



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA KEFİRİN  
SEMPTOMLAR VE HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Bülent BARAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2008



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARDA KEFİRİN  
SEMPTOMLAR VE HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Bülent BARAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA 2008

## İÇİNDEKİLER

• Türkçe Özet .....	ii
• İngilizce Özet .....	iii-iv
• Giriş .....	1
• Genel Bilgiler .....	2-20
• Gereç ve Yöntem .....	21-24
• Bulgular .....	25-37
• Tartışma .....	38-48
• Sonuç .....	49
• Ekler .....	50-54
• Kaynaklar .....	55-60
• Teşekkür .....	61
• Özgeçmiş .....	62

## ÖZET

İrritabl barsak sendromu (İBS), semptomatik tedavilerin kullanıldığı kronik bir hastalıktır. Probiyotikler, tüm İBS alt tiplerinde kullanılabilen güvenli bir tedavi seçeneğidirler. Biz bu çalışmada, bir probiyotik olan kefirin, İBS hastalarındaki semptomlar ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konan 55 hasta 4 hafta süreyle günde iki kez 200 cc kefir veya ayran almak üzere randomize edildi. Karın ağrısı/rahatsızlığı, şişkinlik, defekasyon sayısı ve gaita kıvamı parametrelerini içeren semptom günlüğü ile takip edilen hastalar, tedavi döneminin başlangıcında ve sonunda, İBS semptom skorum sistemi (İBS-SS) ve İBS-36 hayat kalitesi ölçümü ile değerlendirildi.

Tedavi grubunda, kontrol grubuna göre hem İBS-SS hem de İBS-36 ölçümlerinde anlamlı iyileşme olduğu saptandı (sırasıyla, %64 ile %23 ve %66 ile %21,  $p<0.001$ ). İBS-SS ve İBS-36 skorları açısından yanıt veren hasta sayıları da tedavi grubunda daha fazlaydı. Bu sonuçlar semptom günlüğünden elde edilen verilerle korelasyon gösteriyordu. Tedavi grubundaki konstipasyon dominant hastalarda gaita kıvamında anlamlı düzelme saptandı.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre düzenli kefir kullanımı İBS hastalarında, semptomlar ve hayat kalitesinde kısa dönemde düzelmeye yol açabilir. Ayrıca, tedavi yanıtını değerlendirmek için farklı metodlar kullanmak, sonuçları karşılaştırarak doğrulamak için yararlı olabilir. Ancak kesin sonuçlara varmadan önce daha geniş hasta popülasyonlarında yapılan uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** İrritabl barsak sendromu, kefir, probiyotikler, semptom şiddet skoru, hayat kalitesi.

## **SUMMARY**

### **EFFECTS OF KEFIR ON SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME**

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disorder in which symptomatic treatments are used. Probiotics are a safe therapeutic option in IBS for all subtypes. In this study, we aim to investigate effects of kefir which is a probiotic, on symptoms and quality of life in patients with IBS.

Fifty five patients with a diagnosis of IBS according to Rome III criteria were randomized to receive kefir 200 cc bid or ayran for 4 weeks. Patients that monitored by a symptom diary that includes parameters as abdominal pain/discomfort, bloating, defecation frequency and stool consistency, were evaluated by IBS symptom severity scoring system (IBS-SS) and IBS-36 quality of life measure at the beginning and the end of the treatment phase.

Both IBS-SS and IBS-36 measures were significantly improved in treatment group according to control group (64% vs 23% and 66% vs 21% respectively,  $p < 0.001$ ). The number of responders for IBS-SS and IBS-36 scores was also higher in treatment group. These results were correlated with data collected from symptom diary. In patients with constipation, there was a significant improvement in stool consistency.

According to data from our study, regular kefir usage may improve both symptoms and quality of life in short term in patients with IBS. Also we think that it may be useful to evaluate treatment response by different methods to verify results with each other. But there is a need for trials in larger patient populations with longer duration before having certain conclusions.

