

# سندرم روده تحریک پذیر

Up To Date – version :19.2 -... 2010

مترجم : دکتر سید مهدی سید میرزایی ۱

۱- فوق تخصص گوارش و کبد – استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

آدرس : مرکز آموزشی – درمانی علی ابن ابیطالب رفسنجان

پست الکترونیک : [mehdi5533@yahoo.com](mailto:mehdi5533@yahoo.com)

## چکیده

سندرم روده تحریک پذیر یکی از بیماریهای شایع گوارشی است که بخش قابل توجهی از جامعه را درگیر می کند. این بیماری که با درد مزمن شکمی و تغییرات در اجابت مزاج همراه است در زنان شایع تر از مردان بوده و ماهیتی مزمن دارد.

در این بیماری گرچه از نظر ارگانیک یافته خاصی وجود ندارد اما دردهای مزمن شکمی، اسهال، یبوست یا نفخ موجود در این بیماری، کیفیت زندگی در این بیماران را تحت تأثیر قرار می دهد به گونه ای که غیبت از کار و کاهش کیفیت اجتماعی از عوارض مهم آن هستند.

در ۸۰-۹۰٪ این بیماران، مشکل روحی – روانی زمینه ای از قبیل اضطراب، افسردگی، وسواس و ... وجود دارد. جالب توجه اینکه بسیاری از بیماران مبتلا، مراجعه پزشکی ندارند.

برخی علائم غیر روده ای از قبیل سردرد، کمر درد، اختلال قاعدگی، سرگیجه، تهوع، خستگی پذیری، اختلال عملکرد جنسی و سوزش سر دل نیز در این بیماری وجود دارند که می توانند به موازات علائم روده ای، وجود داشته باشند.

علت این بیماری نا مشخص است ولی عواملی همچون استرس، حوادث دوران کودکی، عفونت قبلی روده ای و تغییرات نوروترانسمیتری مغز در این بیماران مطرح شده است.

تشخیص سندرم روده تحریک پذیر بایستی با احتیاط داده شود و قبل از آن، بررسی های اولیه در مورد وجود بیماری های ارگانیک دستگاه گوارش انجام شود.

درمان سندرم روده تحریک پذیر مشکل است و درمانهای غیر دارویی و دارویی متعددی برای آن پیشنهاد شده است اما درمان بر پایه شکایت غالب و نیز پاسخ به درمان بیمار، می تواند متفاوت باشد.

## مقدمه

سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) که اختصاراً IBS گفته می شود با درد مزمن شکمی و تغییرات در اجابت مزاج در غیاب هرگونه علت ارگانیک مشخص می شود. این بیماری از شایع ترین بیماریهای گوارشی است که تشخیص داده می شود. شیوع IBS در آمریکای شمالی تقریباً ۱۰-۱۵٪ تخمین زده شده است (۶-۱). یک بررسی جمعیتی در اروپا رقم ۱۱/۵٪ را نشان داده است که تقریباً مشابه شیوع IBS در آمریکاست. گرچه شیوع IBS در کشورهای مختلف، بسیار متفاوت گزارش شده است (۷).

IBS هر دو جنس را درگیر می کند و می تواند در جوانی یا پیری بروز کند. در بیماران جوانتر و زنان، تشخیص IBS بیشتر صورت می گیرد. یک بررسی سیستماتیک، نسبت زنان به مردان مبتلا در آمریکای شمالی را دو به یک گزارش کرده است (۷).

تنها ۱۵٪ بیماران مبتلا به IBS مراجعه پزشکی دارند (۱، ۲، ۸، ۹). از طرف دیگر ۲۵ تا ۵۰٪ مراجعات به مطب های گوارشی را بیماران IBS تشکیل می دهند (۱۰). همچنین بیماران IBS تعداد قابل توجهی از بیماران مراجعه کننده به مراکز مراقبتی اولیه را تشکیل می دهند. جالب توجه اینکه IBS شایعترین علت غیبت از کار بعد از سرماخوردگی محسوب می شود. تخمین زیان سالیانه این بیماری در آمریکا ۳۰ میلیارد دلار می باشد (۱۱).

## تظاهرات بالینی

بیماران مبتلا به IBS با طیف وسیعی از علائم گوارشی و غیر گوارشی مراجعه می کنند هر چند مجموعه علائم درد مزمن شکمی و تغییرات اجابت مزاج شایعترین شکایات در این بیماران می باشد (۱۲).

- درد مزمن شکمی: درد شکمی در بیماران IBS معمولاً به صورت کولیکی با شدتهای مختلف و تشدید در زمانهای مختلف بروز می کند. درد شکمی معمولاً در قسمت تحتانی شکم و عمدتاً در سمت چپ احساس می شود، گرچه محل درد و مشخصات آن می تواند بسیار متغیر باشد (۱۲، ۱۳).

شدت درد شکمی می تواند از یک درد خفیف تا یک درد شکمی ناتوان کننده متفاوت باشد.

فاکتورهای مختلفی از جمله استرس های هیجانی و غذا خوردن می توانند سبب تشدید درد شکمی شوند در حالی که اجابت مزاج سبب تخفیف درد شکمی می شود.

علیرغم متغیر بودن درد شکمی در بیماران مبتلا به IBS، برخی نموده‌های بالینی درد شکمی با IBS همخوانی ندارند که در این مواقع بررسی سریع در مورد علل ارگانیک درد شکمی لازم است. این نموده‌ها عبارتند از: درد شکمی همراه با بی‌اشتهایی، سوء تغذیه و کاهش وزن. این مجموعه علائم در بیماران IBS بسیار نادر است مگر اینکه یک بیماری روانپزشکی جدی وجود داشته باشد. درد شکمی که حالت پیشرونده داشته باشد، بیمار را از خواب بیدار کند یا مانع به خواب رفتن بیمار شود از مشخصات IBS نیست.

- تغییرات اجابت مزاج: بیماران مبتلا به IBS از تغییرات اجابت مزاج شاکی هستند ولی این تغییرات اجابت مزاج می‌توانند در طیفی وسیع قرار گیرند. بنابراین بایستی شرح حال دقیق در مورد حجم مدفوع، تعداد دفعات اجابت مزاج در روز و قوام مدفوع اخذ شود. در حالت نرمال، تعداد دفعات اجابت مزاج، متغیر است. به عنوان مثال در یک مطالعه، ۹۹٪ افراد سالم ۳ بار اجابت مزاج در روز تا ۳ بار اجابت مزاج در هفته را گزارش کرده‌اند (۱۴). بیماران مبتلا به IBS از اسهال، یبوست، اسهال یا یبوست متناوب، حالت نرمال و اسهال متناوب و حالت نرمال و یبوست متناوب شاکی هستند.

- اسهال: اسهال معمولاً با دفع مدفوع شل با حجم کم تا متوسط مشخص می‌شود. اسهال معمولاً در ساعت‌های بیداری روی می‌دهد و اغلب در صبح‌ها یا بعد از غذا خوردن است. اغلب حملات اسهال با درد کولیکی قسمت تحتانی شکم شروع شده، می‌تواند حالت فوریتی و بی‌اختیاری داشته و با احساس دفع ناکامل پس از اجابت مزاج همراه باشد. تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به IBS از وجود موکوس (بلغم) در مدفوع شاکی هستند.

مدفوع با حجم زیاد، مدفوع خونی، اسهال شبانه و اسهال چرب در IBS وجود ندارند. وجود حالت‌های فوق، ضایعه ارگانیک را مطرح می‌کند. بخشی از بیماران، شروع علائم IBS را بعد از یک اسهال ویرال یا باکتریال حاد گزارش می‌کنند که به این حالت، IBS بعد از عفونت (Post Infectious IBS) گفته می‌شود.

- یبوست: یبوست ممکن است از چند روز تا چند ماه طول کشیده باشد و حالت تبدیل به نرمال یا تبدیل به اسهال را در پی داشته باشد. مدفوع اغلب خشک بوده و شکل گلوله‌ای دارد. بیماران همچنین ممکن است در حالی که رکتوم خالی است از احساس ناکافی بودن دفع شاکی باشند. یبوست در این بیماران می‌تواند سبب معطلی در توالی، زور زدن در هنگام دفع و استفاده نامناسب از ملین‌ها و تنقیه‌ها شود.

- سایر شکایات گوارشی: علائم گوارشی فوقانی از جمله ریفلاکس اسید از معده به مری، دیسفاژی، زودسیری، سوءهاضمه متناوب، تهوع و درد سینه غیر قلبی در بیماران مبتلا به IBS شایع هستند (۱۲). بیماران مبتلا به IBS همچنین به طور شایعی از نفخ، آروغ و دفع گاز رنج می‌برند.

