık, gerilmeye karşı barsakta bulunan reseptörlerin duyarlılığının artması ve merkezi sinir sisteminin bu duyuşsal uyarıları işlemeşyle ilişkilidir. Fonksiyonel manyetik rezonans çalışmaları, İBS'lilerde ağırlı rektal uyarıya karşı kortikal ağrı merkezi olan anterior gyrus cingulatus'ta aktivasyon artışını olduğunu göstermiştir (27,28). Otonom fonksiyonların ölçümü; İBS-K'liler de kolinerjik, İBS-D'lilerde adrenerjik anormallikler olduğunu ortaya çıkarmıştır (29). Normal kolon kasılmalarındaki ağrı ve şişkinlik hissedilebilir (30).

İBS vakalarında mukozal inflamasyonun da patogeneizde rol oynadığı düşünölmektedir. Akut bakteriyel gastroenterit atağından sonra hastaların bir

kısımında barsak semptomlarının devam ettiği ve bunların da bir kısmında İBS geliştiği bildirilmiş olup, bu durum Post-infeksiyöz İBS olarak da isimlendirilmiştir (31,32).

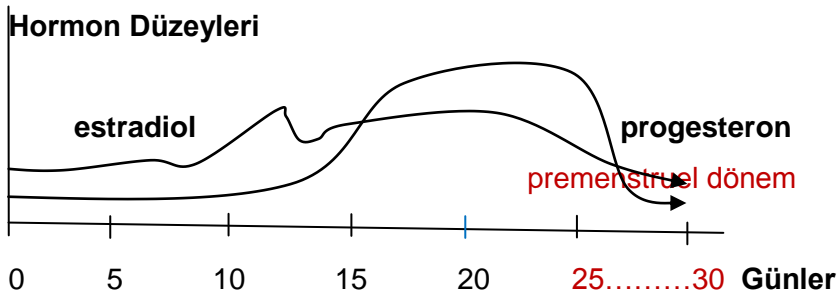
Bazı yemeklerden sonra şikayetlerin artması, kolondaki motor aktivitenin fizyolojik olarak artışı veya İBS'li hastaların aşırı duyarlılıkları ile de açıklanabilir (33). Genellikle süt, yumurta ve buğdayı kapsayan farklı besinlerin diyetten çıkarılması ile şikayetlerde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (34). Lifli besinlerin tüketimi, kabızlığı düzeltse de, tahıllara ait lifin artışı şikayetlerin kötüleşmesi ile sonuçlanabilir (35). Yeni çalışmalarda besinlere karşı IgG veya IgE tipi antikorları araştırmaktadır. Hastalarda en çok maya, süt, yumurta, buğday, bezelye, badem ve arpaya karşı antikor bulunmuştur (36).

Pata ve arkadaşlarının 54 İBS'li ve 107 sağlıklı bireyde yapmış olduğu çalışmada; 5-hidroksitriptamin (5-HT) 2A reseptör genindeki polimorfizm hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Kore'de yapılan 190 İBS'li, 437 sağlıklı bireyi içeren diğer bir çalışmada ise sözkonusu gen polimorfizminin özellikle diyare baskın İBS'li olgularda mevcut olduğu gösterilmiştir (38).

**Menstruel Siklus Hormonları ve İBS'deki Rolü:** Normal menstruel siklus  $28 \pm 7$  gün olup, seks hormonlarının dalgalanması ile oluşur. Menstruasyon 1- 5. günler arası, Folikuler faz 5 – 13. günler arası, Ovulasyon 14. günde olur. Luteal faz 15-28. günler arasındadır (39). Menstruel siklus başında estradiol miktarı yaklaşık 50 pg/ml'dir. Siklusun 10-12. gününde pik yaparak 300-4000 pg/ml ye ulaşır. Normal siklusun 25-26. günlerinde 50 pg/ml'e düşer. Menstruel siklusun ilk yarısında progesteron salgılanmaz (<0.5 ng/ml). Ovulasyondan sonra meydana gelen korpus luteum progesteron salgılamaya başlar. Luteal faz boyunca progesteron miktarı 5-15 ng/ml arasında değişir (40) (Şekil-1).

Progesteron, anksiyojenik (anksiyete oluşturucu) olmakla beraber metabolitleri (allopregnanolone ve pregnenolone) anksiyolitik (anksiyete giderici) ve GABA-A aracılığıyla da uyku verici etkilere sahiptirler.

Progesteron beyindeki median raphe nucleustaki hücrelerde serotoninle beraber bulunur ve progesteron serotoninin geri alımını artırır, serotonin döngüsünde artışa neden olur. Progesteronun, ayrıca anti-östrojen etkisi vardır. Progesteron, östrojen reseptörlerinde down regülasyon yapar, mono amino oksidaz aktivitesini artırır, bu durumda disforik-olumsuz bir duygu durumu tetiklemiş olur. Oral kontraseptiflerdeki progesteronun östrojene oranı, kişide depresyon öyküsü olup olmamasına göre değişmekle beraber olumsuz duygudurum değişikliğiyle ilişkilidir (41).



Şekil-1. Premenstruel dönem ve hormon düzeyleriyle ilişkisi.

PMS (Premenstruel sendrom) adet öncesi dönemde (Şekil-1) ruhsal, davranışsal (halsizlik, duygudurum dalgalanmaları) ve fiziksel (memelerde hassaslaşma, vücutta ödem, bulantı-kusma, konstipasyon, diyare, iştah artışı, akne görülmesi gibi) belirtiler meydana getirir. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda premenstruel belirtilerin sık görülmekle beraber PMS'nin daha şiddetli formu olan premenstruel disforik bozukluk (PMDB) ise, %2-10 oranında görülmektedir (42). PMDB olan kadınlara fizyolojik düzeylerde estradiol ve progesteron verildiğinde deprese duygudurum tepkisi ortaya çıkarken kontrol grubunda böyle bir etki gözlenmemiştir (43). PMDB olan kadınlarda postovulatar progesterona karşı bir hassasiyet olduğu ve bu hassasiyetin de muhtemelen anormal nörotransmitter (serotonerjik) işlevine bağlı olduğu düşünülmektedir (40).

