

Depresyon ve İrritabl Barsak Sendromu Birlikteliğinin Nörobiyolojisi

Neurobiology of Depression and Irritable Bowel Syndrome Comorbidity

M. Çağdaş Eker ¹ , Özlem Donat Eker ²

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir

² Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

ÖZET

İrritabl barsak sendromu (İBS) yaşamı güçleştiren ve depresyonla birlikteliği çok sık karşılaşılan işlevsel bir barsak hastalığı olmasına karşın altında yatan düzenek tam olarak aydınlatılmamıştır. Tanı ölçütleri olarak değişik zamanlarda güncellenen belirti ve bulgular tanımlanmış, son olarak Roma-III olarak belirlenen ölçütlerle karar kılınmıştır. Konstipasyon-baskın, diare-baskın ya da karma iritabl barsak sendromu şeklinde görülen, iritabl barsak sendromu sürekli veya yineleyici karın ağrısı ya da karında rahatsızlık hissi ile barsak alışkanlığındaki değişkenlik, hastanın defekasyon ile rahatlaması ve yakınmaları organik yönden açıklayacak fiziksel veya laboratuvar bulgularının olmayışı ile karakterizedir. İritabl barsak sendromu olan hastalarda major depresif bozukluk sıklığı hastaların üçte ikisini kapsayacak düzeylere kadar çıkmıştır. Ayrıca, major depresif bozukluk tanısı almış olan hastalarda da iritabl barsak sendromu ek tanısının sıkça (%30) görüldüğü bilinmektedir. Uzunca bir süre bir çeşit somatizasyon bozukluğu olduğu düşünülen ve günümüzde işlevsel gastrointestinal hastalıklar içinde yer alan iritabl barsak sendromunun altında yatan düzenek beyin-barsak eksenindedir. Düşük düzeydeki mukozal yangı ile bu yangıdan kaynaklanan sitokinler iritabl barsak sendromunun patofizyolojisine ve depresyona olan ilişkinde önemli yer tutmaktadır. Yangısal elemanların yanısıra bireysel yatkinlıkla geliştiği düşünülen lumbosakral viseral aşırı-uyarılabirliğin iritabl barsak sendromunun altında yatan esas patoloji olduğu öne sürülmüştür. Viseral aşırı-uyarılabirlik gerek sitokinler, gerekse nöromediatörler aracılığı ile gelişmekte ve stres bu düzenegin etkisini artırmaktadır. Ayrıca, bu düzenekte görevli moleküller (sitokinler, kortikotropin salgılatıcı faktör, nörokininler, monoaminler) depresyon patofizyolojisinde de rol oynamaktadır. Ağrı matrisindeki (talampus – insula - prefrontal korteks) artmış etkinlik ve endojen ağrı-kesici sistemin yetersizliğinin iritabl barsak sendromu belirtilerinin abartılı hissedilmesine neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum bedenin kortikal temsilinde aksamalara ve olumsuz emosyonel yaşantılara neden olmaktadır. Sitokinler, kortikotropin salgılatıcı faktör, nörokininler (substans P, nörokinin A ve nörokinin B) ile monoaminlerin (serotonin ve norepinefrin) etkileşimindeki ve nöroanatomik işlevlerdeki bireysel farklılıklar, bazı iritabl barsak sendromu hastalarında major depresyon görülürken bazılarında görülmemesini açıklayabilir. Dahası, depresyon ve anksiyete bozukluklarının eşlik ettiği iritabl barsak sendromu hastalarının belirtilerden daha çok yakındığı da bilinmektedir. Tedavi konusunda klinisyenlerin pek çok seçeneği değerlendirdiği iritabl barsak sendromuna depresyona eşlik etmesi durumunda sağaltımda öncelikli antidepresanlara yer verilmesi önerilmektedir. Antidepresan ilaçlar arasında birinci sırada güvenlik ve yan etki profili açısından seçici serotonin geri-alım inhibitörleri yer almaktadır. Bununla birlikte, trisiklik antidepresanların da iritabl barsak sendromunda düşük dozlarda bile yararlı olabileceği bildirilmektedir. Bunların dışında hipnoz, destekleyici veya bilişsel davranışçı terapiler, diyet ve defekasyon alışkanlıklarının gözden geçirilmesinin de yararlı olduğu şeklinde görüşler de bulunmaktadır. Major depresyona sıkça eşlik eden ve yaşamı güçleştiren bir rahatsızlık olan iritabl

barsak sendromunun psikiyatri hekimlerince tanınması irritable barsak sendromunun eşlik ettiği depresyon tedavisinde başarı şansını artıracaktır. Bu gözden geçirme yazısında irritable barsak sendromunun depresyonla birlikteliğine ilişkin kanıtlar ile bu birlikteliğin altında yatan olası biyolojik düzenekler ve buradan hareketle güncel tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: major depresif bozukluk, irritable barsak sendromu, komorbidite, nörobiyoloji, sağaltım