- شکایات غیر گوارشی : بیماران مبتلا به IBS ، اغلب از شکایات غیر گوارشی هم شاکی هستند . این موارد عبارتند از : اختلال عملکرد جنسی ، قاعدگی دردناک ، مقاربت دردناک ، تکرر ادراری . همچنین بیماران مبتلا به IBS شانس بیشتری برای ابتلا به فشار خون ، بیماریهای حساسیتی ریه و سندرمهای روماتولوژیک از جمله فیبرومیالژیا دارند (۱۶،۱۵).

## معیارهای تشخیصی

در غیاب هرگونه مارکر بیولوژیک برای تشخیص IBS ، تلاشهای زیادی برای استاندارد کردن معیارهای تشخیصی IBS بر اساس شکایات بالینی انجام شده است . این تلاش اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط Manning انجام شد (۱۷) . این شکایات شامل رفع درد شکمی بعد از اجابت مزاج ، مدفوع شل و مکرر با شروع درد شکمی ، دفع موکوس و احساس دفع ناکافی می شدند . گزارش بعدی بر اساس استفاده از این شکایات در ۳۶۱ بیمار سر پایی بود که نهایتاً ۸۱ نفر از آنها IBS و ۱۰۱ نفر از آنها مبتلا به بیماری ارگانیک دستگاه گوارش بودند. ۱۴۵ نفر نیز در گروه کنترل قرار گرفتند (۱۸) . از نتایج مهم این مطالعه ، بررسی حساسیت و اختصاصی بودن کرایتریاهای تشخیصی Manning برای افتراق IBS از افراد نرمال بود که بترتیب ۴۲٪ و ۸۵٪ بدست آمد.

بر اساس مطالعه فوق ، قابلیت پیش بینی کرایتریاهای تشخیصی Manning در سنهای بالا و نیز در مردان ، کم بود و مطالعات بعدی نیز این مطالب را تأیید کردند (۱۹،۱۸) هر چند مطالعات متناقضی هم در این مورد منتشر شد . در مطالعه دیگری ، کرایتریاهای تشخیصی Manning در مورد تشخیص IBS بر اساس جنسیت در هر دو زیرگروه مرد و زن ، کاربردی نداشت (۲۰) .

تلاش دیگری که برای استاندارد کردن معیارهای تشخیصی IBS انجام شد در سال ۱۹۹۲ بود که به نام معیارهای تشخیصی Rome معروف شد و سپس در سال ۱۹۹۹ و بعد از آن در سال ۲۰۰۵ ، مورد تجدید نظر قرار گرفت (جدول شماره ۱) . در معیارهای تشخیصی IBS ، Rome ، به عنوان یک بیماری عملکردی یا اختلال روده ای مطرح گردید که با درد شکمی همراه با اختلالات دفع مشخص می شد . شکایات حمایت کننده (که البته جزو معیارهای تشخیصی Rome III نیستند ) عبارتند از :

دفعات غیر طبیعی اجابت مزاج (کمتر از ۳ بار در هفته یا بیشتر از ۳ بار در روز ) ، شکل غیر طبیعی مدفوع (آبکی ، توده ای ، خشک یا شل ) ، زور زدن در هنگام دفع ، احساس فوریت در دفع ، احساس دفع ناکافی ، دفع موکوس و وجود نفخ .

چهار زیر گروه IBS مشخص شده است: اول، IBS یبوستی (مدفوع سفت یا توده ای در بیشتر از ۲۵٪ موارد و مدفوع اسهالی در کمتر از ۲۵٪ موارد). دوم، IBS اسهالی (مدفوع اسهالی در بیشتر از ۲۵٪ موارد و مدفوع خشک یا توده ای در کمتر از ۲۵٪ موارد). سوم، IBS مختلط (مدفوع خشک یا توده ای در بیشتر از ۲۵٪ موارد و مدفوع اسهالی در بیشتر از ۲۵٪ موارد). چهارم، حالت غیر طبقه بندی شده که هیچ کدام از موارد سه گانه فوق را در بر نمی گیرد.

یکی از معایب معیارهای تشخیصی Rome، تأکید بیش از حد بر روی درد شکمی است و بر روی احساس دفع بعد از غذا خوردن، درد شکمی بعد از غذا خوردن یا اسهال بعد از غذا خوردن تأکید چندانی ندارد. به همین دلیل برخی محققین همچنان از معیارهای تشخیصی Manning یا استفاده از هر دو سیستم Manning و Rome استفاده می کنند. از معیارهای تشخیصی دیگر می توان معیارهای تشخیصی Kruis را نام برد که البته استفاده از آن مرسوم نیست (۲۱-۲۳).

برخی مطالعات به ارزیابی دقت معیارهای تشخیصی Rome و Manning پرداخته اند. گرچه در این مطالعات، حساسیت و اختصاصی بودن این معیارهای تشخیصی بالا بوده است اما نتایج، متغیر بوده اند و همین موضوع احتمالاً سبب تغییراتی در این معیارها در آینده خواهد شد. علاوه بر این، ارزش پیش بینی کننده این معیارها بسته به میزان شیوع IBS و بیماریهای ارگانیک در جامعه مورد مطالعه، متفاوت بوده است.

### جدول ۱: معیارهای تشخیصی Rome - III

درد یا ناراحتی شکمی عود کننده، حداقل سه بار در ماه در سه ماه گذشته همراه با دو یا بیشتر از معیارهای زیر:

۱- بهبود درد شکمی با اجابت مزاج

۲- شروع درد شکمی با تغییر در دفعات اجابت مزاج

### ۳- شروع درد شکمی با تغییر در قوام مدفوع

- این معیارها بایستی حداقل در سه ماه اخیر تکمیل شده باشند و شکایات ، حداقل از شش ماه قبل شروع شده باشند .

### برخورد تشخیصی

برخی پزشکان بر روی موضوع رد کردن علل ارگانیک ایجاد کننده شکایات ، تاکید بسیاری دارند اما اکثر پزشکان به جهت پرهیز از اقدامات تشخیصی اضافی و هزینه های غیر ضروری ، دقت به علائم کلاسیک بیماری را برای تشخیص IBS کافی می دانند. اقدامات تشخیصی برای بررسی مسائل ارگانیک هنگامی ضرورت دارد که علائم هشدار دهنده و یا یافته های بالینی و آزمایشگاهی غیر طبیعی مانند آنمی و اختلالات الکترولیتی وجود داشته باشند .

اولین قدم تشخیصی در IBS ، بررسی دقیق شکایات بیمار است . یکسری پرسشنامه ها نیز در این مورد وجود دارند . یک شرح حال دقیق ، نقش غذا یا داروها را در ایجاد یا تشدید شکایات ، آشکار می سازد . لاکتوز ، سوربیتول یا آنتی اسیدهای حاوی منیزیم می توانند ایجاد اسهال کنند در حالیکه مصرف داروهای آنتی کولینرژیک یا کلسیم بلوکر می توانند ایجاد یبوست نمایند .

- اقدامات تشخیصی اولیه : انجام برخی تستهای تشخیصی برای بررسی شکایات بیماران IBS توصیه شده است. البته استفاده روتین از تستهای تشخیصی تخصصی در بیمارانی که علائم هشدار دهنده ندارند توصیه نشده است . علیرغم این موضوع ، برخی تستهای تشخیصی اولیه ، کاربرد دارند . در بیمارانی که بر اساس معیارهای تشخیصی Rome-III ، IBS دارند تستهای آزمایشگاهی محدودی جهت رد کردن علل ارگانیک ضرورت دارند . تستهای آزمایشگاهی روتین مانند شمارش سلولهای خونی (CBC) در بیماران IBS طبیعی است . تست (C-Reactive Protein) CRP (نرمال ، رد کننده بیماریهای التهابی است . در بیمارانی که از اسهال رنج می برند بررسی مدفوع از نظر وجود پارازیت الزامی است . در صورت شک به اسهال اسموتیک ، ترشحاتی یا سوء جذبی ، بررسی های لازم در این مورد ضروری می باشد. با توجه به اینکه وزن مدفوع بیشتر از سیصد گرم در روز یا افزایش چربی مدفوع در بیماران IBS غیر محتمل است جمع آوری مدفوع ۲۴ ساعته ، برخی اوقات کمک کننده میباشد .