Bir çalışmada İBS'li kadınların rektal duyarlılıkları, menstürel siklusun folliküler (8-10. gün), luteal (18-24. gün), premenstrual (24-28. gün) ve menstrual (1-4 gün) dönemlerinde değerlendirildiğinde; İBS semptomlarının (karın ağrısı ve şişkinlik) menstruasyon (1-4 gün) dönemlerinde diğer

dönemlere göre anlamlı olarak arttığı ve aynı dönemde rektal duyarlılığın da belirginleştiği gösterilmiştir. Aynı etki sağlıklı kontrollerde gözlenmemiştir (44,45).

İBS ve cinsiyet ilişkisi hakkında çok sayıda kapsamlı çalışmalar vardır. Seks hormonlarındaki farklılıklar gibi bağımsız birçok faktör, potansiyel olarak cinsiyet dağılımındaki farkı açıklayabilir (46). Hyams ve arkadaşları konstipasyon semptomlarını değerlendirdiklerinde; kadınların anlamlı olarak daha sık şişkinlik ve abdominal gerginlik şikayeti olduğunu bulmuşlardır (47). İBS'li birçok kadın hasta kronik pelvik ağrı nedeniyle jinekologlara başvurmaktadır (48). Her iki hastalığın semptomlarının üst üste binmesine ek olarak, hastaların psikososyal özellikleri de birbirine benzemektedir (49). İBS'li kadınlarda dispareni gibi seksüel disfonksiyonlar da siktir (12). İBS'li olan birçok kadın, menstrüel siklusun geç luteal fazı ve menstüreyasyon fazında abdominal ağrı, şişkinlik ve intestinal gaz gibi gastrointestinal semptomlarda bir artış yaşamaktadırlar. Buna ek olarak, menstrüel siklus fazı İBS'li kadınlarda visseral hassasiyeti etkileyebilir (50). Tayvan'da İBS'li genç kadınlar arasında menstruasyon sırasında gastrointestinal semptomların alevlendiği gösterilmiştir. Karın ağrısı belirgin artmakla beraber karın şişkinliğinde de artış saptanmıştır. Bu belirtiler anlamlı olarak postmenstruelden gelen mense kadar (özellikle premenstruel dönem boyunca) artmaktadır (51). Gebe kadınlarda artan progesteronun barsak duvarındaki düz kaslarda gevşemeye yol açtığı gösterilmiştir. Bu etki en çok ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadır (52,53). Yapılan hayvan çalışmalarında da, benzer şekilde, progesteronun kalın barsaktaki düz kaslarda inhibitör etkide bulunduğu gösterilmiştir (54,55).

Farelerde ve non human primatlarda yapılan hayvan çalışmasındaki bulgular estradiol ve progesteronun genomik mekanizmalarla serotonerjik sistemi modüle ettiğini göstermiştir. 5HT1A, 5HT2A gibi serotonin reseptörleri ekspresyonunun steroid hormonlarla modüle edildiği bildirilmiştir. Bu durum, psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir (56). Progesteronun plazma seviyesiyle presinaptik serotonin otoresseptörlerinin potansiyel dorsal raphe nukleusuna bağlanması arasında, negatif korelasyon

mevcuttur. Dahası progesteron plazma seviyesiyle postsinaptik serotonin otoresptörlerinin potansiyel amigdala bağlanması arasında da, negatif korelasyon mevcuttur (56).

P4R (progesteron 4 reseptörleri) kolon epitel hücrelerinde bulunurlar ve STC'li (Slow Transit Constipation= yavaşlamış kolon transit zamanı) kadınlarda aşırı eksprese edilmektedir. STC'li bayanlarda kolon düz kasında P4R aşırı ekspresyonu düz kasların kontraktilesini bozar. Bu hücrelerde serotonin-selektif reuptake transporterleri (SERT) azalmış ve 5-HT düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada 5-HT sinyal anormallikleri P4R aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (57).

**İBS Tedavisi:** Fonksiyonel gastrointestinal sendromlardan olan İBS, sıklıkla iyileşme ve alevlenmelerle seyreden, çoğu kez diğer fonksiyonel somatik sendromlar ile iç içe olan idiopatik bir hastalıktır (2). Fonksiyonel gastrointestinal yakınmalarda yaklaşımda, diğer tüm somatoform hastalıklarda olduğu gibi, sağlıklı bir hasta ve hekim ilişkisi esastır (2). Toplumda psikosomatik bir hastalık olarak ele alındığından, hastaların hastalıkları nedeniyle kendilerini suçlamalarına yol açabilir veya semptomların kanser gibi ciddi bir hastalığın göstergesi olmasından korkabilirler. Hastaya İBS'nin nedenleri ve tetikleyicileri, semptomatoloji, hastalık süreci hakkında bilgi verilmelidir. Bir çalışma, stres yönetimi programına katılan hastaların üçte ikisinde semptomlarının iyileştiğini ve daha hafif ataklar geçirdiklerini bildirmiştir (2). İBS semptomlarında etkisi bilinen diyet değişiklikleri (sık sık, az az yemek, süt ürünleri alımının azaltılması, besinlerle yeterli lif almak, fasulye ve mercimek gibi iyi sindirilmeyen, fermente olan karbonhidratlı baklagillerden kaçınmak) de semptomları hafifletebilir (58).

İBS'li hastaların medikal tedavileri her hastanın baskın semptomlarına göre düzenlenmelidir. İBS'de karın ağrısını azaltmada, antispazmodik antikolinergik ajanlar başlangıç tedavi seçeneğidir. Diyete lif ilavesine rağmen kabızlığı olan hastalar, magnezyum sülfat veya laktüloz şekeri gibi ozmotik laksatifler ile rahatlayabilir. Prokinetik bir ilaç olan tegaserod, İBS-K'li

hastalarda barsak fonksiyonunu düzeltir, karın ağrısını geriletir ve şişkinliği azaltır. Tegaserod (İBS-K'lı hastalarda karın ağrısını giderdiği ve barsak fonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuş olan 5-HT4 reseptörü parsiyel agonisti) ile gastrointestinal peptidlerin salınımı ve opiat reseptörleri üzerindeki agonist etkisinden yararlanan trimebutinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; konstipasyon sikayeti üzerine her iki ilaç da benzer etki göstermekle beraber tegaserod, özellikle uzun dönemde karın ağrısı ve sert dışkı semptomları üzerine trimebutine göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur. Ancak tegaserod, kardiyovasküler aritmojenik ve iskemik olaylara neden olduğundan 2007'de kullanımdan çekilmiştir (59,60). 5-HT3 reseptör antagonisti olan alosetron, refrakter İBS-D için etkili bir tedavidir. (61).