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is a disabling functional disorder with a frequent comorbidity of depression though underlying mechanisms remain yet little understood. Various signs and symptoms have been determined as diagnostic criteria in recent years and standardized as Rome-III criteria. Irritable bowel syndrome can have constipation-dominant, diarrhea-dominant or mixed clinical presentations. Main features can be summarized as continuous and recurrent abdominal pain or discomfort associated with a change of stool frequency or consistency and usually relief of symptoms with defecation in the absence of physical or laboratory abnormalities indicative of an organic etiology. The frequency of major depressive disorder diagnosis reaches up to two thirds of irritable bowel syndrome patients. Moreover, the comorbidity of irritable bowel syndrome among patients with major depression is highly frequent (30%). The mechanism underlying irritable bowel syndrome which have been considered as a kind of a somatization disorder for a long time and now as a functional bowel disease is in the brain-gut axis. Low grade mucosal inflammation and cytokines originating from mucosal inflammation have important functions in the pathophysiology of irritable bowel syndrome and its comorbidity with major depression.

Besides the inflammatory factors lumbosacral visceral hyperexcitability which is an individual variation is proposed as the main underlying cause of irritable bowel syndrome. Visceral hyper-excitability is mediated by cytokines and neuro-mediators and stress is known to increase the effect of this mechanism. Furthermore, molecules participating in this mechanism (e.g. cytokines, corticotrophin releasing factor, neurokinins and monoamines) play important roles in the pathophysiology of depression. Increased activation in the pain matrix (thalamus – insula – prefrontal cortex) and insufficiency of endogenous pain inhibitory system are regarded as possible causes of excessive feeling of irritable bowel syndrome symptoms leading to the dysfunction in the cortical representation of bodily states and negative emotional experiences. Individual variations in the interaction of cytokines, corticotrophin releasing factor, neurokinins (substance P, neurokinin A and neurokinin B) and monoamines (serotonin and norepinephrine), and neuroanatomic functions may answer the question of “why do some irritable bowel syndrome patients experience depression and some do not?”. Moreover, irritable bowel syndrome patients with comorbid depression and anxiety disorders are reported to be complaining more about their irritable bowel syndrome symptoms. Although several treatment strategies are considered by clinicians in the management of irritable bowel syndrome, it is suggested that antidepressant medications to have the priority in the treatment of irritable bowel syndrome with the comorbidity of depression. Selective serotonin re-uptake inhibitors are the drug of choice regarding their safety and side effects profile. Nevertheless, tricyclic antidepressants may also have beneficial effects in lower doses than needed to treat clinical depression. Hypnosis, supportive or cognitive behavioral therapies, dietary and defecation habits management are also suggested as beneficial. The recognition of irritable bowel syndrome by psychiatrists may enhance the success of treatment of depression with the comorbidity of irritable bowel syndrome, which disables the patient and frequently accompanies to major depression. In this review, evidence for depression and irritable bowel syndrome comorbidity, the possible underlying mechanisms of this comorbidity and current treatment approaches regarding proposed mechanisms will be discussed.

Keywords: : major depressive disorder, irritable bowel syndrome, comorbidity, neurobiology, treatment

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1: 120-131

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 14 Ağustos 2009 /August 14, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

M. Çağdaş Eker, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir , Turkey
E-mail: ekercagdas@yahoo.com

İrritabl Barsak Sendromu (İBS), sık görülen ve yaşamı güçleştiren bir hastalıktır; buna karşın hastalığın düzeneği tam olarak aydınlatılamamıştır [1]. İBS sürekli veya yineleyici karın ağrısı ya da karında rahatsızlık hissi ile barsak alışkanlığındaki değişkenlik, hastanın defekasyon ile rahatlaması ve yakınmaları organik yönden açıklayacak fiziksel veya laboratuvar bulgularının olmayışı ile karakterizedir.[2,3] Bu tanımlama ve sindirim kanalı ile emosyonlar arasındaki yakın ilişki, İBS'nun işlevsel gastroenterolojik bir hastalık olarak kabul edilmesine neden olmuştur.[4,5] İBS ile ilgilenen araştırmacılar son 20 yıl içinde tanı kriterleri üzerinde çalışmış ve son olarak Roma - III kriterleri üzerinde görüş birliği sağlanmıştır (Tablo-1).[6]

Tablo.1. Roma-III Kriterleri [6]

Üç ay veya daha uzun süreyle
Karında rahatsızlık hissi veya ağrının her ayın en az üç günü boyunca
Defekasyonla rahatlama
Gaita şeklindeki değişiklik ile ilişkili
Defekasyon sıklığı ile ilişkili olması