همچنین بررسی بیمار از نظر بیماری سلیاک ( بررسی آنتی بادی IGA بر ضد ترانس گلوتامیناز بافتی IgA-Anti tTG ) توصیه می شود . سیگمئوئیدوسکوپی بصورت روتین توصیه نمی شود و مقرون به صرفه نیست گرچه می تواند اضطراب وجود بیماری ارگانیک روده بزرگ را در بیمار مرتفع کند . گاهی اوقات نیز

برای افتراق IBS از بیماریهای التهابی روده بزرگ، سیگموئیدوسکوپی الزامی می شود. انجمن گوارش آمریکا انجام کولونوسکوپی را فقط برای بیماران بالای ۵۰ سال که علائم IBS دارند توصیه می کند که البته این توصیه در مورد بیماری سرطان کولون در تمامی افراد بالای ۵۰ سال است که شامل بیماران IBS هم می شود. بیوپسی کولون برای بیمارانی توصیه می شود که اسهال مقاوم و مداوم دارند تا کولیت لنفوستیک و کولیت کلاژنوز در آنها رد شود. این بررسی های تشخیصی محدود در ۹۵٪ بیماران IBS، وجود مشکل ارگانیک را رد می کند (۲۴، ۲۵). کمتر از ۵٪ بیمارانی که به غلط تشخیص IBS داده می شوند در حقیقت بیماری ارگانیک دستگاه گوارش دارند. بنابراین در صورت نرمال بودن تستهای تشخیصی، شروع درمان علامتی در بیماران IBS توصیه می شود. البته بیماران باید پس از ۳ تا ۶ هفته پس از شروع درمان از نظر پاسخ به درمان، بررسی مجدد شوند. ادامه شکایات بیمار علیرغم شروع درمان، نشاندهنده غلط بودن تشخیص نیست هرچند بررسی تشخیصی وسیع تر در بیمارانی که شکایت هایشان پیشرفت می نماید الزامی است.

علاوه بر آن، به دلیل ارتباط مستقیم بین سوء استفاده جنسی و فیزیکی و شکایات گوارشی در برخی بیماران مبتلا به IBS، بایستی در مورد این گونه سوء استفاده ها در گذشته، بسیار محتاط و ظریف از بیمار سؤال نمود. همچنین بایستی به مشکلات روانی که سبب تشدید بیماری فرد شده است (به عنوان مثال مرگ نزدیکان یا ...) توجه کافی داشت.

- سایر بررسی های تشخیصی: در صورتی که بیمار به درمانهای مرسوم IBS جواب ندهد انجام یکسری بررسی های تشخیصی تکمیلی قابل قبول می باشد. ارزیابی های تشخیصی تکمیلی، بستگی به شکایت غالب در این گروه از بیماران دارد. بیماران IBS که از یبوست مزمن رنج می برند بررسی تشخیصی یبوست مزمن را می طلبند و بیماران IBS با غلبه اسهال، نیاز به بررسی های تشخیصی اسهال مزمن دارند.

### پا توفیزبولوژی سندرم روده تحریک پذیر

پاتوفیزبولوژی IBS نامشخص است. فاکتورهای ارثی و غیرمحیطی می توانند نقش ایفا کنند (۲۶). برخی مطالعات، حرکات غیر طبیعی دستگاه گوارش، تحریک پذیری احشایی، اختلال عملکرد روانی و استرس های هیجانی را در ایجاد IBS دخیل دانسته اند. اما علیرغم مطالعات وسیعی که در مورد علت ایجاد IBS انجام شده است کماکان، نتایج متفاوت بوده و هیچ اختلال فیزیولوژیک یا روانی خاصی برای ایجاد IBS شناخته نشده است.

- حرکات دستگاه گوارش: شکایات موجود در IBS به طور سنتی بر روی حرکات روده بزرگ (کولون) متمرکز شده است اما در این میان یافته های دیگری نیز بدست آمده است. در یک مطالعه، میزان انقباضات کولون،

سه انقباض در دقیقه در کولون غیر تحریک شده در بیماران IBS بوده در حالیکه در گروه کنترل ، شش انقباض در دقیقه بوده است (۲۷) . مطالعات دیگری حاکی از افزایش انقباضات پایه روده بزرگ در بیماران IBS بوده است اما این یافته ها در بیماران اضطرابی - روانی بدون علائم IBS نیز وجود داشته است (۲۸) . "پاسخ گاسترو کولونیک " (Costro-Colonic Response) نسبت به مصرف غذا در بیماران IBS ، تحریک پذیری طولانی تری در ناحیه رکتوسیگموئید نسبت به گروه کنترل داشته است (۲۹) . بررسی دیگری نشان داده است که استرس ، خشم ، تزریق وریدی کله سیستوکینین و پرفیوژن کولون با د-اکسی کولیک اسید سبب افزایش فعالیت حرکتی کولون در بیماران IBS شده است. اما این نتایج در گروه کنترل نیز بدست آمده است. بدلیل ناهمگونی مطالعات و نیز نتایج بدست آمده ، تا به حال هیچ الگوی خاصی از حرکات روده ای به عنوان مشخصه IBS بدست نیامده است .

به مثابه بررسی های کولونی ، نتایج در بررسی های روده باریک نیز ناهمگون بوده است . کاهش دامنه و زمان کمپلکسهای حرکتی مهاجر (Migrating Motor Complex = MMC) و افزایش فرکانس انقباضات خوسه ای در حالت ناشتا در روده باریک بیماران IBS دیده شده است (۳۰) . البته این یافته ها در بیماران بدون شکایات IBS نیز دیده شده است .

- افزایش حساسیت احشایی آوران : حس پذیری در دستگاه گوارش از تحریک گیرنده های شیمیایی و مکانیکی مختلفی در دیواره روده ناشی می شود . این گیرنده ها ، سیگنالهای حرکتی گوارشی را از طریق راههای آوران به شاخ خلفی نخاع و نهایتاً به مغز ارسال می دارند . برخی مطالعات بر افزایش حساسیت احشایی انتخابی در برخی نورونهای سیستم گوارش به عنوان یک مارکر بیولوژیک IBS تمرکز نموده اند . یافته های زیر نیز قابل اهمیت بوده است : افزایش حساسیت پذیری کولون ناشی از فاکتورهای روانی ، ایجاد درد و فوریت در دفع پس از اتساع بالون در رکتوم (۳۱) و افزایش فعالیت کورتکس مغز پس از اتساع رکتوم (۳۲) . بیماران IBS که از نفخ و گاز در روده ها شاک می هستند در واقع حجم گاز معادل افراد نرمال دارند (۳۳،۳۴) .

مطالعات اخیر نشان داده است اختلال عملکرد روده ها در دفع گاز ، با میزان کم چربی موجود در روده ها ارتباط دارد و به همین علت ، بیماران مبتلا به IBS نسبت به مکانیسم های تعدیل کننده ناشی از لیپیدها حساس هستند (۳۵) .

دریک سوم بیماران مبتلا به IBS (بخصوص بیماران با غلبه یبوست ) افزایش اندازه کمربند شکمی همراه با نفخ وجود دارد که به میزان حجم گاز موجود در روده های آنها ارتباطی ندارد (۳۶) . علاوه بر این ، برخی بیماران IBS تحمل کمتری در مقابل اتساع رکتوم توسط بالون دارند . گرچه افزایش حساسیت احتمالی بنظر می رسد اختصاصی سیستم آوران احشایی باشد اما برخی بیماران IBS ، آستانه درد سوماتیک بالایی نیز دارند (۳۷) . تحریک مکرر سیگموئید سبب افزایش درد احشایی (Visceral Hyperalgesia) در

رکتوم بیماران IBS می شود که در گروه کنترل اینگونه نیست (۳۸). این یافته ها منجر به این نظریه شده است که انقباضات سیگموئید که در حالت عادی توسط استرس و غذا خوردن تشدید می شوند ممکن است در بیماران IBS سبب افزایش درد احشایی گذرا شود. افزایش درد احشایی در بیماران IBS محدود به کولون نمی شود و در سایر قسمت‌های دستگاه گوارش نیز دیده می شود (۳۹).

افزایش درد احشایی فقط در گروهی از بیماران IBS دیده می شود. به عنوان مثال در یک بررسی انجام شده، بیماران IBS که مراجعه پزشکی نداشته اند افزایش درد احشایی را نشان نمی دهند (۴۰). این یافته ها، ارتباط فاکتورهای روانی یا رفتار مزمن عدم مراجعه پزشکی را با میزان حساسیت اعصاب آوران احشایی نشان می دهد.

افزایش درد احشایی، مارکریولوژیک برای IBS نیست. افزایش درد احشایی همچنین در بیمارانی که فاقد شکایات گوارشی هستند ولی دچار سندرم های دردناک هستند دیده می شود. از جمله این موارد می توان درد قفسه سینه ناشی از مری، درد قفسه سینه با شریان کرونر نرمال و فیبرومیالژیا را نام برد (۴۱).

این موضوع که افزایش درد احشایی توسط سیستم عصبی دستگاه گوارش القاء می شود یا توسط سیستم عصبی مرکزی یا مجموعه ای از هر دو سیستم، هنوز نامشخص است. در یک گزارش دیده شده است که اتساع رکتوم در افراد نرمال، سبب افزایش جریان خون ناحیه سینگولای کورتکس می شود در حالیکه در بیماران IBS سبب افزایش خون ناحیه پره فرونتال می شود (۴۲). مطالعات بعدی با MRI نشان دادند که پس از اتساع رکتوم، جریان خون مغزی در MRI بیماران IBS، توزیع نرمال داشته اما شدت جریان خون بیشتر بوده است (۴۳). مجموعاً این یافته ها نشان می دهد که سیگنال های آوران احشایی به سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارند. مدیاتورهای مغزی که مطرح شده اند عبارتند از: سروتونین، پپتید مرتبط با کالسیتونین، ماده P، برادی کینین، تاکی کینین ها، نوروتروفین ها (۴۴). یک مطالعه انجام شده به نقش ان-متیل-دی-آسپارات (NMDA) در نورون های شاخ خلفی نخاع می پردازد که سیگنال‌های ارسالی از دستگاه گوارش را دریافت می کنند.