**Key words:** Irritable bowel syndrome, kefir, probiotics, symptom severity score, quality of life.

## GİRİŞ

İrritabl barsak sendromu (İBS), patogenezi yeterince anlaşılamamış, kronik karın ağrısı ve değişmiş barsak alışkanlıklarıyla karakterize, hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen, herhangi bir organik bozukluğun söz konusu olmadığı gastrointestinal bir sendromdur (1). Tüm dünyada en sık tanısı konulan gastrointestinal hastalıklar arasında olduğundan, iş gücü kaybı ve sağlık giderleri bakımından önemi büyüktür (2). Etyopatogenezi açıklanamamıştır ve bu nedenle hedefe yönelik tedavilerden ziyade hastaların semptomlarını kontrol altında tutmaya, hayat kalitelerini arttırmaya yönelik tedaviler uygulanmaktadır (3).

Son yıllarda, serotonin başta olmak üzere çeşitli potansiyel hedefler tanımlanmış ve İBS tedavisinde kullanılmak üzere araştırılmıştır (4-7). Özellikle de tegaserod ve alosetron gibi serotonin reseptörleri üzerinden etkilerini gösteren ajanların kullanıma girmesiyle (8), uzun yıllardır ilk kez hekimlerin eline bu kadar etkili tedavi seçenekleri geçmiştir. Ancak bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda gösterilen çeşitli riskler, İBS gibi mortalite ile ilişkisiz bir hastalıkta bu risklerin alınmasının yararı konusunda soru işaretleri yaratmış ve alosetron kullanımına sınırlandırma getirilirken, tegaserod piyasadan çekilmiştir (9, 10). Bu gelişmelerin de etkisiyle, uzun yıllardır çeşitli fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılmış ve araştırılmış olan probiyotikler, İBS tedavisinde etkili ve risksiz bir seçenek olarak tekrar güncel hale gelmiştir. Bu çalışmamızda, daha önce herhangi bir hasta grubu üzerinde araştırılmamış bir probiyotik gıda olan kefirin, İBS'lu hastaların semptomları ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### İrritabl Barsak Sendromu: Tanım ve Epidemiyoloji

İBS, toplumdaki prevalansı oldukça yüksek olan, defekasyon değişiklikleriyle ilişkili abdominal ağrı ve/veya rahatsızlık ile karakterize bir fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığıdır (11). Batılı toplumlarda farklı tanı kriterleri kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda, %3–20 arasında değişen prevalanslar saptanmıştır (12). Türkiye’de ise, İBS’u ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır. İzmir, Sivas, Elazığ ve Diyarbakır’da yapılan yerel çalışmalarda İBS prevalansının %6,2 ile 19,1 arasında değiştiği bildirilmiştir. Türkiye genelinde birçok ili kapsayan, 2006 yılında yayınlanan bir araştırmada ise, birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların %33,5’inin İBS tanısı aldığı gösterilmiştir (13). Ancak hastaların en fazla %15’inin sağlık kuruluşlarına başvurduğu göz önünde bulundurulursa (14), bu oranların buzdağının yalnızca görünen kısmını oluşturduğu söylenebilir.

İBS, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir, özellikle de 3. basamak sağlık kuruluşlarına yapılan başvurularda kadınlardaki sıklık belirginleşmektedir (15). Sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların önemli bir bölümü 30–50 yaş grubundadır (3). İBS’lu hastalarda genel popülasyona göre, eşlik eden hastalıklar ya da gastrointestinal sistem dışı semptomlar daha sık görülebilir. Özellikle gastroösofageal reflü, fonksiyonel dispepsi, genitoüriner semptomlar, baş ağrısı, sırt ağrısı, fibromiyalji sendromu, psikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere, birçok rahatsızlık İBS’na eşlik edebilir (16). Bu denli selim seyirli bir hastalığın, tek başına veya diğer hastalıklarla birlikte bu kadar sık gözüküyor olması, tüm dünyada hastalığın uzun yıllardır güncelliğini korumasına yol açmıştır.