Batı toplumlarının genel popülasyonundaki İBS sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı ölçütlerin kullanılmış olmasına da bağlı olarak %10 dolayında belirtilmiş olup kadınlarda erkeklere oranla iki veya üç kat daha sık gözlenmektedir; ancak Türkiye'de yapılan iki çalışmada kadınlardaki sıklık %7,4 ve %12,4 olarak bulunmuştur.[4,7,8] İBS'nun yaygın görülmesi ve hastaların sıkça doktor başvurularında bulunması İBS üzerindeki ilgiyi artırmıştır.[1]

İBS'nun çok sayıda nedeni olabileceği ve patofizyoloji için önerilen etkenlerin aynı anda etkili olabileceği düşünülmektedir.[4] İBS'nun etyolojisinde rol oynadığı öne sürülen etkenler arasında genetik, barsak enfeksiyonları, barsakta bakterilerin aşırı üremesi, sitokin yanıtında artış ve enflamasyon, serotoninerjik işlevlerde düzensizlik ve psikososyal etkenler yer almaktadır. [4,9,10]

Psikiyatrik rahatsızlıklarla İBS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmekte ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir.[11] İBS olan hastalarda major depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozukluklarının sıklığının arttığı bildirilmektedir.[12] Ayrıca, MDB tanısı almış olan hastalarda da İBS ek tanısının sıkça görüldüğü saptanmıştır. [3] İBS ve depresyonun sıklıkla birlikte görüldüğüne ilişkin epidemiyolojik kanıtlara karşın aradaki ilişkinin doğası tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İBS ile psikiyatrik rahatsızlıkların sıkça birlikte görülmesi sempatik etkinlikteki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır.[12,13]

Bu yazıda İBS ile depresyon arasındaki ilişkiye dair kanıtlar ele alınacak, önerilen ortak patofizyolojik düzenekler gözden geçirilerek tedaviye yönelik

yaklaşımlar tartışılacaktır. Bu iki rahatsızlığın sıkça birlikte görülmesi nedeniyle psikiyatri hekimlerinin İBS konusunda daha fazla bilgi sahibi olması, MDB tedavisinde klinisyenin elini güçlendirecek ve hastanın yaşam kalitesini artıracaktır.

Depresyon ve İBS Birlikteliği

MDB seyrinde barsak alışkanlığında değişiklik olduğu ve hatta İBS'nun da sıkça görüldüğü bilinmektedir.[3] Tollefson ve arkadaşları MDB tanısı alan hastaların %30'unda İBS ölçütlerinin karşılandığı; buna karşılık psikiyatrik açıdan sağlıklı kontrol grubunda İBS oranının %11'de kaldığını bildirmişlerdir. [14] Masand ve arkadaşları da MDB hastalarında Tollefson'a benzer şekilde İBS sıklığını %27 olarak saptamış, kontrol grubundaki İBS oranı ise %3'te kalmıştır. [15] Masand ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada distimi zemininde gelişmiş major depresif bozukluk (çifte depresyon: double depression) tanılı hastalarda ise İBS tanısının sıklığı %58'e ulaşırken kontrol grubundaki oran yine %3 ile sınırlı kalmıştır. [16]

Depresyona İBS'nun sıkça eşlik etmesinin yanısıra İBS tanılı hastalarda da MDB ektanısı oldukça yaygındır ve bu birliktelik kültürel farklılık göstermektedir. [3,17-22] Nitekim yaptığımız bir çalışmada İBS hastalarındaki MDB tanısının sıklığını %69 olarak saptanmıştır. [22] Mayer ve arkadaşları ile Creed İBS'nun erken döneminde İBS ile anksiyetenin, uzun dönemde ise depresyon birliktelik gösterdiğini belirtmiştir.[23-24] Eldeki epidemiyolojik verilere karşın, depresyon ve anksiyete bozuklukları ile birlikte görülen İBS'nun, hastaların daha sıklıkla yardım aramasına yol açtığı ve çalışmalara alınan hastaların bu özellikleri nedeniyle çalışmalarda saptanan oranların yanıltıcı olabileceği de öne sürülmüştür.[1,24] Nitekim İBS nedeniyle tedavi arayışında olan hastaların %50'den fazlasında depresyon ve anksiyete bozukluğunun da bulunduğu iddia edilmiştir.[25]