Bu çalışmada, kadın hastalarda sık görülen İBS-K fizyopatolojisinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bunun için menstrual siklus ve hormonlarındaki değişimin, İBS-K semptomları üzerine etkisi araştırılmıştır.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 09.10.2012 tarih ve 2012/22-8 nolu etik kurulu onayını takiben çalışmaya başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastalarda Roma III İBS-K kriterleri arandı. Buna göre; başlangıcı en az 6 ay öncesine dayanan ve son üç ayın her bir ayında en az 3 gün süren rekürren abdominal ağrı ya da hissi olan hastalar tespit edildi. Hastaların ekartasyon amaçlı temel biyokimyasal tetkikleri yapıldıktan sonra Rome III kriterleri temelinde İBS-K tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri (Tablo-5) dikkate alındığında, 18-48 yaşlarındaki (reproduktif dönemde) 40 gönüllü kadın hastanın kriterlere uygun olduğu belirlendi.

**Tablo-5:** Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.

1. 18 yaşından küçük veya menapoza girmiş olanlar,
2. Ciddi kronik hastalığı olanlar,
3. Diyaresi olan hastalar,
4. Hamile veya oral kontraseptif kullanan kadınlar,
5. Adet düzensizliği olan hastalar (oligoamenore olanların hepsi ve polimenoresi olanlardan luteal fazda progesteron düzeyi <1 olanlar)
6. Ateş, gastrointestinal kanama, kilo kaybı, anemi, abdominal kitle veya fonksiyonel barsak bozukluğu ile açıklanmayan diğer alarm semptomlarının bulunması durumunda organik hastalıklar düşünülüp çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarda Longstreth 2006'dan Modifiye Roma III Kriterleri Modülüne göre İBS semptomları sorgulandı ( Tablo-6) (62).

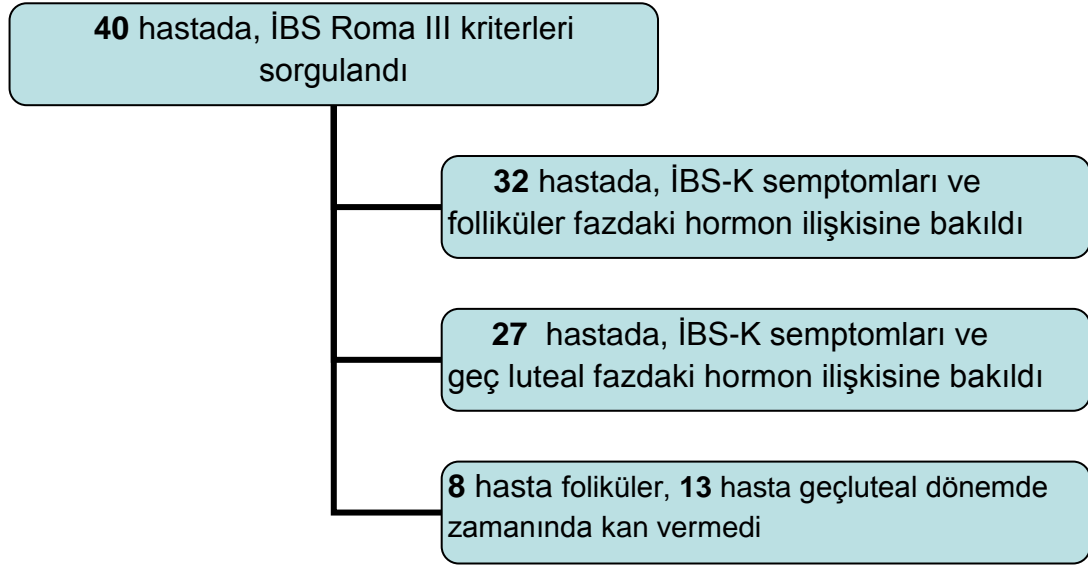
**Tablo-6:** Roma III kriterlerine göre İBS semptomları (Longstreth 2006) (62).

<b>L1- Son 3 ay içinde, ne sıklıkla karnınızın herhangi bir yerinde ağrı ya da rahatsızlık oldu ?</b>	0: ayda 1 gün, 1: ayda 2-3 gün, 3: haftada 1gün 4: haftada 1 günden fazla, 5: her gün
<b>L2- Burahatsızlık veya karın ağrısı başka zamanlarda değil de yalnızca adet kanaması sırasında mı oluyor?</b>	0: Hayır 1: Evet
<b>L3- Bu rahatsızlık veya ağrıyı 6 ay veya daha uzun yaşadınız mı?</b>	0: Hayır,1: Evet
<b>L4- Bağırsak hareketi değişikliğinde bu rahatsızlık veya karın ağrısı ne sıklıkta durdu ya da azaldı?</b>	0: çok nadiren geçiyor, 1: bazen 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima geçiyor
<b>L5- Bu rahatsızlık veya ağrı başladığında, daha sık bağırsak hareketlerinde değişiklik oluyor mu?</b>	0: olmadı 1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima oluyor
<b>L6- Bu rahatsızlık veya ağrı başladığında, bağırsak hareketlerinde azalma var mı?</b>	0: değişiklik olmadı 1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima oluyor
<b>L7- Bu rahatsızlık veya ağrı başladığında dışkı (bağırsak hareketleri) gevşek (yumuşak) mi?</b>	0: yumuşamadı, 1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima gevşek oluyor
<b>L8- Bu rahatsızlık veya ağrı başladığında, ne sıklıkla sert dışkı vardı?</b>	0: sert olmadı 1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima sert
<b>L9- Son 3 ay içinde, ne sıklıkta sert/ topaklı dışkı vardı?</b>	0: nadiren ,1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima
<b>L10- Son 3 ay içinde ne sıklıkla, gevşek lapa veya sulu dışkı vardı?</b>	0: çok nadiren 1: bazen, 2: sıklıkla, 3: çoğu zaman, 4: daima