علاوه بر این، فرض شده است که فاکتورهای روانی، علت تمام یا بخشی از افزایش حساسیت به درد در بیماران IBS می باشد (۴۵).

- التهاب میکروسکوپیک: بررسی های دقیق ایمنوهیستولوژیک نشان دهنده فعال شدن سیستم ایمنی در گروهی از بیماران مبتلا به IBS می باشد (بخصوص در بیماران IBS با اسهال غالب) (۴۶،۴۷). یافته های مشابهی در بیماران IBS بعد از عفونت (Post Infectious IBS) دیده شده است. در یک مطالعه انجام شده در ۱۰ بیمار مبتلا به IBS، افزایش انفیلتراسیون لنفوسیتها در شبکه میانتریک ژژونوم ۹ تن از آنها و دژنراسانس نورونی در ۶ تن از آنها دیده شده است (۴۸). البته این یافته ها با توجه به اینکه بر روی تعداد

کمی از بیماران IBS انجام شده قابل تعمیم نیست. سایر مطالعات به فعال شدن ماست سلها در کولون برخی بیماران اشاره دارد (۵۰،۴۹).

- IBS بعد از عفونت: ایجاد IBS بعد از عفونت های روده ای را Post Infectious IBS می گویند که در برخی بیماران دیده می شود. برخی مطالعات کنترل شده نشان داده اند که ۳۰-۱۰٪ بیماران IBS پس از عفونتهای حاد باکتریال دچار IBS شده اند (۵۷-۵۱). بررسی سیستماتیک بر روی هشت مطالعه نشان می دهد که بروز IBS پس از عفونت، ۱۰٪ می باشد در حالیکه در گروه کنترل ۱٪ بوده است (۵۸). بررسی سیستماتیک دیگری به نقش فاکتورهای از قبیل سن پایین، تب طولانی، اضطراب و افسردگی در بروز IBS پس از عفونت پرداخته است (۵۹). یک مطالعه آینده نگر، به پیگیری ۲۰۶۹ نفر که آلودگی با آب سیلاب پیدا کرده بودند پرداخته است (۵۴). پاتوزن ها شامل E.Coli:0157:H7 و کمپیلوباکتر ژژونی بودند. ۹۰۴ مورد از این افراد، گاستروانتریت را گزارش کردند و از این میان منجمله ۲۷ مورد که همولیتیک اورمیک سندرم پیدا کردند، کشت مثبت مدفوعی داشتند.

در مطالعه Walkerton Health Study، ۲۸٪ افراد در جریان گاستروانتریت ویروسی دچار IBS شدند در حالیکه در گروه کنترل، ۱۰٪ دچار IBS گردیدند. شکایت شایع، اسهال بود و عمدتاً جوانان و زنان به IBS مبتلا شده بودند. لاقبل بخشی از شکایات گوارشی در این بیماران، ارتباط با فاکتورهای روانی داشته است (۶۰).

در مورد ایجاد IBS پس از عفونت چندین تئوری فرض شده است. اولین تئوری در ارتباط با شدت گاستروانتریت اولیه می باشد که هرچه شدت بیماری اولیه بیشتر باشد احتمال ایجاد IBS بیشتر است که این موضوع می تواند در ارتباط با شدت تهاجم ارگانسیم ها به مخاط باشد (۶۱). در عفونتهای شدید، گسیختگی اعصاب زیر مخاطی می تواند منجر به تحریک پذیری روده شود (۶۲). تئوری دوم دلالت بر سوء جذب ایدیوپاتیک اسیدهای صفراوی دارد که ممکن است به کلستیرامین پاسخ دهد (۶۳،۶۴). تئوری سوم به افزایش سلولهای آنتراندوکراین، لنفوسیت های T و افزایش نفوذ پذیری روده ای متعاقب گاستروانتریت کمپیلوباکتر می پردازد. در گزارش دیگری، این یافته ها بیش از یکسال ادامه یافته بود (۶۵). مطالعه دیگری نشان داد که کاهش سلولهای آنتراندوکراین و افسردگی، فاکتورهای پیشگویی کننده در ایجاد IBS پس از عفونت هستند (۶۶). اسهال ایجاد شده در بیماران که برای درمان گاستروانتریت، آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند با تغییر فلور کولون همراه بوده است. برخی از این بیماران در حقیقت، بیماریهای مخفی التهابی روده داشته اند یا پس از عفونت ویروسی، بیماری التهابی روده پیدا کرده بودند. از طرف دیگر کاهش دی ساکارید اذهای روده ای متعاقب عفونت روده ای دیده شده است (۶۷). نهایتاً اینکه بنظر می رسد در بررسی های اپیدمیولوژیک در مورد IBS متعاقب گاستروانتریت، بروز IBS بیش از حد تخمین

زده شده باشد. علاوه بر این فقط برخی مطالعات بروز IBS بعد از عفونت را گزارش کرده اند و همه مطالعات بر این یافته تأکید ننموده اند (۶۸).

- اختلال عملکرد روانی: برخی بیماران IBS که به مراکز فوق تخصصی، ارجاع می شوند، از اضطراب، افسردگی، ترس مرضی (Phobia) و جسمی سازی (Somatization) رنج می برند. این گروه از بیماران، به ندرت علائم کامل بیماری روانی مورد نظر را دارند. علاوه بر این، آن گروه از بیماران IBS که مراجعه پزشکی ندارند از نظر وجود مشکلات روانی، قابل افتراق از افراد سالم نیستند (۶۹). البته باید در نظر داشت که مشکلات روانی، عمدتاً سبب تشدید علائم IBS می شوند تا ایجاد آن. بیماران دچار IBS احتمال بیشتری دارند که در گذشته دچار سوء استفاده فیزیکی یا جسمی شده باشند (۷۰) و یا الگوی رفتاری یادگیری شده ای از دوران کودکی داشته باشند. در یک مطالعه دیده شده است که بیماران دچار IBS نسبت به افراد سالم، روان پریشی (Neuroticism) بیشتری را نشان می دهند (۷۰). روان پریشی با سوء استفاده فیزیکی یا جنسی در کودکی و بزرگسالی ارتباط دارد. محققین این تئوری را پیشنهاد کرده اند که همان روندی که سبب روان پریشی می شود سبب ایجاد IBS هم می شود. فرضیات دال بر نقش استرس و روان پریشی در IBS بر اساس نقش فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (Corticotropin Releasing Factor=CRF) استوار شده است. CRF پیپتیدی است که از هسته پاراونتریکولر ترشح می شود و نقش آن در پاسخ به استرس به اثبات رسیده است. یافته های اخیر بر این موضوع دلالت دارند که افزایش فعالیت CRF مغزی و گیرنده های CRF سبب اضطراب و افسردگی می شود (۷۱). تزریق داخل وریدی CRF سبب افزایش درد شکمی و تحریک پذیری کولون در بیماران IBS می شود. همین یافته در مدل های حیوانی نیز دیده شده است. از طرف دیگر دیده شده است درد شکمی و تحریک پذیری کولون با تجویز مهار کننده های گیرنده های CRF بر طرف می شود (۷۲).

ارتباط بین رفتار یادگیری شده و ژنتیک در IBS در حال بررسی است. یک مطالعه نشان داده است که هم شبیهی (Concordance) IBS در دو قلوهای یکسان بیشتر از دوقلو های غیر یکسان است (۲۶) و اگر یکی از والدین، مبتلا به IBS باشد احتمال گرفتاری فرزندان بیشتر می شود.

- سایر مکانیسم های احتمالی: برخی فاکتورها در تقلید یا تشدید علائم IBS مورد بررسی قرار گرفته اند ولی هیچکدام از آنها به عنوان عامل اساسی، تأیید نشده اند. این فاکتورها عبارتند از: سوء جذب کربوهیدرات (مانند عدم تحمل لاکتوز یا فروکتوز)، سوء جذب اسیدهای صفراوی، پاسخ نوروهورمورال یا نوروایمون، افزایش سطح اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه در مدفوع، رشد بیش از حد باکتری در روده و افزایش غلظت سرین پروتئاز در روده.

## درمان

- اصول کلی : IBS یک بیماری مزمن با نتیجه درمانی نامشخص است بنابراین اساس درمان ، تخفیف علامتی بیماری است . یک پرسش مهم در این میان ، چگونگی کمک به بیمار است . فاکتورهای تشدید کننده اخیر از قبیل داروها و غذا باید مد نظر باشند. همچنین باید به فاکتورهای استرس زا ، موارد پنهان کاری یا بیماریهای روانپزشکی همراه دقت داشت (۷۳) .