İBS'nun ağırlı ve kronik bir hastalık olmasının İBS ile MDB'un sıkça birlikte görülmesinde rol oynadığı düşünülebilir. Ancak Henningsen ve arkadaşları İBS'nun da içinde bulunduğu dört somatik-işlevsel hastalığın (İBS, ülsersiz dispepsi, fibromyalji ve kronik yorgunluk sendromu) anksiyete ve depresyonla ilişkisinin araştırıldığı ayrıntılı bir meta-analizde bu görüşün doğru olabileceğini belirtmişlerdir.[26] Henningsen ve arkadaşlarının meta-analizinden elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Somatik-işlevsel rahatsızlıklardaki yardım arama davranışının depresyon ile ilişkili olmadığı fakat anksiyete ile ilişkili olduğu
2. Tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler, çoğunlukla bir psikopatolojiye eşlik etmediğinden bu belirtilerin kabaca "anksiyete veya depresyonun bedensel yansımaları" olarak değerlendirilmelerinin yanlış olduğu
3. Tıbbi olarak açıklanabilir yakınmaları olan vakalarda da ağrı ve kronik hastalık söz konusu olduğu halde anksiyete ve depresyonun daha sıklıkla işlevsel hastalıklara eşlik etmesinin işlevsel hastalıklarda görülen anksiyete ve depresyonun sadece ağrı ya da kronisite ile açıklanması doğru olmadığı.

Bu sonuçlardan yola çıkarak Henningsen ve Herzog, İBS'nun da içinde yer aldığını iddia ettikleri, somatoform bozuklukların bir tür içsel algı (interoception) bozukluğu olduğunu ve bedenin fizyolojik durumunun algılanmasındaki bir bozukluktan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.[27].

İBS ile depresyonun yakın ilişkisine dair klinik kanıtlar bu iki rahatsızlığın altında yatan patofizyolojik düzensizliklerin bazı noktalarda kesiştiklerini düşündürmektedir. Yazının devamında bu kesişim noktaları ele alınacaktır.

İBS ve MDB'un Kesişen Nöroanatomik Dizgeleri

Henningsen ve Herzog'un depresyon ve İBS ilişkisine dair çıkarımları dikkate alındığında iki rahatsızlığın altında yatan ortak nöroanatomik dizgeler daha çok önem kazanmaktadır. Ayrıca, psikolojik durumların mide ve barsaklar üzerine etkileri de yüzyıllardır bilinmektedir. Nitekim, "sıkıntidan şişmek", "korkudan altına kaçırmak", "midesine yumruk yemiş gibi hissetmek" benzeri günlük kullanımda olan, sadece mecazi anlam taşımayan ve fizyolojik kökeni olan durumlar emosyonlarla gastrointestinal (GI) kanalın ne kadar yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Duyguların sindirim organları üzerine etkisini deneysel bir şekilde araştıran ilk kişi büyük bir olasılıkla Beaumont'dur.[5] Beaumont 1833 yılında yayınlanan yazısında bir savaşı yarası nedeniyle açık mide fistülü olan Alexis St. Martin isimli bir asker üzerindeki gözlemlerinden söz etmiştir. Beaumont'un notlarında, hasta kızdırıldığı takdirde safra akışının hızlandığı belirtilmiştir.[5]

Emosyonların bedenle ilişkisine dair çalışmalarda James ve Lange öncü rol oynamıştır ve "emosyonların aslında emosyonel bir uyarana karşı gelişen bedensel değişikliklerin algılanmasından başka bir şey olmadığını" 1880'lerde ifade eden James-Lange kuramı yeni geliştirmelerle halen güncelliğini korumaktadır. Kurama en büyük katkı MacLean'den "limbik sistem" tanımlaması ile gelmiştir. MacLean dış dünyada gelişen olayların bedenden gelen bilgilerle birleştirilerek emosyonların oluştuğunu öne sürmüştür. [28]

Güncel kuramlarda olumlu ya da olumsuz emosyonel değeri olan bir uyarana karşılaşıldığında korteksin diğer bölgeleri uyarani işleyemeden amigdala uyarılır ve beyin sapı ile hipotalamus üzerinden bedensel değişiklikler tetiklenir. [29] Bu sırada orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks de uyarani işlemeye başlar ve hippokampus, amigdala ve ventral stiatumdan uyarana ilişkin anlık ve bellekteki bilgiler çağırılarak işlenir.[28-30] Gelişen bedensel değişiklikler yine beyin sapı ve hipotalamus tarafından alınarak bedenin birinci sıra temsilieri beyin sapı ve insulada oluşturulur.[31] Bu temsiller medial parietal kortekse ve anterior singulat kortekse iletilerek ikinci sıra bedensel temsiller oluşturulur.[31] Anterior singulat korteks orbitofrontal korteks ve amigdaladan gelen bilgilerle bu bedensel temsilleri bağlam (context) ile uyumlu olarak işler ve emosyonun ne olduğu konusunda bilinç düzeyinde bir değerlendirme elde edilmiş olur. [28-31] Bu yaklaşıma göre aynı uyarana değişik bağlamlar çerçevesinde birbirine zıt emosyonlar uyandırabilir. [28]