## **Patofizyoloji**

Uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen İBS'un patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Herediter ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (17). Çalışmalar, viseral hipersensitivite, anormal gastrointestinal motilite, psikolojik bozukluklar ve emosyonel stresin fizyopatolojide rol oynayabileceğini göstermektedir (3, 16). Ancak tüm araştırmalara rağmen İBS'na özgül mekanizmalar tanımlanamamıştır. Semptomların ana sebebi olarak görülen viseral hipersensitivite ve anormal gastrointestinal motiliteyi açıklamak üzere yapılan çalışmalarda, özellikle enfeksiyonlar, inflamasyon, mikrofloradaki değişiklikler, bakteriyel aşırı çoğalma, genetik, serotonin disregülasyonu ve santral sinir sistemi üzerinde durulmuştur (3).

## **Postinfeksiyöz İBS ve inflamasyon**

İBS tanılı hastaların ¼'ünün semptomlarının, bir bakteriyel gastroenterit atağından sonra başladığına dair kanıtlar vardır (postenfeksiyöz İBS) (18). Ancak gastroenterit öyküsü olmayan İBS'lu hastaların ne kadarında semptomların subklinik bir gastroenterit sonrası başlamış olabileceği bilinmemektedir. Ayrıca hafif düzeydeki inflamatuvar değişikliklerin bir grup hastada - özellikle diyare dominant grupta - altta yatan patolojiyi açıklayabileceğine dair artan kanıtlar da mevcuttur (19). Bir çalışmada postenfeksiyöz İBS'lu hastalarda barsak mukozası lamina propriasında T lenfositlerin arttığı gösterilmiş, başka bir çalışmada da postenfeksiyöz olmayan İBS'lu hastalarda mast hücrelerinde artış olduğu ortaya konmuştur (20). Bu lokal inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra, plazma sitokin düzeylerinde değişiklikler olduğu da bildirilmiştir (20).

## **Barsak mikroflorası ve bakteriyel aşırı çoğalma**

Barsak mikroflorasının karmaşık ekolojisi, bu floranın kompozisyonunun İBS başta olmak üzere çeşitli gastrointestinal hastalıklarla ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Postinfeksiyöz İBS'nun tanımlanması ve antibiyotik ilişkili diyare, mikroflora teorisini desteklemiştir. Yakın tarihli bir çalışma da, fekal mikrofloranın İBS hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklı olduğunu ortaya koymuştur (21).

Üst gastrointestinal traktusta artmış bakteri sayısı ve/veya türleri ile ilişkili, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması adı verilen sendrom (22) da İBS ile benzerlikler gösteren semptomları (karın ağrısı, gaz, distansiyon, sulu diyare) nedeniyle dikkat çekmiştir. Bu sendromun gastrointestinal ve immün etkilerinin, İBS'unda sık gözlenen semptomlar ve bu semptomları açıklamak için kullanılan fizyopatolojik mekanizmaların (anormal motilite, viseral hipersensitivite ve immün aktivasyon gibi) hemen hepsini açıklıyor olması birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur (23). Buna rağmen, İBS'lu hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma prevalansının, farklı çalışmalarda %0 ile %84 arasında bulunması çelişki yaratmıştır (24). Yine de kanıtlar, en azından İBS'lu bir grup hastada altta yatan patolojinin barsak mikroflorası ile yakından ilişkili olduğunu kuvvetle düşündürmektedir (25).

## **Genetik**

İkizler üzerinde yapılan çalışmalar ve aile taramaları, İBS'nun genetik bağlantıları olabileceğini düşündürmüştür ancak önemi halen tartışmalıdır. Genetik olarak eğilimi olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle semptomların ortaya çıkabileceği hipotezine dayanarak, olası genler üzerine araştırmalar yürütülmektedir (26).