- ارتباطات درمانی : اصل مهم درمان ، نوع ارتباط پزشک - بیمار است . پزشک بایستی از قضاوت زود هنگام و انتظارات غیر واقعی دوری نموده و بیمار را در روند درمانی شریک نماید (۷۳) . بیمارانی که ارتباط مثبت با پزشک خود دارند نیاز کمتری به مراجعه در آینده خواهند داشت (۷۴) .

- آموزش بیمار : آموزش بیمار در مورد مکانیسم ایجاد بیماری و نحوه دخالتش در روند درمان ، کمک شایانی به درمان می نماید . بیمار بایستی از ماهیت مزمن و در عین حال خوش خیم بیماری خود آگاه گردیده و به او اطمینان داده شود که به خاطر بیماری اش ، زندگی اش در خطر نیست و عمر طبیعی خواهد داشت . بر اساس مطالعه انجام شده در مایو کلینیک ، در طی پیگیری ۲۹ ساله ۱۱۲ بیمار مبتلا به IBS ، فقط ۱۰ نفر بیماری ارگانیک دستگاه گوارش پیدا نمودند و بقای بیماران IBS مشابه بقای افراد سالم بود (۷۴) .

- اصلاح رژیم غذایی : شرح حال دقیق می تواند غذاهای تشدید کننده بیماری و نیز غذاهای ایجاد کننده گاز در روده ها را شناسایی کند . در ابتدا بایستی به طور آزمایشی ، شیر از رژیم غذایی بیماران حذف شود (۷۵، ۷۶) . برخی بیماران که تشخیص IBS روی آنها گذاشته می شود در حقیقت کمبود لاکتاز و عدم تحمل به شیر دارند (۷۶) . چنین علائمی همچنین ممکن است در مصرف فروکتوز موجود در نوشابه ها وجود داشته باشد که آنها را نسبت به مصرف فروکتوز ، حساس می کند (۷۷) . غذاهای گاززا (حبوبات ، پیاز ، کرفس ، هویج ، کشمش ، موز ، زردآلو ، جوانه ها ، آرد گندم ، چوب شور و نان بیگل ) بایستی محدود شوند (۷۸) زیرا وجود گاز در روده ها سبب افزایش درد احشایی می شود . سودمندی حذف سایر غذاها ثابت نشده است زیرا احتمال دارد مسئله آلرژی غذایی یا عدم تحمل غذایی خاص مطرح باشد . شناسایی غذای آلرژی زا با بررسی سطح ایمنوگلوبولین ها مطرح شده است اما به مطالعات بیشتری در مورد تأثیر بخشی این روش نیاز می باشد (۷۹) . عموماً توصیه می شود بیماران IBS فیبر بیشتری چه بصورت غذایی و چه بصورت بسته بندی دارویی استفاده نمایند. گرچه برخی صاحب نظران بر این موضوع توافق ندارند و حداکثر ۱۲ گرم در روز فیبر (مانند سبوس گندم) را توصیه می نمایند . مکانیسمهای احتمالی که در مورد اثر فیبر مطرح شده اند عبارتند از : جذب آب مدفوع ، ایجاد حالت لغزندگی مدفوع ، افزایش حجم مدفوع و باند شدن به اسید های صفراوی (۸۰) . اما علیرغم مصرف گسترده فیبر برای تسکین شکایت بیماران IBS ، یک مطالعه سیستماتیک که در برگیرنده سیزده مطالعه می باشد نشان داده است که معرف

فیبر ، ارزشمندی بیشتری نسبت به دارونما ندارد (۸۱) . از طرف دیگر ، اثر بخشی فیبر در آن گروه از بیماران IBS که از درد شکم و یبوست رنج می برند را برخی مطالعات ثابت کرده اند (۸۲) . ترکیبات فیبرسنتتیک مانند پلی کربوفیل و متیل سلولز ، حلالیت بیشتری نسبت به فیبرهای طبیعی مانند پسیلیوم دارند . این موضوع که فیبرهای سنتتیک سبب نفخ کمتری در مقایسه با فیبرهای طبیعی می شوند به صورت کامل مشخص نشده است . از طرف دیگر برخی بیماران بدلیل سوء هضم کولونی فیبر ، دچار تشدید نفخ می شوند. بدلیل بی خطر بودن مصرف فیبر ، یک دوره درمان با فیبر در تمام بیماران IBS بخصوص آنهایی که یبوست دارند ، توصیه می شود . مقدار مصرف فیبر بایستی براساس پاسخ بیمار تنظیم شود . شروع فیبر به میزان نصف یا یک قاشق مرباخوری در روز روش معقولانه ای به نظر می رسد .

- درمانهای روانی- اجتماعی : درمانهای رفتاری ، سبب افزایش توانایی بیمار در مقابله با استرس می شود گرچند اثر آنها تاکنون نامشخص مانده است (۷۳، ۸۳) .

- هیپنوتیزم ، بیوفیدبک و رواندرمانی ، سبب کاهش اضطراب ، تغییرات رفتاری مثبت ، افزایش مسئولیت پذیری بیمار و افزایش در گیر شدن بیمار در روند درمانی خود و نتیجتاً کاهش درد در وی می شود (۸۴) .

یک بررسی سیتماتیک که شامل بیست و پنج مطالعه کنترل شده می باشد نشان داده است که مداخلات روان درمانی ، ارجحیت بیشتری نسبت به درمانهای رایج دارد (۸۵) . مطالعه دیگری که به بررسی اثرات درمانی روشهایی مانند شناخت درمانی ، روان درمانی دینامیک و هیپنوتراپی پرداخته است نیز اثرات مفیدتر این روشها را نسبت به درمانهای مرسوم نشان داده است (۸۶) .

- درمان دارویی : درمان دارویی در IBS فقط یک درمان کمکی محسوب می شود . علاوه بر این انتخاب دارو برای هر بیمار بستگی به شکایت اصلی وی دارد . بنابراین بیمار مبتلا به IBS با اسهال غالب ، درمان متفاوتی با بیمار مبتلا به IBS با یبوست غالب دارد .

توصیه ما بر اینستکه از درمان طولانی مدت دارویی در بیماران IBS پرهیز شود زیرا این بیماری برای تمامی عمر وجود داشته و تأثیر درمانهای طولانی مدت ، ثابت نشده است . مشکل اصلی در مورد تأثیر بخشی درمان دارویی به مسایلی همچون ناهمگون بودن بیماران IBS ، عدم وجود مارکر تشخیصی برای بیماری و پاسخ بسیاری از بیماران به دارونما برمی گردد(۸۷) .

- داروهای آنتی اسپاسمودیک : داروهای ضد اسپاسم به میزان وسیعی در درمان IBS بکار می روند. برخی آنتی اسپاسمودیک ها مانند هیوسین ، سیمتروپیوم ، پیناوریوم و روغن نعناع ممکن است اثرات درمانی کوتاه مدت داشته باشند اما مصرف طولانی مدت آنها ، تأثیر مثبتی نشان نداده است(۸۱) .

آنتی اسپاسمودیک ها یا مستقیماً عضلات صاف روده ای را هدف قرار می دهند (مانند مبورین و پیناورین) یا با مکانیسم آنتی کولینرژیک یا آنتی موسکارینیک عمل می نمایند (مانند دی سیکلومین و هیوسین) (۸۱). مهار انتخابی عضلات صاف سیستم گوارش سبب کاهش فعالیت حرکتی کولون شده که این حالت می تواند در بیماران با شکایت درد شکمی بعد از غذا خوردن، گاز، نفخ و احساس فوریت دفع کمک کننده باشد (۸۸).

یک متا آنالیز که شامل ۳۲ بررسی کنترل شده در مورد اثرات داروهای شل کننده عضلات صاف دستگاه گوارش بوده نشان داده است که اثرات این داروها بسیار مؤثر تر از دارونما بوده است (۸۹). اما یک متا آنالیز دیگر، اثرات ضعیفی از تأثیر این داروها را در دفع درد شکمی و سایر علائم نشان داده است (۹۰). یک بررسی سیستماتیک دیگر، فقط اثرات این داروها را در کوتاه مدت به اثبات رسانده است (۸۱). تجویز این داروها بایستی بر اساس نیاز بیمار و یا پیشگیری از اثر یک استرسور در ایجاد حمله باشد. دوز تیپیک این داروها در مورد دی سیکلومین ۲۰ میلی گرم چهار بار در روز از راه خوراکی یا در صورت نیاز و در مورد هیوسین ۰/۱۲۵ تا ۰/۲۵ میلی گرم به صورت خوراکی یا زیر زبانی سه تا چهار بار در روز می باشد. در مورد هیوسین آهسته رهش این دوز ۰/۳۷۵ تا ۰/۷۵ میلی گرم به صورت خوراکی هر دوازده ساعت می باشد.