İBS ile emosyonların ilişkisi açıklamak üzere yukarıda bahsedilen limbik sisteme denk düşen "emosyonel motor sistem" önerilmiştir. Emosyonel motor sistem, organizmanın homeostazına yönelik tehdit algılandığında devreye

giren somatik, otonomik, anti-nosiseptif ve endokrin yanıtları düzenleyen bir dizi paralel yolağın oluşmaktadır. Bu yolda norepinefrin ve serotonin (5-HT) kadar kortikotropin salgılatıcı faktör (KSF: CRF) de rol oynamaktadır. İBS gibi işlevsel GI rahatsızlıklar yanısıra panik bozukluk gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda viseral afferent yolağın yüksek duyarlılığı veya viseral afferent girdinin santralde yükseltilmesi (amplifikasyon) sonucu bazı viseral uyarıların artmış şekilde algılandığından söz edilmektedir. [24] Kolondaki distansiyon deneysel olarak artırıldığı takdirde locus ceruleusun (LC) ateşleme hızı ve bunun sonucunda sempatik deşarj ile santral sinir sisteminin uyarılması artmaktadır.[32] Bu durumda santral sinir sisteminin uyarılmışlığındaki artış GI rahatsızlık ve motilite artışı şeklinde gözlenebilirken GI rahatsızlık (kramp ve ağrı) da LC'ya ulaşan girdiler aracılığı ile santral sinir sistemini uyatabilmektedir.[33]

İBS Depresyona Neden Olabilir mi?

Bu soruya yanıt vermeden önce İBS'nun altında yatan korteks dışı dizgeleri tanımlamak yararlı olacaktır. Bu amaçla barsak, medulla spinalis ve subkortikal yapıların etkileşiminden söz edilecektir.

Pek çok İBS hastasının mukozasında aktive olmuş bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısında artış olduğu ve yangının (inflamasyon) düşük düzeyde de olsa İBS'na eşlik ettiği bilinmektedir. [9,33,35] Mast hücrelerinden salgılanan bazı mediatörlerin sinir ve kas işlevlerini değiştirebilmesi nedeniyle bu hücreler İBS patofizyolojisi için önemli adaylar arasına girmiştir.[10] Piche ve arkadaşlarının yaptıkları önemli bir çalışmada barsak mukozası düzeyinde İBS ile depresyon ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. [10] Çalışmaya alınan İBS hastaları, sağlıklı bireyler ve İBS yakınmaları olmayan depresif/tükenmiş hastaların mukoza örnekleri karşılaştırılmıştır. İBS hastalarında düşük düzeyde yangısal değişiklikler olduğu, mast hücre sayısının da İBS hastalarındaki tükenmişlik ve depresif yakınmaların şiddeti ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte İBS yakınmaları olmayan depresyon hastalarındaki barsak mukozası, yangısal açıdan sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Stresin hayvan modellerinde GI sistemdeki yangısal yanıtı tetikleyebildiği ve intestinal geçirgenliği (permeabilite) artırdığı gösterilmiştir.[36-38] Depresyonun yangıyı tetikleme-sinin yanısıra yangısal mediatörlerin de depresyonu şiddetlendirebildiği, depresyonda sitokin düzeylerinin artmış olduğu bilinmektedir. [39-41] Buna karşın Piche ve arkadaşlarının çalışmasında sadece depresyonu olan hastalarda kolon mukozasında yangı gözlenmemesine karşılık depresif yakınmaları olan İBS hastalarında barsak mukozası yangısının gözlenmesi stresin tek başına yangıyı tetiklemeye yetmediği şeklinde yorumlanmıştır. Nitekim Varghese ve arkadaşlarının yaptıkları fare çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiş ve yangıya yatkınlığın antidepresanlarla düzeltilebildiği gösterilmiştir.[42]

İBS'de gözlenen düşük düzeyde yangı ile ilişkisi olan bir başka aracı da serotoninidir. Konstipasyonun daha baskın olduğu İBS hastalarında plazma serotonin düzeylerinin düşük, diarenin daha baskın olduğu İBS hastalarında ise plazma serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur.[43] Serotonin GI kanalda sekresyonu uyarır, afferent sinirleri etkinleştirir ve distansiyona yanıt olarak gelişen peristaltik hareketlere aracılık eder. Serotoninin barsak enfeksiyonu

durumlarındaki artışı enfeksiyon etkeninin hızlıca barsaktan uzaklaştırılmasını sağlamaya yönelik bir savunma düzeneği olarak düşünülebilir. İBS'nun %25 oranında bakteriyel gastroenteritleri takiben gelişebildiği bilinmektedir.[1] Serotoninin Gı kanalındaki en önemli kaynağı enterokromaffin hücrelerdir. [44] Enfeksiyon sonrası İBS gelişmiş hastaların biyopsilerinde lenfositlerle birlikte enterokromaffin hücre artışı olduğu görülmüştür.[45] Enterokromaffin hücre artışının T lenfosit etkinliği aracılığı ile geliştiği bilinmektedir.[46,47]