Foliküler fazda kan veren 32 hastada progesteron ve estradiol düzeyi ölçüldü (1 hasta sadece foliküler fazda kan vermediğinden, 1 hasta hiç kan vermediğinden, 6 hasta adet düzensizliğiyle birlikte zamanında kan vermediğinden çalışma dışı bırakıldı). Geç luteal fazda kan veren 27 hastada

progesteron ve estradiol düzeyi ölçülüp, çalışmaya alındı (1'i hiç kan vermedi, 5'i sadece geç luteal fazda kan vermediğinden, 7'si adet düzensizliği nedeniyle zamanında kan vermediğinden çalışma dışı bırakıldı) (Tablo-7).

**Tablo-7:** Çalışmaya alınan hasta sayısı



Premenstrual (24-30. günler), menstrual (1-6. günler), postmenstrual (7-12. günler) dönemlerdeki İBS semptomları sorgulandı. Karın ağrısı veya rahatsızlığın şiddetini belirlemek için sayısal ölçek kullanıldı (0-10 sayıları arasında bir doğru çizildi). Hastanın karın ağrısı yoksa 0, çok şiddetliyse 10 olacak şekilde puanlama için ağrının şiddetine göre, doğru üzerindeki bir noktayı işaretlemesi söylendi (63). Gaz/şişkinlik skorunun belirlenmesi için sözel kategorik ölçek kullanıldı (0: yok, 1: çok hafif, 2: hafif, 3: orta, 4: belirgin, 5: şiddetli, 6: çok şiddetli) (64). Dışkılama şekli sorgulanırken (0:sulu, 1: püre kıvamı, 2: yoğun ve şekilsiz, 3: kıvamlı ama sert değil, 4: sert, 5: çok sert ) esas alındı. İkinma oranı için; premenstruel, menstrual, postmenstruel dönemlerde haftalık dışkılamaların kaçında ıkinma- zorlanma olduğu sorgulandı.

Hastalardan foliküler (5-7.günler) ve geç luteal dönemde (24-25.günler) estradiol ve progesteron düzeyi radyoimmunoassey tekniğiyle

ölçüm yapıldı. Foliküler ve geç luteal dönem arasındaki progesteron ve estradiol oranı ile birlikte premenstruel, mens ve postmenstruel dönem karın ağrısı, gaz/şişkinlik skoru ve haftalık dışkılama sayısı arasındaki ilişki Wilcoxon işaret testi ve Speerman korelasyon katsayısı kullanılarak istatistiksel analiz edildi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha = 0.05$  olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 20 paket programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması: 37±8 yıl, vücut kitle indeksi (VKİ): 25.9±3.8 olarak belirlendi. Çalışmamıza gönüllü olarak katılan İBS-K tanılı 41 kadın hasta da Roma III Kriterlerine göre sorgulanan İBS semptomları görülme sıklığı Tablo 8' de verilmiştir. Hastaların, %10'unda ayda 3 gün, %10'unda haftada 1 gün, %60'ında haftada 1 günden fazla, %17.5'inde son üç ayda hergün karın ağrısı/rahatsızlık bildirdi. Karın ağrısı/rahatsızlık başladığında hastaların, %20'sinde bazen, %12.5'inde sıklıkla, %40'ında çoğu zaman, %25'inde daima sert dışkılama var.

**Tablo 8:** Roma III Kriterleri Modülünde İBS Semptomları Görülme Sıklığı.

Semptomlar (%)		0 nadiren	1 bazen	2 sıklıkla	3 çoğu zaman	4 daima
L1 Son 3 ayda karın ağrısı		0	12,5	10	60	17,5
L4 Barsak hareket değişikliği (BHD)→ rahatsızlıkta azalma		2,5	12,5	32,5	47,5	5
Karın ağrısı veya rahatsızlıkda	L5, BHD	47,5	35	10	7,5	0
	L6, konstipasyon	2,5	20	12,5	40	25
	L7, diyare	50	35	10	5	0
	L8, sert dışkı	2,5	20	12,5	40	25
L9 Son 3 ay da sert dışkı		2,5	17,5	17,5	47,5	15
L10 Son 3 ay da lapa dışkı		60	25	12,5	2,5	0

Çalışmaya dahil edilen hastaların premenstruel, mens, postmenstruel karın ağrısı/rahatsızlık skoru, şişkinlik skoru, haftalık dışkı sayısı, dışkı şekli skoru ve ıkmama-zorlanma oranları Tablo 9' da verilmiştir. Premenstruel İBS-K semptomları, menstruel ve postmenstruel dönemdeki semptomlarla karşılaştırıldığında; premenstruel dönemde karın ağrısı/rahatsızlık, karın

şişkinliği şiddetinin arttığı, dışkı sayısının azaldığı ve dışkı şekli sertleştiği, bunlarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.01$ ) (Tablo 10).

**Tablo-9:** Menstrual Siklus Değişikliklerinde İBS-K Semptomları Şiddeti.

İBS-K Semptomları	Premens skor (min-max)	Mens skoru (min-max)	postmens skor (min-max)
Karın ağrısı*	6.7 (4-9)	4.3 (1-9)	3.4 (1-8)
Gaz-şişkinlik	4.7 (3-6)	3.2 (1-5)	2.7 (1-5)
Dışkılama sayısı/hafta	2.9 (1-7)	4.3 (1-9)	2.9 (1-7)
Dışkılama şekli	4.2 (3-5)	3.2 (1-5)	3.2 (2-5)
İkinma oranı / haftalık	1.9 (1-5)	1.0 (1-3)	1.7 (0-3)

\*Sayısal ölçek (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı olarak tanımlandı)

Şişkinlik skoru (0: yok, 1: çok hafif, 2:hafif, 3: orta, 4: belirgin, 5: şiddetli, 6: çok şiddetli)

Dışkılama şekli (0: sulu,1: püre kıvamı, 2: yoğun ve şekilsiz, 3: kıvamlı ama sert değil, 4:sert, 5:çok sert)

Premenstruel ıkınma/zorlanma ortalama oranı ile postmenstruel ıkınma/zorlanma ortalama oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ( $p: 0.096$ ), premenstruel ıkınma/zorlanma ortalama oranı ile mens ıkınma/zorlanma ortalama oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.01$ ) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Menstruel siklus dönemleri arasındaki K-İBS semptomları farkı.