داروهای ضد افسردگی: داروهای ضد افسردگی می توانند علاوه بر اثرات خود بر روی خلق با اثر تسکینی در IBS مؤثر باشند و بدین لحاظ در دردهای نوروپاتیک هم مؤثر هستند (۹۴-۹۱). مکانیسم احتمالی در مورد اثرات ضد درد ضد افسردگی های سه حلقه ای (TCAs) و احتمالاً مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs)، تسهیل در آزاد سازی اندورفین های اندوژن، و مهار باز جذب نوراپینفرین است که منجر به تشدید عملکرد مهاری نورونهای پایین رونده و همچنین بلوک سروتونینی شود (۹۴،۹۵).

داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای همچنین از طریق اثرات آنتی کولینرژیک سبب کاهش سرعت ترانزیت روده می شوند (۹۴) که این اثر می تواند سبب تسکین علائم در بیماران IBS با غلبه اسهال شود. یک متا آنالیز که شامل ۱۲ مطالعه کنترل شده در مورد مقایسه اثرات داروهای ضد افسردگی و دارونما بوده است نشان می دهد که داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای سبب بهبود علائم در بیماران IBS شده اند (۹۶). مطالعه سیستماتیک بعدی نشان داد که داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و داروهای مهار کننده انتخابی باز جذب سروتونین اثرات بهبودی بیشتری (نسبت به دارونما) در بیماران IBS ایجاد کرده اند و سبب کاهش درد شکمی گردیده اند (۸۱). مطالعه کنترل شده بعدی نشان داد که آمی تریپ تیلین نسبت به سایر داروهای این گروه اثرات درمانی بهتری در رفع علائم بیماران بزرگسال مبتلا به IBS داشته است (۹۷).

بهبودی دردهای نوروپاتیک با ضد افسردگی های سه حلقه ای در دوزی کمتر از آن مقدار که برای درمان افسردگی به کار می رود روی می دهد. بنابراین اگر داروی ضد افسردگی جهت درمان IBS استفاده شود باید با دوز پایین شروع گردیده و سپس دوز آن بر اساس پاسخدهی و یا تحمل بیمار، تنظیم گردد. با توجه

به اینکه اثر ضد افسردگی ها با تأخیر حدود چهار هفته ای شروع می شود بنابراین در مورد افزایش دوز یا اطلاق عدم پاسخ به درمان ، باید مدتی صبر نمود . نمونه هایی از داروهای ضد افسردگی که در IBS کاربرد دارند عبارتند از : آمی تریپتیلین ، ایمی پرامین ، نورتریپ تیلین و دزی پرامین ( با دوز ۱۰ تا ۲۵ میلی گرم موقع خواب ) . دوز اولیه باید بر اساس پاسخ و تحمل بیمار تنظیم شود . تجویز ضد افسردگی های سه حلقه ای در بیماران IBS مبتلا به یبوست بایستی با احتیاط باشد . پاروکسیتین و فلوکسیتین ( ۲۰ میلی گرم خوراکی روزانه ) ، سرتالین ( ۱۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه ) یا دیگر ضد افسردگی ها در صورت وجود افسردگی همزمان مصرف می شوند (۹۸) . در حالی که همه این داروهای به صورت کلینیکی مصرف می شوند تجربیات منتشر شده اندکی در مورد ضد افسردگی هایی مانند مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین ( SSRIs ) یا مهار کننده های باز جذب سروتونین- اپی نفرین ( SNIRs ) در دست است. نتایج چندین مطالعه در مورد این داروها به خصوص مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین ( SSRIs ) متفاوت بوده است (۹۸-۱۰۲) .

- داروهای ضد اسهال : در بیماران IBS با غلبه اسهال گرچه مدفوع ، اسهالی و متناوب می باشد ولی حجم کلی روزانه آن نرمال است. یک مرور سیستماتیک که شامل سه مطالعه کنترل شده می باشد تأثیر لوپرامید در درمان این بیماران را بررسی کرده است (۸۱،۱۰۳،۱۰۴،۱۰۵) . همه این مطالعات ، کوتاه مدت بوده ، تعداد اندکی بیمار را در بر گرفته و معیارهای استاندارد برای مشخص کردن بیماران را نداشته اند . در مجموع تمام مطالعات نشان داده اند که لوپرامید برای رفع اسهال در این بیماران مفید بوده اما برای سایر شکایات و نیز درد شکمی آنها مؤثر نبوده است . تجویز لوپرامید به روش " در صورت نیاز (PRN)" مؤثرتر بوده است و برای بیمارانی که اسهال بعد از غذا خوردن پیدا می کنند به صورت مصرف قبل از غذا نیز، اثربخش بوده است .

ازلوپرامید در بیماران IBS با غلبه یبوست نباید استفاده کرد و همچنین تجویز آن در بیمارانی که IBS متناوب اسهالی-یبوستی دارند بایستی با احتیاط باشد.

- بنزودیازپین ها : داروهای ضد اضطراب ، مصرف محدودی در بیماران مبتلا به IBS دارند زیرا این داروها سبب وابستگی ، تداخل دارویی و در صورت قطع ، علائم ترک می شوند . علاوه بر این ، بنزودیازپین ها با تحریک گاما آمینوبوتیریک اسید ( GABA ) آستانه درد را پایین آورده و سبب کاهش سروتونین مغزی می شوند . بنابراین مصرف کوتاه مدت آنها ( کمتر از دو هفته ) برای مرحله حاد اضطراب که سبب ایجاد علائم در بیماران مبتلا به IBS شده است مفید می باشد (۷۳) .

- آنتاگونیست های گیرنده ۳-هیدروکسی تریپتامین ( سروتونین ) : آنتاگونیست های گیرنده ۳-هیدروکسی تریپتامین مانند آلوسترون ، سیلانسترون ، اندانسترون و گرانی سترون سبب تعدیل فعالیت سیستم آوران احشایی از دستگاه گوارش شده و ممکن است سبب رفع درد شکمی شوند (۱۰۶،۱۰۷) . یک متا آنالیز که

شامل چهارده مطالعه کنترل شده تصادفی در مورد آلوسترون و سیلانسترون بوده است تأثیر بخشی این داروها در بهبود کلی شکایات بیماران IBS و رفع درد شکمی آنها را ثابت کرده است (۱۰۸).

آلوسترون از طریق اثر بر سیستم عصبی آوران احشایی و با تأثیر بر موتیلیتی و ترشح دستگاه گوارش، کاربرد مؤثری در بیماران IBS دارد (۱۰۹). در مطالعات کلینیکی، این دارو عمدتاً در زنان مبتلا به IBS با غلبه اسهال مؤثر بوده است.

با توجه به عوارض جانبی آلوسترون از قبیل کولیت ایسکمیک و عوارض مرتبط با ایجاد یبوست، سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) این دارو را از داروخانه‌ها جمع‌آوری کرده است. با توجه به نیاز برخی بیماران به این دارو، FDA مدتی بعد این دارو را با شرایط تجویز کنترل شده‌ای وارد داروخانه‌ها نمود.

- آگونیستهای گیرنده ۴- هیدروکسی تریپتامین (سروتونین): آگونیستهای گیرنده ۴- هیدروکسی تریپتامین سبب تحریک آزادسازی نوروترانسمیترها و افزایش موتیلیتی کولون می‌شوند و بهمین دلیل در بیماران IBS با غلبه یبوست کاربرد دارند (۱۱۰). داروی اول این گروه (تاگاسرود یا زلنورم) در ابتدا برای درمان بیماران IBS تایید شد اما در مارس ۲۰۰۷ بدلیل ایجاد عوارض قلبی-عروقی از داروخانه‌ها جمع‌آوری شد. این دارو سپس با شرایط تجویز کنترل شده‌ای مجدداً وارد بازار گردید.

- لوبی پروستون: لوبی پروستون دارویی است که بطور موضعی بر روی کانالهای کلر تأثیر گذاشته و سبب افزایش ترشحات روده‌ای غنی از کلر می‌شود. این دارو، ابتدا برای درمان یبوست مزمن ایدیوپاتیک توسط FDA تایید شد اما بعداً برای استفاده در زنان بالای ۱۸ سال مبتلا به IBS با غلبه یبوست نیز تایید گردید.

تایید این دارو بر اساس دو مطالعه چند مرکزی بود که بر روی ۱۱۵۴ بیمار مبتلا به IBS با غلبه یبوست (که ۹۲٪ آنها زن بودند) انجام گرفت. این بیماران تحت درمان با لوبی پروستون (۸ میکروگرم دو بار در روز) و دارونما برای ۱۲ هفته قرار گرفتند (۱۱۱). بیمارانی که لوبی پروستون دریافت کرده بودند بطور معناداری پاسخدهی بهتری داشتند (۱۸٪ در مقابل ۱۰٪ در گروه دارونما). عوارض جانبی شدید دارو مشابه با دارونما بود. شایعترین عارضه جانبی دارو، تهوع بود (۸٪ در مقابل ۴٪ در گروه دارونما). پیگیری ۵۲۲ تن از این بیماران نشان داد که بهبودی آنها تا ۵۲ هفته ادامه داشته است. دوز تایید شده برای درمان IBS (۸ میکروگرم دو بار در روز) دوز پایین تری نسبت به دوز مصرفی در یبوست مزمن ایدیوپاتیک می‌باشد.