İBS belirtilerinin mukozal yangı ve mast hücresi etkinliği ile ilişkisine dair kanıtlar arttıkça barsaktan ağrı matriksine (insula, dorsal anterior singulat korteks ve talamus) uyarıları taşıyan spinal afferentler de daha çok önem kazanmıştır. Öyle ki omuriliğe ulaşan artmış rektal afferent uyarım engellenirse İBS'nin klinik belirtilerinin ortadan kalktığı gösterildiğinden İBS'ndeki birincil bozukluğun rektal aşırı-duyarlılıkla (hyper-sensitivity) ilişkili lumbosakral aşırı-uyarılabilirlik (hyper-excitability) olduğu öne sürülmüştür.[48] Nitekim, sağlıklı kişiler rektal gerginliği (distansiyon) rektal ve suprapubik bölgelerde hissederken; İBS olan hastalar bu alanlara ek olarak daha yukarı abdominal dermatomları da içine alacak şekilde rektal gerginliği hissetmişlerdir.[49] Bu nedenlerle İBS hastalarının Gı spazm ve gerginlik gibi ağrılı durumlara karşı daha hassas oldukları düşünülmektedir. Gı ağrı duyusu spinotalamik ve spinoretiküler yolaklar aracılığı ile taşınır. Spinotalamik yolak (medulla spinalis-talamus-insula-parietal duyuusal korteks) ağrının yeri, sınıflaması ve şiddetinin değerlendirilmesine ilerlerken; spinoretiküler (medulla spinalis-medulla-pons-prefrontal korteks) yolak ağrı çekmeyi ve emosyonel içeriğinin değerlendirilmesine ilerler.[49] Anterior singulat korteksin ağrıya yanıt olarak beliren etkinliğinin sağlıklı bireylere göre İBS hastalarında daha fazla geliştiği ve bu yanıtın öznel ağrı hissi ile doğru orantılı olarak arttığı Mertz ve arkadaşlarının yaptığı bir işlevsel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında gösterilmiştir.[50]

İBS patofizyolojisinde rol oynayan viseral hipersensitiviteden kısmen de olsa somatostatin, nörokininler (substans P, nörokinin A ve nörokinin B) ve KSF'ün sorumlu olduğu öne sürülmektedir.[51] Somatostatin ve nörokininler ile reseptörlerinin hem Gı kanal hem de viseral ağrı iletiminden ve değerlendirmesinden sorumlu alanlarda (medulla spinalisin dorsal boynuzu, beyin sapı ve limbik sistem) bulunması dikkatleri bu mediatörler üzerine çekmiştir. Somatostatin agonistleri ile nörokinin reseptör antagonistleri İBS tedavisinde umut vaat etmektedir.

Kolon mukozasındaki yangı veya viseral aşırı-duyarlılık görülen herkeste neden İBS gelişmemekte veya İBS gelişen tüm hastalarda neden depresyon görülmemektedir? Bu sorunun olası yanıtları arasında bireysel diyet farklılıkları, genetik nedenler, barsak enfeksiyonları ile karşılaşma sıklığı ve anksiyete ile depresyona yatkınlık sayılabilir.[1,4] İBS ile MDB arasındaki patofizyolojik bağlantı özetlenecek olursa kolon mukozasından anterior singulat kortekse uzanan bir yol önerilebilir. Stresle veya enfeksiyonlarla tetiklenen mukozal yangı sonucu dolaşımdaki sitokin düzeyleri artar. Mukozal yangı 5-HT₃ reseptörü, KSF1 reseptörü, somatostatin reseptörü ve nörokininler aracılığı ile olan viseral duyu iletimindeki dengesizlik nedeniyle lumbosakral aşırı-uyarılışığa

neden olur. Medulla spinalisten spinotalamik yolağa ulaşan ağrı bilgisi 5-HT₃ reseptörü, KSF1 reseptörü ve nörokininler aracılığı ile abartılı olarak algılanır. Aynı zamanda spinoretitüküler yolaktan prefrontal kortekse ulaşan ağrı bilgisi de bağlamla ilişkili olarak ağrı deneyiminin değerlendirilmesine yol açar. Endojen ağrı baskılama sistemindeki yetersizlik ile emosyonel motor sistem harekete geçmektedir. [24,49] Emosyonların oluşmasında sözü edilen James-Lange kuramı hatırlanacak olursa (bedensel duyunun emosyonun kaynağı olması) bu tepkimelerin sonucunda ağrı hissinin bağlam ve kişinin depresyona yatkınlığı çerçevesinde MDB ile olan ilişkisi daha kolay anlaşılacaktır. Yukarıda bahsedilen nöronal dizgeler ve mediatörlerin depresyonla ilişkisi gözönüne alındığında en azından bazı İBS hastalarındaki depresyonun doğrudan İBS'nin altında yatan patofizyolojiden kaynaklandığını öne sürmek çok da yanlış olmayacaktır. Eşlik eden depresyonun İBS hastalarında belirtilerin daha şiddetli hissedilmesi ve yardım arama davranışını artırarak doktor başvurularına neden olması bu sonucun önemini artırmaktadır.[1,24]