Konstipasyon baskın İBS Semptomları	Premens - Mens ortalama skor (P )	Premens - Postmens ortalama skor (P )
Karın ağrısı/rahatsızlık*	6.7 - 4.3 (0.001)	6.7 - 3.4 (0.001)
Gaz/şişkinlik skoru	4.7 - 3.2 (0.001)	4.7 - 2.7 (0.001)
Haftalık dışkı sayısı	2.9 - 4.3 (0.001)	2.9 - 3.2 (0.001)
Dışkılama Şekli	4.2 - 3.2 (0.001)	4.2 - 3.2 (0.002)
İkinma oranı	1.9 - 1.0 (0.001)	1.9 - 1.7 (0.096)

\*Sayısal ölçek (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı olarak tanımlandı)

Şişkinlik skoru (0: yok, 1: çok hafif, 2:hafif, 3: orta, 4: belirgin, 5: şiddetli, 6: çok şiddetli)

Dışkılama şekli (0: sulu,1: püre kıvamı, 2: yoğun ve şekilsiz, 3: kıvamlı ama sert değil, 4:sert, 5:çok sert)

Çalışmaya alınan hastaların foliküler faz ve geç luteal fazda ölçülen estradiol ve progesteron düzeyleri ortalaması (Tablo-11) da görülmektedir. Geç luteal fazdaki progesteron düzeyi ortalama 6.9 pg/ml iken, foliküler fazda bazal ortalama değerine (0,15 pg/ml) gerilediği görüldü. Geç luteal fazdaki estradiol düzeyi (107 ng/ml), foliküler fazdaki (59 ng/ml) değere göre yüksek olup, foliküler fazda ortalama %45'lik bir düşüş olduğu görüldü.

**Tablo-11:** Menstruel Siklus Hormonları Ortalama Düzeyleri.

	Foliküler faz (n=32)	Geç Luteal faz (n= 27)
Estradiol (ng/ml)	59 ± 39	107 ± 49
Progesteron (pg/ml)	0.15 ± 0.07	6.9 ± 6

Geç luteal fazda azalan estradiol ve progesteron düzeyiyle korele bir şekilde, premenstruel dışkı sayısı azalmaktadır ( $p<0.01$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Premenstruel İBS-K Semptomları ile Menstruel Hormon İlişkisi.

K-İBS Semptomları	Premens Ortalama Skor	Geç Luteal Progesteron (P değeri)	Geç Luteal Estradiol (P değeri)	Foliküler Estradiol (P değeri)
Karın ağrısı	6.7±1.4	0,366	0,648	0,299
Şişkinlik	4.7±0.8	0,833	0,804	0,986
Dışkı sayısı	2.9±1.4	0,007 (r = 0.505)	0,032 (r = 0.414)	0,536
Dışkı şekli	4.2±0.6	0,149	0,207	0,223
İkinma	1.9±0.8	0,242	0,315	0,257

\*Sayısal ölçek (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı olarak tanımlandı)  
 Şişkinlik skoru (0: yok, 1: çok hafif, 2:hafif, 3: orta, 4: belirgin, 5: şiddetli, 6: çok şiddetli)  
 Dışkılama şekli (0: sulu,1: püre kıvamı, 2: yoğun ve şekilsiz, 3: kıvamlı ama sert değil, 4:sert, 5:çok sert)

Geç luteal fazda azalan estradiol, progesteron düzeyi ve foliküler fazda azalan estradiol düzeyiyle korele bir şekilde premenstruel-menstruel ıkinma oranı farkı, premenstruel lehine artmaktadır ( $p<0.05$ ) Tablo-13).

**Tablo-13:** Premenstruel-menstruel İBS-K Skor Farkı ile Menstruel Hormon İlişkisi.

K-İBS Semptomları	Ortalama Skor (Premens-mens farkı)	Geç luteal Progesteron (P= değeri)	Geç luteal Estradiol (P değeri)
Karın ağrısı	6.7 - 4.3	0,624	0,621
Şişkinlik	4.7 - 3.2	0,836	0,923
Dışkı sayısı	2.9 - 4.3	0,297	0,720
Dışkı şekli	4.2 - 3.2	0,831	0,277
İkinma oranı	1.9 - 1.0	0,036 (r = -0,404)	0,029 (r = -0,421)

Premenstruel İBS-K semptomları şiddeti, postmenstruel döneme göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark, geç luteal faz estradiol ve progesteron düzeyleriyle korele değildi (Tablo-14).

**Tablo-14:** Premenstruel-postmenstruel İBS-K Semptomları ile Menstruel Hormon İlişkisi

K-İBS Semptomları	Pre- Postmens (Ortalama Skor)	Geç luteal Progesteron (P değeri)	Geç luteal Estradiol (P değeri)	Foliküler Estradiol (P değeri)
Karın ağrısı	6.7 - 3.4	0,620	0,601	0,299
Şişkinlik	4.7 - 2.7	0,943	0,835	0,986
Dışkı sayısı	2.9 - 3.2	0,721	0,221	0,536
Dışkı şekli	4.2 - 3.2	0,279	0,520	0,223
İkinma oranı	1.9 - 1.7	0,085	0,453	0,049 (r = -0,351)

\*Sayısal ölçek (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı olarak tanımlandı)

Şişkinlik skoru (0: yok, 1: çok hafif, 2:hafif, 3: orta, 4: belirgin, 5: şiddetli, 6: çok şiddetli)

Dışkılama şekli (0: sulu, 1: püre kıvamı, 2: yoğun ve şekilsiz, 3: kıvamlı ama sert değil, 4:sert, 5:çok sert)

Ancak premenstruel dışkılama sayısındaki azalma ile korele olarak estradiol ve progesteron azaldığı görüldü. Ayrıca premenstruel dışkılama



sayısındaki azalma ile korele olarak premenstruel-menstruel karın ağrısı skoru farkı artmaktadır ( $p<0.05$ ).