در مورد مقایسه اثر لوبی پروستون با سایر داروها، هیچ بررسی مقایسه‌ای صورت نگرفته و بی‌ضرری طولانی مدت آن ثابت نشده است. علاوه بر این، با توجه به پاسخ بیماران به دارونما در برخی مطالعات و نیز طرح این موضوع که لوبی پروستون آیا واقعاً با اثر ترشحي سبب بهبود بیماران IBS می‌شود یا خیر، سبب این پیشنهاد شده است که لوبی پروستون فقط برای بیمارانی تجویز شود که به سایر درمانها پاسخ نداده باشند.

- آگونیستهای گوانیلات سیکلاز: لیناکلوتید یک آگونیست گوانیلات سیکلاز است که سبب افزایش ترشح روده ای و افزایش حرکات روده ای می شود. در فاز سه مطالعه ای که ۴۲۰ بیمار IBS با غلبه یبوست در آن شرکت دارند بهبودی در دفعات اجابت مزاج و شکایات کلی بیماران دیده شده است (۸۱).

- آنتی بیوتیک ها: گزارشات پراکنده ای در مورد اثربخشی آنتی بیوتیک ها در برخی بیماران IBS منتشر شده است (۱۱۵-۱۱۲). آنتی بیوتیک ها عمدتاً بر روی بیمارانی موثر بوده اند که دچار نفخ بوده اند اما بر روی سایر شکایات بیماران مانند درد شکمی و تغییرات اجابت مزاج موثر نبوده اند. مکانیسم هایی که سبب این تاثیر می شوند ناشناخته اند اما تصور می شود اثر عمده آنها در مهار باکتری های تولید کننده گاز باشد. البته این مطالعات نتوانسته اند این نظریه که رشد بیش از حد باکتری در روده باریک، مسبب شکایات بیماران IBS است را به اثبات رسانند.

علاوه بر این، مطالعه دیگری در مورد رشد بیش از حد باکتری در روده باریک با روش تست تنفسی لاکتولوز انجام شده است اما این مطالعه نتوانسته است بین بیماران IBS و افراد سالم، تفاوت معناداری پیدا کند (۱۱۶).

بنا بر این طرح موضوعاتی مانند رشد بیش از حد باکتری، فواید مصرف آنتی بیوتیک، و روشهای بررسی رشد بیش از حد باکتری نیازمند بررسی های تکمیلی می باشد.

- درمانهای جایگزین: برخی درمانهای جایگزین از قبیل گیاهان دارویی، پروبیوتیک ها، طب سوزنی و مکمل های آنزیمی در درمان بیماران IBS مطرح گردیده اند (۱۱۷-۱۱۹) اما این درمانها تا بحال، نامطمئن بوده اند.

### راهنماهای عمده درمانی (Guide lines)

راهنماهای اداره بیماران مبتلا به IBS بوسیله انجمن ها و سازمان های متعددی از جمله انجمن گاستروانترولوژی امریکا پیشنهاد شده است (۸۱).

### خلاصه و توصیه

درمان بیماران IBS بر اساس شدت بیماری و نیز شکایات اصلی بیمار، متفاوت می باشد:

- شکایات خفیف: بیماران با علائم خفیف و گهگاه، معمولاً اختلال عملکردی یا روانی عمده ای ندارند. بنا بر این توصیه ما در مورد این گروه از بیماران، ارتباط مناسب پزشک - بیمار، آموزش، اطمینان بخشی، رعایت رژیم غذایی و استفاده از فیبر (در صورتیکه از نفخ شاکی نباشند) می باشد و درمان دارویی در این گروه از بیماران توصیه نمی شود.

- شکایات متوسط : این گروه از بیماران علاوه بر اینکه به دلیل شدت شکایات شان دچار اختلال عملکرد در فعالیت های روزانه شان می باشند ممکن است از مشکلات روانی نیز در رنج باشند . ما توصیه می کنیم شکایات این بیماران و فاکتورهای تشدید کننده آن از قبیل عدم تحمل شیر، مصرف کافئین و استرسورهای خاص بمدت چند هفته تحت نظر باشند. اصلاح رژیم غذایی ، تغییرات رفتاری و روان درمانی ممکن است در این بیماران مفید باشد.

در مورد این گروه از بیماران مطالعات تصادفی نشان داده است که دارودرمانی مؤثرتر از تجویز دارونما می باشد. گرچه مطالعات دیگری به این نکته تأکید دارند که درمان های غیر دارویی مانند فیبر هم می تواند در کنار دارودرمانی مؤثر باشند توصیه ما در این گروه از بیماران ، دارودرمانی به جهت کنترل علائم بیماران است مضافاً بر این که داروهایی مانند ضد افسردگی ها باید ماهها یا سالها ادامه یابند . انتخاب دارویی ما در این گروه از بیماران بر اساس شکایت غالب و نیز پاسخ آنها به درمان است.

- شکایات شدید : بخش کوچکی از بیماران IBS دچار علائم شدید و غیر بهبود یابنده می باشند که اغلب همراه با مشکلات عمده روانی و مراجعات مکرر است . توصیه ما در این گروه از بیماران استفاده از رفتاردرمانی و داروهای روانپزشکی است.

## منابع

- 1-Talley, NJ, Zinsmeister, AR, Van Dyke, C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927.
- 2-Drossman, DA, Zhiming, L, Andruzzi, E, et al. US householders survey of functional gastrointestinal disorders: Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1569.
- 3-American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:S1.
- 4-Hahn, BA, Saunders, WB, Maier, WC. Differences between individuals with self-reported irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like symptoms. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2585.
- 5-Saito, YA, Locke, GR, Talley, NJ, et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2816.
- 6-Thompson, WG, Irvine, EJ, Pare, P, et al. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002; 47:225.

- 7-Hungin, AP, Whorwell, PJ, Tack, J, Mearin, F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:643.
- 8-Jones, R, Lydeard, S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304:87.
- 9-Ford, AC, Forman, D, Bailey, AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1229.
- 10-Everhart, JE, Renault, PF. Irritable bowel syndrome in office based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998.
- 11-Sandler, RS, Everhart, JE, Donowitz, M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122:1500.
- 12-Longstreth, GF, Thompson, WG, Chey, WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480.
- 13-Swarbrick, ET, Bat, L, Hegarty, JE, et al. Site of pain from the irritable bowel. *Lancet* 1980; 2:443.
- 14-Connell, AM, Hilton, C, Irvine, G, et al. Variation of bowel habit in two population samples. *Br Med J* 1965; 5470:1095.
- 15-White, AM, Stevens, WH, Upton, AR, et al. Airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100:68.
- 16-Hudson, JI, Goldenberg, DL, Pope, HG, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92:363.
- 17-Manning, AP, Thompson, WG, Heaton, KW, Morris, AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2:653.
- 18-Talley, NJ, Phillips, SF, Melton, LJ, et al. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31:77.
- 19-Smith, RC, Greenbaum, DS, Vancouver, JB, et al. Gender differences in Manning criteria in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100:591.
- 20-Taub, E, Cuevas, JL, Cook, EW 3rd, et al. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis: Gender and race comparisons. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2647.
- 21-Camilleri, M, Choi, MG. Irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:3.
- 22-Kruijs, W, Thieme, C, Weinzierl, M, et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87:1.
- 27-Hammer, J, Talley, NJ. Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107:5S.
- 23-Frigerio, G, Beretta, A, Orsenigo, G, et al. Irritable bowel syndrome: Still far from a positive diagnosis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:164.
- 24-Schmulson, MW, Chang, L. Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107:20S.