## **Serotonin Disregülasyonu**

Vücuttaki serotoninin büyük kısmı gastrointestinal enterokromafin hücrelerinde bulunmaktadır. Serotoninin, enterik sinir sistemindeki nöronlar arasındaki, motor ve sekretuar cevaplara yol açan sinyalizasyonda önemli rolü vardır. Peristaltik refleks ve duysal iletilerin majör regülatörüdür (27). İBS'unda serotonin salınımında değişiklik olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Konstipasyon dominant İBS'unda plazma serotonin düzeyinin azaldığı ve tersine diyare dominant İBS'unda ise arttığı gösterilmiştir (20). Bu bulgular, İBS semptomlarının kontrolü için serotonin reseptörleri üzerinden etki edecek ajanlar geliştirilmesini gündeme getirmiştir. 5-hidroksitriptamin-4 (5-HT4) reseptörü parsiyel agonisti olan tegaserod konstipasyon dominant ve 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) antagonisti alosetron diyare dominant İBS'nda semptomların kontrolünde etkili bulunmuştur (3). Ancak bu ilaçlarla ilgili güvenlik sorunları ortaya çıkmıştır. Tegaserod kardiyovasküler istenmeyen etkileri nedeniyle piyasadan çekilirken, alosetronun kullanımına iskemik kolit ve ağır konstipasyon gibi ciddi istenmeyen etkileri nedeniyle sınırlandırma getirilmiştir (9, 10). Halen, serotonerjik ileti yollarındaki moleküler düzeydeki anomaliler ve serotonin reseptörleri üzerinden etki eden ilaçlar üzerindeki araştırmalar devam etmektedir (27).

## **Psikolojik faktörler**

Bahsi geçen fizyopatolojik mekanizmalar İBS semptomlarını açıklayabilmekle birlikte, İBS'nun organik bir hastalık olduğunu söylemek için yeterli değildir. Heterojen bir hastalık grubu olduğundan, tanımlanan mekanizmalardan hiçbirisi tüm hastaları açıklamamaktadır. Hastaların önemli bir kısmında çeşitli derecelerde psikolojik bozukluklar bulunmaktadır ve bu sebeple İBS uzun yıllar bir somatizasyon bozukluğu olarak da değerlendirilmiştir. Genel olarak beyin ile barsak arasındaki nörohormonal etkileşimlerin, barsak fonksiyonunun modülasyonunda çok büyük bir öneme sahip olduğu söylenebilir (28). Stres ve diğer psikososyal faktörler, barsak

motilitesini, epitelyal fonksiyonu ve viseral uyarıların santral algılanmasını etkiler. Gastrointestinal semptomları şiddetlendirebilir, tedaviye yanıtı etkileyebilir. Psikososyal faktörler, geçmiş ağrı ve hastalık tecrübelerini bilinç düzeyine taşıyarak da semptomların ortaya çıkmasına yol açabilir (3). İBS hastalarında stresin rolünü açıklamak üzere ortaya konan tek birleştirici hipotez, stres yanıtının majör mediyatörü olduğu düşünülen kortikotropin salgılatıcı hormona dayandırılmıştır. Bu hormonun İBS'lu hastalarda normal kontrollere göre kolon motilitesini daha fazla arttırdığı gözlenmiştir (29). Sağlık merkezlerine başvuran İBS'lu hastalarda anksiyete, depresyon, fobi ve somatizasyon bozukluklarına sık rastlanır. Ancak sağlık başvurusunda bulunmayan İBS'lu hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında psikolojik açıdan benzer bulunmuştur. Bu gözlem ve bulgular, psikiyatrik hastalıkların İBS'nu başlatmadığını, mevcut semptomları arttırdığını, İBS'na eğilimli kişileri ortaya çıkardığını düşündürmektedir (3).

Sonuç olarak, tüm bu fizyopatolojik mekanizmalar bir arada değerlendirildiğinde, İBS semptomlarının çeşitli biyolojik ve psikososyal faktörlerin karmaşık etkileşimlerinin sonucu olarak ortaya çıktığı görülmektedir (30).