## **TARTIŞMA ve SONUÇ**

Barsak semptomlarının, gastrointestinal fonksiyon bozukluğunun varlığına bakılmaksızın, menstruel siklus ile değiştiği bilinmektedir. ROMA III kriterlerine göre İBS-K kadınlarda daha sıkken, erkeklerde İBS-D daha sıktır. İBS'deki cinsiyet farklılıkları iyi bir şekilde kanıtlanmıştır. Bu alandaki ana çalışmalardan birinde Drossman ve arkadaşları İBS'li kadın: erkek oranının 2:1 gibi yüksek bir oran olarak bildirmişlerdir (65). Yapılan çalışmalara göre, kadınlar daha sık persistan, epizodik ya da kronik visseral ve kas iskelet ağrılarında şikayetçidirler. Kadınlar, erkeklere göre daha fazla tekrarlayan ağrılar bildirmektedir (19,20). Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlar, anlamlı olarak daha fazla konstipasyon şikayeti bildirmektedir (66). İBS'deki cinsiyet farklılıkları İBS-K grubundaki hastalar arasında daha fazla öne çıkmaktadır (18,66). Bu çalışmalar bize İBS-K kategorisinde kadınların daha baskın olduğunu ve aslında İBS-K kategorisi İBS'deki tüm kadın cinsiyet eşitsizliklerinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (66). Bir çalışmada İBS semptomları, progesterona yanıt olarak ortaya çıktığı saptanan kolon kas tonusundaki bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu da cinsiyet hormonlarının, İBS'de etiyolojik bir role sahip olma olasılığını artırmaktadır (19).

Progesteronun kendisi anksiyojenik (anksiyete oluşturucu) olmakla beraber, metabolitleri (allopregnanolone ve pregnenolone) anksiyolitik (anksiyete giderici) ve GABA-A aracılığıyla da uyku verici (rahatlatıcı) etkileri olmaktadır. Progesteron, beyinde rafe nukleustaki hücrelerde serotoninle beraber bulunur ve progesteron, serotoninin geri alımını artırıp serotonin döngüsünde artışa neden olur. Ayrıca anti-östrojen etkisi vardır. Progesteron, östrojen reseptörlerinde down regülasyon yapar ve mono amino oksidaz aktivitesini artırır. Bu durumda disforik-olumsuz bir duyguduruma eşlik eder. Oral kontraseptiflerdeki progesteronun östrojene oranı, kişide depresyon öyküsü olup olmamasına göre değişmekle beraber olumsuz duygudurum

değişikliğiyle ilişkilidir (41). Luteal fazdaki ani progesteron (anksiyojenik) ve allopregnanol (anksiyolitik etkili) azalmasının, GABA-A'nın  $\alpha$ -4 subunitin üretiminde artışla ve reseptör duyarlığında değişimle sonuçlandığı saptanmıştır. Bu etki GABA reseptörünü benzodiazepin sınıfı ilaçlarla uyarıya karşı duyarsızlaştırır ve dolayısıyla da anksiyeteye yol açar (41).

P4R (progesteron 4 reseptörleri) kolon epitel hücrelerinde bulunurlar ve STC'li (Slow Transit Constipation= yavaşlamış kolon transit zamanı) kadınlarda aşırı eksprese edilmektedirler. STC'li bayanlarda kolon düz kasında P4R aşırı ekspresyonu düz kasların kontraktilesini bozar. Bu hücrelerde serotonin-selektif reuptake transporterleri (SERT) azalmış ve 5-HT düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada 5-HT sinyal anormallikleri P4R aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (57).

Kamm MA.ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nedeni bilinmeyen ve şiddetli konstipasyonu olan kadınlarda cinsiyet hormonlarının rolünü araştırmak için 23 sağlıklı kadın ile 26 şiddetli konstipasyonu olan kadın hastada, menstruel siklus ve midluteal fazdaki hormonal değişiklikler değerlendirilmiştir. Araştırmacılar şiddetli konstipasyonu olan grupta menstruel siklus 5.günündeki progesteron da azalma ( $p<0.01$ ) ve midluteal fazdaki (19-23.günlerde) estradiol düzeyinde azalma saptamışlar ( $p<0.05$ ). Ancak midluteal fazdaki progesteron düzeyi ile konstipasyon arasında anlamlı ilişki anlamlı bulunmamıştır (67).

Çalışmamızda geç luteal faz estradiol ve progesteronun azalmasıyla korele şekilde, premenstruel dışkının sertleştiği ve haftalık dışkılama sayısında azalmanın (konstipasyon) belirginleştiği görüldü. Ayrıca premenstruel dışkılama sayısındaki azalma ile korele olarak premenstruel-menstruel karın ağrısı skoru farkı artmaktadır ( $p<0.05$ ). Bu da bize luteal faz hormonlarındaki artışla belirginleşen premenstruel dönemdeki kabızlığın, karın ağrısını arttırdığını düşündürmektedir.

Cui N. ve arkadaşları tarafından Roma II tanı kriterleri ile tanısı koyulan 48 İBS hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bireyin periferik kan estradiol, progesteron ve testosteron düzeyleri bakılmış. İBS'li erkek hastalarda kan testosteron düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak

düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Fakat kan estradiol ve progesteron düzeylerinde, anlamlı fark saptanmamıştır. Bayan hastalarda ise, kan estradiol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bayan hastalarda kan progesteron ve testosteron düzeylerinde anlamlı, fark saptanmamıştır (68). Bu çalışmada progesteron düzeyi, foliküller dönemdeki bazal progesteron (ortalama progesteron: 0.3 pg/ml saptanmış) değerlerine göre analiz yapıldığından İBS'li bayanlarda progesteron seviyelerinde anlamlı fark saptanmamış olabilir. Çalışmamızda progesteron, geçluteal fazda (24-26.günlerde) midluteal faz pikini takiben azalma trendinde iken (ortalama progesteron: 6.9 pg/ml) hastalardan kan alınıp hormon düzeyi çalışıldı. Böylece geçluteal dönemde bakılan estradiol ve progesteron artışıyla korele bir şekilde premenstruel-postmenstruel ıkınma/zorlanma farkının arttığı, adet öncesi dışkı sayısının azaldığı tespit edildi.