- 25-Svendsen, JH, Munck, LK, Andersen, JR. Irritable bowel syndrome-prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:415.
- 26-Levy, RL, Jones, KR, Whitehead, WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: Heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121:799.
- 27-Snape, WJ Jr, Carlson, GM, Cohen, S. Colonic myoelectric activity in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1976; 70:326.
- 28-Latimer, P, Sarna, S, Campbell, D, et al. Colonic motor and myoelectrical activity: A comparative study of normal subjects, psychoneurotic patients, and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1981; 80:893.
- 29-Jepsen, JM, Skoubo-Kristensen, E, Elsborg, L. Rectosigmoid motility response to sham feeding in irritable bowel syndrome: Evidence of a cephalic phase. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:53.
- 30-Kellow, JE, Eckersley, GM, Jones, M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37:168.
- 31-Dorn, SD, Palsson, OS, Thiwan, SI, et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 2007; 56:1202.
- 32-Lawal, A, Kern, M, Sidhu, H, et al. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; 130:26.
- 33-Lasser, RB, Bond, JH, Levitt, MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975; 293:524.
- 34-Serra, J, Azpiroz, F, Malagelada, JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48:14.
- 35-Serra, J, Salvioli, B, Azpiroz, F, Malagelada, JR. Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:700.
- 36-Houghton, LA, Lea, R, Agrawal, A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006; 131:1003.
- 37-Cook, IJ, van Eeden, A, Collins, SM. Patients with irritable bowel syndrome have greater pain tolerance than normal subjects. *Gastroenterology* 1987; 93:727.
- 38-Munakata, J, Naliboff, B, Farzaneh, H, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112:55.
- 39-Trimble, KC, Farouk, R, Pryde, A, et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific; Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1607.
- 40-Zigheboim, J, Talley, NJ, Phillips, SF, et al. Visceral perception in irritable bowel syndrome: Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci* 1995; 40:819.
- 41-Chun, AB, Desautels, S, Slivka, A, et al. Visceral algesia in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III. *Dig Dis Sci* 1999; 44:631.

- 42-Silverman, DH, Munakata, J, Ennes, H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112:64.
- 43-Mertz, H, Morgan, V, Tanner, G, Pickens, D. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000; 118:842.
- 44-Bueno, L, Fioramonti, J, Garcia-Villar, R. Pathobiology of visceral pain: Molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: A source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278:G670.
- 45- Whitehead, WE, Palsson, OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: Psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998; 115:1263.
- 46- Chadwick, VS, Chen, W, Shu, D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778.
- 47-Liebrechts, T, Adam, B, Bredack, C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:913.
- 48-Tornblom, H, Lindberg, G, Nyberg, B, Veress, B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:1972.
- 49- Barbara, G, Stanghellini, V, De Giorgio, R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:693.
- 50-Guilarte, M, Santos, J, de Torres, I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56:203.
- 51-Neal, KR, Hebden, J, Spiller, R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: Postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314:779.
- 52-Gwee, KA, Graham, JC, McKendrick, M, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996; 347:150.
- 53-McKendrick, MW, Read, NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. *J infect* 1994; 29:1.
- 54- Marshall, JK, Thabane, M, Garg, AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131:445.
- 55-Marshall, JK, Thabane, M, Borgaonkar, MR, James, C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:457.
- 56-Tornblom, H, Holmvall, P, Svenungsson, B, Lindberg, G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:461.

- 57- Ruigomez, A, Garcia Rodriguez, LA, Panes, J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:465.
- 58-Halvorson, HA, Schlett, CD, Riddle, MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1894.
- 59-Thabane, M, Kottachchi, DT, Marshall, JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:535.
- 60-Gwee, KA, Leong, YL, Graham, C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44:400.
- 61-Everest, PH, Goossens, H, Butzler, JP, et al. Differentiated Caco-2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *E coli*. *J Med Microbiol* 1992; 37:319.
- 62-Swain, MG, Blennerhassett, PA, Collins, SM. Impaired sympathetic nerve function in the inflamed rat intestine. *Gastroenterology* 1991; 100:675.
- 63-Niaz, Sk, Sandrasegaran, K, Renny, FH, Jones, BJ. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31:53.
- 64-Sinha, L, Liston, R, Testa, HJ, Moriarty, KJ. Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:839.
- 65- Spiller, RC, Jenkins, D, Thornley, JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47:804.
- 66-Dunlop, Sp, Jenkins, D, Neal, KR, Spiller, RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651.
- 67-Muldoon, C, Maguire, P, Gleeson, F. Onset of sucrase-isomaltase deficiency in late adulthood. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2298.
- 68-Ilnyckyj, A, Balachandra, B, Elliott, L, et al. Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:596.
- 69- Whitehead, WE, Bosmajian, L, Zonderman, AB, et al. Symptoms of psychological distress associated with irritable bowel syndrome: Comparisons of community and medical clinic samples. *Gastroenterology* 1988; 95:709.
- 70-Drossman, DA, Leserman, J, Nachman, G, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990; 113:828.
- 71-Keck, ME, Holsboer, F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22:835.
- 72-Sagami, Y, Shimada, Y, Tayama, J, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53:958.

- 73-Drossman, DA, Thompson, WG. The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multi-component treatment approach. *Ann Intern Med* 1992; 116:1009.
- 74-Owens, DM, Nelson, DK, Talley, NJ. The irritable bowel syndrome: Long-term prognosis and the physician-patient relationship. *Ann Intern Med* 1995; 122:107.
- 75-Vesa, TH, Seppo, LM, Marteau, PR, et al. Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:710.
- 76-Bohmer, CJ, Tuynman, HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: A 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:941.
- 77-Choi, YK, Johlin, FC Jr, Summers, RW, et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1348.
- 78-Hasler, WL, Owyang, C. Irritable bowel syndrome. In: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada, T (Ed) 4th edition, JB Lippincott, Philadelphia 2003. p.1817.
- 79-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.
- 80-Friedman, G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:313.
- 81- American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:S1.
- 82-Drossman, DA, Whitehead, WE, Camilleri, M. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112:2120.
- 83-Lackner, JM, Jaccard, J, Krasner, SS, et al. Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe irritable bowel syndrome: clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:899.
- 84-Drossman, DA, Chang, L. Psychosocial factors in the care of patients with gastrointestinal disorders. In: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada, T (Ed) 4th edition, JB Lippincott, Philadelphia 2003. p.636.
- 85- Zijdenbos, IL, de Wit, NJ, van der Heijden GJ, et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006442.
- 86-Lackner, JM, Jaccard, J, Krasner, SS, et al. How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2007; 133:433.
- 87- Jailwala, J, Imperiale, TF, Kroenke, K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133:136.
- 88-Lynn, RB, Friedman, LS. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329:1940.
- 89-Poynard, T, Regimbeau, C, Benhamou, Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:355.

- 90-Quarero, A, Meineche-Schmidt, V, Muris, J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18; (2):CD003460.
- 91-Eisendrath, SJ, Kodama, KT. Fluoxetine management of chronic abdominal pain. *Psychosomatics* 1992; 33:227.
- 92-Hameroff, SR, Weiss, JL, Lerman, JC, et al. Doxepin's effects on chronic pain and depression: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:47.
- 93-Pilowsky, K, Barrow, CG. A controlled study of psychotherapy and amitriptyline used individually and in combination in the treatment of chronic intractable, "psychogenic" pain. *Pain* 1990; 40:3.
- 94-Gorard, DA, Libby, GW, Farthing, MJ. Effect of tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1995; 40:86.
- 95-Bueno, L, Fioramonti, J, Delvaux, M, Frexinos, J. Mediators and pharmacology of visceral hypersensitivity: From basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997; 112:1714.
- 96-Jackson, JL, O'Malley, PG, Tomkins, G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108:65.
- 97-Bahar, RJ, Collins, BS, Steinmetz, B, Ament, ME. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2008; 152:685.
- 98-Tabas, G, Beaves, M, Wang, J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:914.
- 99-Tack, J, Broekaert, D, Fischler, B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55:1095.
- 100-Kuiken, SD, Tytgat, GN, Boeckstaens, GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:219.
- 101-Vahedi, H, Merat, S, Rashidooon, A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:381.
- 102-Creed, F, Fernandes, L, Guthrie, E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124:303.
- 103-Cann, PA, Read, NW, Holdsworth, CD, Barends, D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29:239.
- 104-Hovdenak, N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130:81.
- 105-Efskind, PS, Bernklev, T, Vatn, MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:463.
- 106-Zigheboim, J, Talley, NJ, Phillips, SF, et al. Visceral perception in irritable bowel syndrome: Rectal and gastric responses to distention and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci* 1995; 40:819.

- 107-Prior, A, Read, NW. Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:175.
- 108- Andresen, V, Montori, VM, Keller, J, et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:545.
- 109-Gershon, MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 Suppl 2:S25.
- 110-Scott, LJ, Perry, CM. Tegaserod. *Drugs* 1999; 58:491.
- 111-Drossman, DA, Chey, WD, Johanson, JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:329.
- 112-Nayak, AK, Karnad, DR, Abraham, P, Mistry, FP. Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: the confusion with so-called 'chronic amebiasis'. *Indian J Gastroenterol* 1997; 16:137.
- 113- Sharara, AI, Aoun, E, Abdul-Baki, H, et al A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:326.
- 114- Pimentel, M, Chow, EJ, Lin, HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:412.
- 115-Pimentel, M, Park, S, Mirocha, J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:557.
- 116-Bratten, JR, Spanier, J, Jones, MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:958.
- 117-Spanier, JA, Howden, CW, Jones, MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163:265.
- 118- Liu, J, Yang, M, Liu, Y, et al. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004116.
- 119- Lim, B, Manheimer, E, Lao, L, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD005111.