### **Klinik özellikler ve tanı**

İBS'lu hastalar hekimlerin karşısına çok çeşitli semptomlar ile çıkabilir. Bunlar arasında gastrointestinal olduğu kadar ekstraintestinal semptomlar da vardır. Ancak, kronik karın ağrısı ve değişmiş barsak alışkanlıkları, özgül olmamakla birlikte İBS'nun karakteristik özellikleridir. Sıklıkla da karın ağrısı nedeniyle hastalar sağlık başvurusunda bulunurlar (3,12). Benzer semptomlara neden olabilecek diğer gastrointestinal hastalıklara göre çok daha yaygın görülen İBS, tanıda kullanılacak kesin biyokimyasal, yapısal veya serolojik anormallikler tanımlanmadığından bir dışlama tanısı olarak görülmüştür. Bu düşünce, karakteristik semptomları olan hastalarda dahi gereksiz tanısal testlerin yapılmasına ve maliyetlerin artmasına yol

açmıştır (12). 1978'de Manning ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri, gereksiz testlerden kaçınmak, semptomlara dayalı özgün ve duyarlı bir tanı yöntemi oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir (31). 1992'de başlayan Roma konsensus toplantıları süreci bu düşünceyi daha da ileri götürmüştür. İBS ve organik hastalığı ayırmada, Manning kriterleri ile %65-75 düzeyinde olan pozitif prediktif değer, Roma I kriterleri ile %98 düzeylerine ulaşmıştır (32). 1999'da Roma kriterleri revize edilerek, hatırlaması ve uygulanması daha kolay olan yeni kriterler (Roma II) oluşturulmuştur (11). Ancak özellikle karın ağrısı semptomu açısından daha kısıtlayıcı olan yeni kriterler, hafif düzeyde semptomları olan ve dalgalı klinik seyir gösteren hastaları atladığından duyarlılığın azalmasına yol açmıştır (33). Nisan 2006'da tekrar revize edilerek yayınlanan Roma III kılavuzunda, ağrı tanımının abdominal rahatsızlık olarak değiştirilmesi ve semptom öykü süresinin 12 aydan 6 aya indirilmesi ile, duyarlılık ve kullanılabilirlik ile ilgili sorunların üstesinden büyük ölçüde gelinmiştir (33). Roma III tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Roma III İBS tanı kriterleri\* (33).

Son 3 aydır, ardışık olması gerekmeksizin ayda en az 3 gün devam eden tekrarlayan abdominal ağrı / rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:

- Defekasyonla rahatlama
- Gaita frekansında değişiklik ile ilişkili atak
- Gaita kıvamında değişiklik ile ilişkili atak

\*Tanı için semptom geçmişinin en az 6 ay olması gereklidir.

İBS tanısı, oluşturulan kriterler sayesinde bir dışlama tanısı olmaktan çıkmaya başlamıştır. Ancak benzer klinik prezantasyonu olan diğer hastalıkların, maliyet-etkin bir yaklaşımla ekarte edilmesi önemlidir. İlk adım ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Açık uçlu soruların sorulması, hastaların kendilerini daha iyi ifade etmelerini sağlayacaktır. Özenli bir doktor-hasta ilişkisi oluşturularak hastanın güveninin kazanılması hem tanı hem de tedaviye yanıt açısından çok önemlidir (3, 20).

Hastalarda ana semptomlar, karın ağrısı veya rahatsızlık hissi ile birlikte değişmiş barsak hareketleridir (diyare ve/veya konstipasyon). Bu semptomlara eşlik eden tanıya yardımcı belirtiler mevcut olabilir. Bunlar arasında en önemlileri defekasyon sonrası tam boşalamama hissi, aşırı ıkınma / zorlanma, mukus pasajı, şişkinlik, gerginlik ve gaz şikâyetleridir. Semptom kriterlerini karşılayan hastalarda, organik bir gastrointestinal hastalığın varlığının atlanmaması için belirli klinik özelliklerin sorgulanması, İBS tanısının en önemli basamağıdır. Bu belirli klinik özellikler “alarm bulguları” olarak adlandırılır ve İBS dışında bir tanıyı işaret edebilirler. Bu bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir. Semptomların süresi, karakteri, diyetle ilişkisi, sürekliliği veya değişkenliği, eşlik eden şikâyetler, alarm bulgularının varlığı, kullanılan ilaçlar, psikososyal stres ve kişilik özellikleri ile ilgili bilgiler de öyküde özellikle sorgulanmalıdır. Elde edilecek ipuçları tanıya ve ayırıcı tanıya giren organik hastalıkların (Tablo 3) dışlanmasına yardımcı olacaktır (3, 34, 35).