İBS'nun eşlik ettiği MDB'un sağaltımı

Major depresyon sağaltımında kullanımı yaygın olan antidepresanların yukarıda belirtilen İBS - MDB birlikteliği de gözönüne alındığında İBS'nda da işe yaraması beklenebilir. Buna karşılık İBS'nda antidepresan ilaçların etkinliği tartışmalıdır.[52] Yine de depresyonla birlikte görülen İBS'nda ilk seçenek tartışmasız antidepresan olmalıdır. Bu durumda önceliğin seçici serotonin geri-alım inhibitörlerine (SSGİ) verilmesi önerilmekte ise de depresyonun niteliği ve ağırlığı da gözönüne alınarak trisiklik antidepresanlar (TSA) ve serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNGİ) de tercih edilebilir. TSA'ların Gİ belirtilerin stres ile ilişkili algısında düzelmeye yol açtığı, ağrı duyusunu azalttığı ve uykuyu restore ettikleri gözönüne alınarak İBS'nda kullanımı önerilmektedir. [51,53,54] Bununla birlikte İBS hastalarının TSA'ların yan etkilerinin fazlalığı ve İBS hastalarının viseral aşırı-duyarlılığı bilindiğinden İBS için önerilen TSA dozlarının antidepresan etkinlik için gereken dozların çok daha altında (10 mg/gün kadar düşük dozlar) olduğu dikkate alınmalıdır. [51]

KSF1 reseptör antagonisti ve nörokinin (NK) 1 reseptör antagonisiti gibi anksiyolitik ve antidepresan etkileri olması beklenen ancak henüz geliştirilme aşamasında olan ilaçlar ile ülkemizde bulunmayan buspiron ve klonidin de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. [51,55-60] Benzodiyazepinlerin ise, uzun süre İBS sağaltımında önde gelen ilaçlar arasında yer almalarına karşın bağımlılık gelişmesi, çekilme belirtileri, etkinliğinin sınırlı olması ve sedasyon yan etkisi gibi nedenlerle kullanımı önerilmemektedir. [51]

İBS tedavisinde farmakoterapi yanısıra diyet alışkanlığının düzenlenmesi, destekleyici veya bilişsel davranışçı terapiler, uyku kalitesinin artırılması ve hipnoz gibi tedavilerin de yararlı olabileceği bildirilmiştir. [1,4,25]

Sonuç

İBS'nun psikiyatrik rahatsızlıklara eşlik ettiği uzun süredir dikkati çekmektedir. Depresyon ile İBS birlikteliği İBS'nun yalnızca kronik bir hastalık olmasından ya da sürekli ağrı hissine yol açması veya yaşam kalitesini düşürmesinden kaynaklanmamaktadır. Gözlenen bu komorbidite, bazı İBS hastalarının limbik sistemlerinin kalıtsal ya da gelişimsel olarak viseral aşırı-duyarlılığa karşı verdikleri tepki olarak da değerlendirilebilir. Bu tepkinin içinde serotonin, norepinefrin, kortikotropin salgılatıcı faktör, nörokininler, somatostatin ve sitokinler yer almaktadır. İBS ile depresyonun birlikteliğinde öncelikle antidepressanlara yer verilmesi ile diyet ve defekasyon alışkanlıklarının gözden geçirilmesi yararlıdır. Depresyona sıkça eşlik eden ve yaşamı güçleştiren bir rahatsızlık olan İBS'nun psikiyatri hekimlerince tanınması İBS'nun eşlik ettiği depresyon tedavisinde başarı şansını artıracaktır.

Kaynaklar

1. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002; 360:555-564.
2. Wells NE, Hahn BA, Whorwell PJ. Clinical economics review: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:1019-1030.
3. Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003; 10:61-67.
4. Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *Intern Med J* 2006; 36:724-8.
5. Musial F, Hauser W, Langhorst J, Dobos G, Enck P. Psychophysiology of visceral pain in IBS and health. *J Psychosom Res* 2008; 64:589-597.
6. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standart for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15:237-241.
7. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:738-743.
8. Yilmaz S, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoğlu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract* 2005; 59:361-369.
9. Spiller R. Serotonin, inflammation, and IBS: fitting the jigsaw together? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:S115-119.
10. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57:468-473.
11. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28:1307-1318.
12. Lydiard B. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl.8):38-45.
13. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51(Suppl.1):i29-33.