Çalışmamızda premenstruel İBS-K semptomları şiddetinin, menstruel ve postmenstruel döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Premenstruel dışkı sayısı ve ıkınma/zorlanma semptomları şiddetinin premenstruel dönemde artışının, midluteal fazdaki estradiol, progesteron pikini takiben (menstruel siklusda sadece bu dönemde iki hormonda birlikte pik yapmakta ) ani bir şekilde azalan estradiol ve progesteron düzeyiyle koreleydi. Progesteron ani azalması kadın İBS-K'lı hastalarda, semptomlara duyarlılığı arttırdığı (41) görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızdaki değerlendirmeler ve karşılaştırmalar ROMA III kriterlerine ve modüllerine dayanmaktadır. Önceki İBS hastalarında cinsiyet ilişkili yapılan araştırmalardan az bir kısmında ROMA III kriterleri kullanılmıştır. Roma III kriterlerinin ve uygun örnek sayısının kullanımı, bulgularımızı güçlendirmektedir. Dahası hormon düzeyleri ve K-İBS semptom şiddeti ilişkisinin analiz edildiği tek prospektif çalışmadır.

Çalışmamızı kısıtlayan en önemli unsurlardan biri hasta seçimidir. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğundan bölgedeki spesifik sosyokültürel durumlardan etkilenmiş olabilir. Diğer bir kısıtlayıcı unsur; özellikle semptomların şiddetlendiği ayların menstruel siklus hormonları ölçümü yerine, hastaların gelebildiği aylarda örnek alınıp ölçüm yapılmasıdır.

Menstruel hormon ölçümü için verilen kan numuneleri, -84 derece derin dondurucuda muhafaza edilip, çalışma sonunda toplu halde çalışıldı. Geç luteal fazda bakılan progesteron düzeyinin birkaç hastamızda, menstruel düzensizliği olmadığı halde, dönemine göre beklenen değerden düşük ölçülmüş olması göstermektedir ki; bazı hastalar mens günlerini tahminde yanılmış veya sosyal nedenlerle 1-2 gün geç kan vermişlerdir. Jinekoloji literatürüne bakıldığında, midluteal fazda progesteron <5pg/ml olması halinde overyan yetmezlik düşünülmektedir (40). Karın ağrısı ve karın şişkinliği skoruyla menstruel hormon düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak premenstruel dışkılama sayısındaki azalma ile korele olarak premenstruel-menstruel karın ağrısı skor farkı artmaktadır ( $p<0.05$ ). Bu da bize luteal faz hormonlarındaki artışla premenstruel dönemde belirginleşen kabızlığında karın ağrısını artırabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; İBS-K'nın erkeklere göre, kadınlarda daha sık görülmesi, kadın cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olduğu izlenimi edinilmiştir. Menstruel siklus hormonları, motilite değişiklikleriyle birlikte visceral algılamayı da etkileyerek İBS fizyopatogenezinde rol oynamaktadır. Bunun da geç luteal fazdaki estradiol ve progesteronla ilişkili olduğu görülmektedir. Heterojen bir grup olan İBS nin halen etkili bir tedavisi yoktur. Geniş ölçekli bir çalışmayla; hastalarda karın ağrısı veya karın şişkinliği semptomlarının arttığı aylarda ve geç luteal dönem yerine; midluteal fazda (20-23.günler) ve premenstruel (27-30 günler) de (1 hafta arayla) estradiol ve progesteron ölçümü yapılabilirse; luteal fazdaki estradiol ve progesteron pikini takiben ani çekilmenin İBS'lilerde yarattığı sonuçlar daha net değerlendirilebilir. Menstruel siklus hormonları ile İBS-K ilişkisinin daha da netleşmesiyle, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
2. İlkay Ş, Yılmaz Ç, İrritabl barsak sendromu, gözden geçirilmiş 2.baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011. 79-86.
3. Quigley EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2003; 237:1-8.
4. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-68
5. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:339-43.
6. Mach T. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome - clinical aspects. *Med Sci Monit* 2004;10:125-31.
7. Ouyang A, Wrzoz HF. Contribution of gender to pathophysiology and clinical presentation of IBS: should management be different in women? *Am J Gastroenterol* 2006;101:602-9.
8. Mearin F. Pharmacological treatment of the irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders. *Digestion* 2006;73:28-37.
9. Çelebi S, Açık Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004;19:738-43
10. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:60-8.
11. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:663-70.
12. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Digestion* 1998;59:79-85.
13. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1867-72.
14. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. house holder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
15. Tyce GM. Biochemistry of serotonin. In: Van Houtte PM, ed. *Serotonin and the Cardiovascular System*. New York: Raven, 1985:1-14
16. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake

- transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126(7):1657-64.
17. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-11.
  18. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995;142:76-83.
  19. Schmulson M, Lee OY, Chang L, Naliboff B, Mayer EA. Symptom differences in moderate to severe IBS patients based on predominant bowel habit. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2929-35.
  20. Chang FY, Lu CL, Chen TS. The current prevalence of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:389-400.
  21. Eggen AE. Frequency and predicting factory of analgesic drug use in a free-living population. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1297-1304.
  22. Özden A, Köksal AS, Oğuz D, ve ark. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında İrritabl Barsak Sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji* 2006;5:4-15.
  23. Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA, Riedel WJ, Brummer RJ. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut* 2004;53:1794-1800.
  24. Truninger K. Irritable bowel syndrome. *Ther Umsch* 2007;64(4):205-210.
  25. Preston DM, Lennard-Jones JE. Severe chronic constipation of young women: ‘Idiopathic slow transit constipation’. *Gut* 1986; 27(1):41-8.
  26. Slater BJ, Plusa SM, Smith AN, Varma JS. Rectal hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:29-32.
  27. Bernstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, Pitz M, Summers R, McIntyre MC. Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2002;97:319-27.
  28. Yuan YZ, Tao RJ, Xu B, et al. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. *World J Gastroenterol* 2003;9:1356 -60.
  29. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities; *Gastroenterology* 1994;106:945-50.
  30. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3541-46.
  31. Ma H, Chen Y, Liu Y. An epidemiological study on the risk factors of irritable bowel syndrome in Zhanjiang, Guangdong province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001;22(6):452-454
  32. Zaman A, Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone* 2002;4(4):22-33.
  33. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993;34:537-43.

34. Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982;2:1115-7.
35. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40.
36. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-64.
37. Pata C, Erdal E, Yazc K, et al. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT<sub>2A</sub> gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:561-6.
38. Park JM, Choi MG, Park JA, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:995-1000.
39. Ayhan A, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Menstrüel Döngü: Güneş Kitabevi 2.Baskı; 2008:1489-97.
40. Figen T, Hakan T, Premenstruel Sendrom ve Premenstruel Disforik Bozuklukta Tanı ve Tedavi: Bir gözden Geçirme; *Klinik Psikiyatri* 2011;14:241-53.
41. Harris DS, Wolkowitz OM, Reus V, Psychoneuroendocrinology. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 9. Baskı; 2009
42. Bhatia SC, Bhatia SK, Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*; 2002: 66 (7) : 1239-49.
43. Adıgüzel H, Taşkın O, Danacı AE. Manisa ilinde premenstrüel sendrom belirti örüntüsü ve belirti yaygınlığının araştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 2007: 18 (3): 215-22.
44. Lefkowitz MP, Ruegg PC, Shi Y, et al. Validation of a global relief measure in two clinical trials of relief measure in two clinical trials of irritable bowel syndrome with tegaserod. *Digestion*. 1998: 59 (3): 735.
45. Kellow J, Lee O, Chang F, et al. Tegaserod is an effective therapy for non-diarheal IBS in Asian Pacific population *Gastroenterology* 2003; 52:671-76.
46. Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community based study from Northern India. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:82-7.
47. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996;129:220-6.
48. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, Faragher EB. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989;34:1820-4.
49. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:505-7.
50. Mayer EA, Naliboff B, Lee O, Munakata J, Chang L. Review article: gender related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:65-9.

51. Jane YZ, Chang CC, Lin HK. Liu YC, Chen WL. The Association Between the Exacerbation of Irritable Bowel Syndrome and Menstrual Symptoms in Young Taiwanese Women. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34 (4): 277-86.
52. Wald A, Van Thiel D, Hoechstetter L, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 1982; 27(11):1015-8.
53. Lawson M, Kern F, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalisation. *Gastroenterology* 1985; 89(5):996-9.
54. Gill RC, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology* 1985; 88(6):1941-7.
55. Bruce LA, Behsudi FM. Progesterone effects on three regional gastrointestinal tissues. *Life Sci* 1979; 25(9):729-34.
56. Jovanovic H. Effects of progesterone and estradiol on the human serotonergic neurotransmission an investigation of 5-HT1A receptor distribution using PET. The Department of Clinical Neuroscience. Stockholm; 2008.
57. M. Guarino, L. Cheng, M. Cicala. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*; 2011: 575.
58. Mc Kendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect* 1994;29(1):1-3.
59. Sadak Öcal Z. İrritabl Barsak Sendromu Tedavisinde Trimebutin ve Tegaserod'un Etkilerinin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2005.
60. Gülşen M. İrritabl bağırsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 11/2:98-12
61. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z. Novel therapeutic approaches in the treatment of irritable bowel syndrome. *Orv Hetil* 2007;148:923-8.
62. Sanam JA, Nasser E, Seyed Muhammed F, et al. Gender Role in Irritable Bowel Syndrome: A Comparison of Irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) Between Male and Female Patients *J Neurogastroenterol Motil*; 2012: 18 (1): 70-77.
63. Tulunay M, Tulunay FC. Ağrı Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. İstanbul, Alemdar Ofset; 2000: 91-107.
64. Melzack R, Katz J. The MC Gill Pain Questionnaire:Appraised and Current Status, *Handbook of Pain Assessment*, New York, The Guilford Press, 1992; 152-68.
65. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome:a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 2120-37.
66. Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:11-16.
67. Kamm MA, Farthing MJ, Lennard-Jones JE, Perry LA, Chard T. Steroid hormone abnormalities in women with severe idiopathic constipation. *Gut* 1991; 32(1):80-4.



68. Cui N, Wu BP, Wu SZ. Association of peripheral blood estradiol, progesterone and testosterone levels with irritable bowel syndrome; Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2006; 26(3): 367-8.

### **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık tezimin yürütülmesinde desteğini gördüğüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Kıyıcı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı araştırma görevlisi Uzm. Dr. Murat Pekgöz'e teşekkür ediyorum.

İhtisas sürem boyunca eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimde en iyi beceri ve başarıyı elde etmemde büyük emekleri olan İç Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve bilimsel çalışmalardaki öğretisinden ötürü Prof. Dr. Alparslan Ersoy, Prof. Dr. Canan Ersoy hocalarıma teşekkür ediyorum. Annem Zinnet ve eşim Aymelek Hanım'a manevi desteklerinden dolayı ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Yıllarca beraber çalıştığımız değerli hekim arkadaşlarıma, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Biyokimya laboratuvar personelleri; Gülay, Nevin ve Zeliha hemşirelerimize sevgi ve saygılarımı sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

5 Nisan 1980 de Erzurum, Hınıs Çamurlu köyünde doğdu. Çamurlu köyü ilkokulu ve Hınıs YİBO da ilköğretimini tamamladı. 1993-1996 yıllarında Bursa Nuri Erbak Lisesinde okudu. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2002 de mezun olduktan sonra Ocak 2013 de Tunceli’de pratisyen hekimliğe başladı. Mayıs 2005 de Tabip Teğmen olarak askeri vazifesini tamamladı. 2006 yılında Tunceli ilinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ‘Yılın doktoru ödülü’ verildi. 2006-2008 yıllarında Özel tıp merkezinde acil poliklinikte çalıştı. Aralık 2008 de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD de araştırma görevlisi doktor olarak başladığı İç Hastalıkları uzmanlık eğitimine devam etmektedir.