**Tablo 2.** Alarm bulguları.

---

**Semptomlar**

- Kilo kaybı
- Gece semptomları
- Ateş
- Rektal kanama

**Öykü**

- Akut başlangıç ve ilerleyici semptomlar
- 50 yaşından sonra başlayan semptomlar
- Yakın tarihli antibiyotik kullanımı
- Ailede kolon kanseri veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü

**Fizik muayene**

- Abdominal kitle
- Gaitada gizli kan
- Lenfadenomegali

---

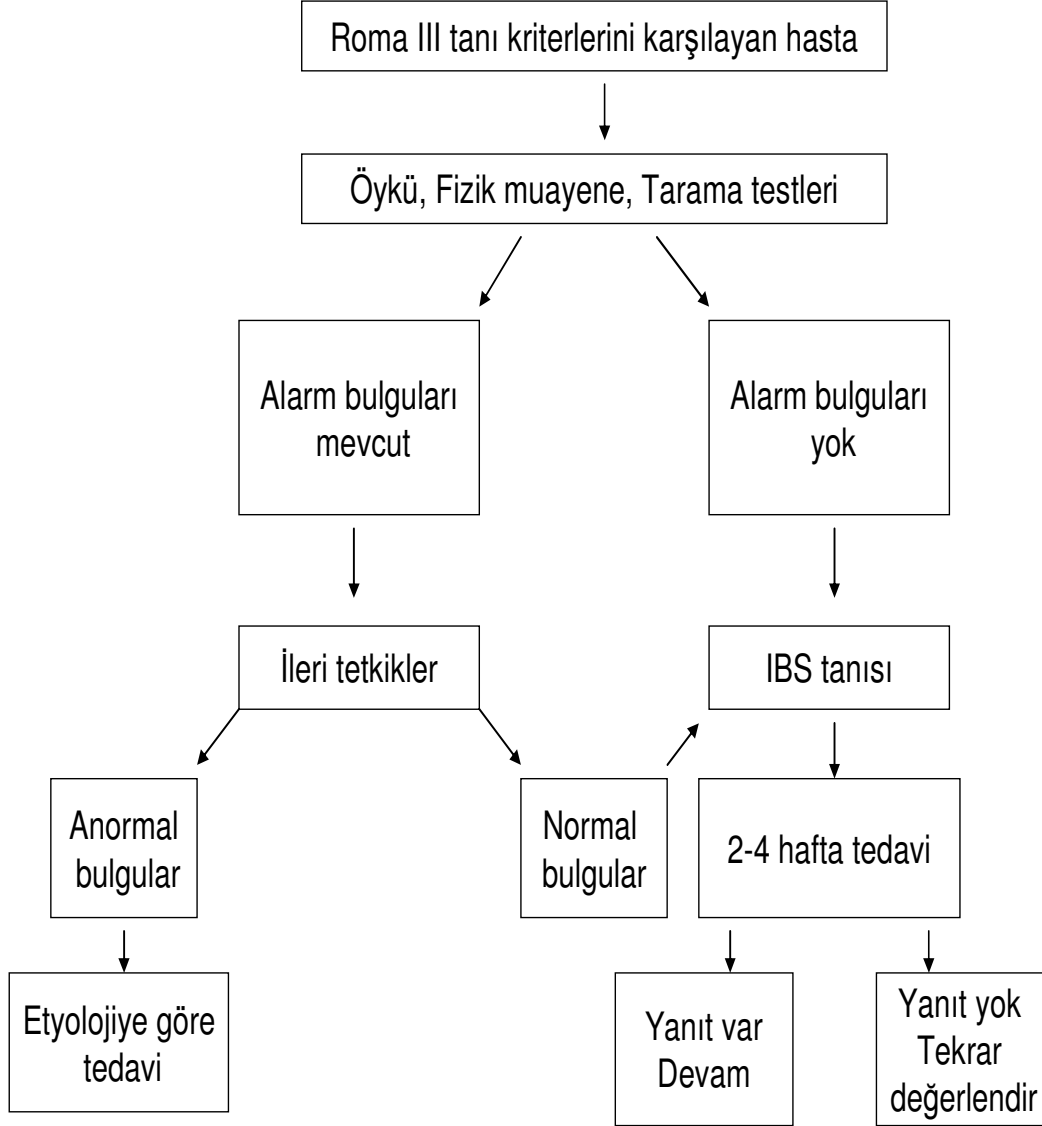
Wilson JF. In the clinic. Irritable bowel syndrome. Ann Intern Med. 2007 3;147:ITC7-1-ITC7-16. Review (35).