14. Tollefson GD, Tollefson SL, Pederson M. Comorbid irritable bowel syndrome in patients with generalized anxiety disorder and major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3:215-222.
15. Masand PS, Kaplan DS, Gupta S, Bhandary AN, Nasra GS, Kline MD. Major depression and irritable bowel syndrome: is there a relationship. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:363-365.
16. Masand P, Kaplan D, Gupta S, Bhandary AN. The relationship between irritable bowel syndrome and double depression (dysthymia and major depression). *Depression* 1995; 3:303-308.
17. Blanchard EB, Scharff L, Schwarz SP, Suls JM, Barlow D. The role of anxiety and depression in the irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 1990; 28:401-405.
18. Toner BB, Garfinkel PE, Jeejeebhoy KN. Psychological factors in irritable bowel syndrome. *Can J Psychiatry* 1990; 35:158-161.
19. Lydiard RB, Fossey MD, Marsh W, Ballenger JC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1993; 34:229-234.
20. Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD, Katon WJ. Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychol Med* 1995; 25:1259-1267.
21. Ladep NG, Obindo TJ, Audu MD, Okeke EN, Malu AO. Depression in patients with irritable bowel syndrome in Jos, Nigeria. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7844-7847.
22. Eker MÇ, Kasap E, Elbi H, Bor S. İrritabl Barsak Sendromu Hastalarında Cinsel-Fiziksel İstismar Sıklığı ve Major Depresif Bozukluk Öyküsü Tanı İlişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* (baskıda).
23. Creed F. The relationship between psychosocial parameters and outcome in irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107(5A):745-80S.
24. Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.8):28-36.
25. North CS, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2020-2027.
26. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65:528-533.
27. Henningsen P, Herzog W. Irritable bowel syndrome and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 2008; 64:625-629.
28. Dagleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 582-589.
29. Bechara A, Naqvi N. Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nat Neurosci* 2004; 2:102-103.
30. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neuroanatomical basis for first and second-order representations of bodily states. *Nat Neurosci* 2001; 4:207-212.
31. Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28:726-733.
32. Coplan J, Lydiard RB. Brain circuits and panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1264-1276.
33. Lydiard RB. Irritabl bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 8):38-45.

34. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778-1783.
35. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:1972-1979.
36. Gué M, Bonbonne C, Fioramonti J, Moré J, Del Rio-Lachèze C, Coméra C et al. Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *Am J Physiol* 1997; 272(1 Pt 1):G84-91.
37. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med* 1999; 5:1178-1182.
38. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB, Berin MC, Taminiau JA, Groot JA, et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 1):G1037-1044.
39. Nishida A, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. New approaches to antidepressant drug design: cytokine-regulated pathways. *Curr Pharm Des* 2009; 15:1683-1687.
40. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:561-578.
41. Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:165-175.
42. Varghese AK, Verdú EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H et al. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006; 130:1743-1753.
43. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:349-357.
44. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53:1520-1535.
45. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M 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; 47:804-811.
46. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651-1659.
47. Wheatcroft J, Wakelin D, Smith A, Mahoney CR, Mawe G, Spiller R. Enterochromaffin cell hyperplasia and decreased serotonin transporter in a mouse model of postinfectious bowel dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:863-870.
48. Mayer EA. Commentary on peripheral and central contributions to hyperalgesia in irritable bowel syndrome. *J Pain* 2006; 7:539-541.
49. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51(Suppl 1):i29-33.
50. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000; 118:842-848.

51. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:919-933.
52. North CS, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2020-2027.
53. Gorelick AB, Koshy SS, Hooper FG, Bennett TC, Chey WD, Hasler WL. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 275(3 Pt 1):G460-466.
54. Rodenbeck A, Cohrs S, Jordan W, Huether G, R  ther E, Hajak G. The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia. A placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study followed by an open treatment over 3 weeks. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:423-428.
55. Okano S, Ikeura Y, Inatomi N. Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on the viscerosensory response caused by colorectal distention in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:925-931.
56. Bradesi S, Kokkotou E, Simeonidis S, Patierno S, Ennes HS, Mittal Y et al. The role of neurokinin 1 receptors in the maintenance of visceral hyperalgesia induced by repeated stress in rats. *Gastroenterology* 2006; 130:1729-1742.
57. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin(1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:877-906.
58. Tach   Y, Martinez V, Million M, Maillot C. Role of corticotropin releasing factor receptor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg Suppl* 2002; 587:16-22.
59. Habib KE, Weld KP, Rice KC, Pushkas J, Champoux M, Listwak S et al. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6079-6084.
60. Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, Bradesi S, Gale G, Fanselow M, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G704-712.