**Tablo 3.** İrritabl barsak sendromu ayırıcı tanısı (35).

<b>Hastalık</b>	<b>İpuçları</b>	<b>Tanı stratejisi</b>
<b>Konstipasyon dominant hastalar</b>		
Striktürler	Konstipasyon	Kolonoskopi / Baryum incelemesi
Pelvik taban disfonksiyonu	İkınma, elle müdahale	Rektal muayene, rektosigmoidoskopi, anorektal manometri
Nörolojik hastalıklar	Eşlik eden nörolojik hastalık	Öykü ve nörolojik muayene
İlaçlar	Opioidler, kolestiramin, kalsiyum kanal blokerleri, antikolinerjikler	İlaç kullanım öyküsü
Hipotiroidi	Diğer hipotiroidi bulguları	Serum tiroid stimulan hormon düzeyi
<b>Diyare dominant hastalar</b>		
Crohn hastalığı	İnflamatuvar diyare özellikleri	İnflamatuvar belirteçler, kolonoskopi, gastroduodenoskopi
Ülseratif kolit	İnflamatuvar diyare ve kanlı defekasyon	Kolonoskopi
Mikroskopik kolit	Orta-ileri yaş bayanlar ve otoimmün hastalık varlığı	Kolonoskopi ve biyopsi
Parazitler	Endemik bölgeler, sosyokültürel düzey	Gaita incelemeleri, metronidazol denenmesi
Clostridium difficile	Yakın tarihli antibiyotik kullanımı	Gaitada ELISA ile toksin gösterilmesi
İncebarsak bakteriyel aşırı çoğalması	Kısa barsak sendromu, parsiyel obstrüksiyon, kör lup, divertikülozis	Laktuloz hidrojen nefes testi, antibiyotik yanıtı
Gluten enteropatisi	Diyare, karın ağrısı, malabsorbsiyon	Pozitif gliadin ve endomisyal antikorlar, endoskopi ve incebarsak biyopsisi
Laktöz intoleransı	Laktöz ilişkili semptomlar	Laktosuz diyet testi, laktöz nefes testi
Postgastrektomi sendromu	Postprandiyal semptomlar	Gastrik operasyon öyküsü
Gastrointestinal endokrin tümörler	Karsinoid, gastrinoma, VIPoma	İdrar 5HİAA, açlık gastrin ve serum VIP düzeyi

Öykü ile alarm bulgularının olmadığı doğrulandıktan sonra ayrıntılı fizik muayene yapılması ihmal edilmemelidir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları, gastrointestinal kanserler ve malabsorbsiyon sendromları akılda tutularak sistemik bulguların varlığı araştırılmalıdır. Pozitif bulguların ışığında gerekli tanısal testler istenmelidir. Roma tanı kriterlerini karşılayan, alarm bulguları olmayan, öykü ve fizik muayene sonucunda İBS düşündüren hastalar için gereksiz tanı testlerinden kaçınmak gerekir. Ancak birçok İBS otoritesi ve kılavuzlar, İBS düşünülen hastalarda tanı sürecinin bir parçası olarak çeşitli testlerin yapılmasını önermektedirler (3). Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum biyokimyası ve gaitada gizli kan hemen tüm hastalarda istenmelidir. Bunlar dışında, hastaların semptomlarına, yaşanılan coğrafi bölgeye, toplumda sık görülen hastalıklara göre ek tetkikler yapılabilir. Özellikle diyare dominant hasta grubunda gaitada parazit ve parazit yumurtası aranması, klinik şüphe varsa tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi görülmesi önerilmektedir (3, 12). Endemik toplumlarda, diyare ve/veya karın ağrısının ön planda olduğu hastalarda gluten enteropatisinin taranması için anti-gliadin veya endomisyum antikolar istenebilir. 50 yaşından büyük bireylerde kolon kanseri taraması amacıyla kolonoskopi yapılması gelişmiş ülkelerde maliyet-etkin bir yaklaşım olarak görülmekte ve kuvvetle önerilmektedir (3, 12). 50 yaşının altındaki hastalarda ise endoskopi kararı klinik özelliklere göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle belirgin diyaresi olan, standart tedavilere cevap vermeyen genç hastalarda, hastanın muhtemel organik hastalıklarla ilgili anksiyetesini de yenmek amacıyla sigmoidoskopi veya kolonoskopi uygulanabilir. Ancak bu tetkiklerin rutin uygulanmaması ve klinik şüphe olan hastalarla sınırlandırılması gerekmektedir. Çünkü, öykü ve fizik muayene İBS'nu düşündürüyorsa, tanı kriterleri karşılandığında ve alarm bulgularının yokluğunda, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve gaitada gizli kan incelemesi de normal ise, organik bir hastalığın gözden kaçma olasılığı % 1-3 kadar düşük olacaktır (35). Şekil 1'de tanı algoritmi özetlenmiştir.





**Şekil 1.** İrritabl barsak sendromu tanı algoritmi.

İBS tanılı hastalar, genel olarak ön planda olan semptomu göre 3 subgruba ayrılırlar. Konstipasyon dominant, diyare dominant ve miks İBS olarak adlandırılan bu subgruplar dışında küçük bir hasta popülasyonu da herhangi bir sınıflandırmaya uymadıklarından tanımlanamayan İBS olarak adlandırılmıştır. Bu subgruplar ve özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** İrritabl barsak sendromu (İBS) subtipleri.

<b>İBS subtipi</b>	<b>Özellikler</b>
Konstipasyon dominant İBS (İBS-C)	Sert-katı gaita $\geq$ %25, sulu-cıvık gaita $<$ %25 defekasyonda mevcut
Diyare dominant İBS (İBS-D)	Sert-katı gaita $<$ %25, sulu-cıvık gaita $\geq$ %25 defekasyonda mevcut
Miks tip İBS (İBS-M)	Sert-katı ve sulu-cıvık gaita defekasyonların $\geq$ %25'inde mevcut
Tanımlanamayan İBS (İBS-U)	Gaita kıvamında belirgin anormallik yoktur

### **İrritabl barsak sendromunda tedavi**

Kesin şifanın söz konusu olmadığı kronik bir hastalık olan İBS'nda tedavi hastanın semptomlarına ve kaygılarına yönelik planlanmalıdır. Hastanın ön plandaki semptomunun belirlenmesi ile buna yönelik optimum tedavinin planlanması hayat kalitesinin artırılması için önemlidir. Tedavinin en önemli parçası, güvene dayalı bir hekim-hasta ilişkisinin oluşturulmasıdır. Hekim, hastanın İBS'nu anlamasına yardımcı olmalı, hastanın soru ve kaygılarına yanıt bulmalı, tedavi için gerçekçi hedefler belirleyip, hastanın kendi tedavisine katılımını sağlamalıdır (3, 15).

### **Diyet ve hayat tarzı değişiklikleri**

Dikkatli bir öykü ile semptomların süt ürünleri ve gaz yapıcı gıdalarla ilişkisi ortaya konabilir. Benzer semptomları nedeniyle, laktoz intoleransını ekarte etmek için ampirik olarak laktozsuz diyet denenebilir. Laksatif etkisi olan veya şişkinliği arttıran gıdalar sorgulanmalıdır. Birçok gıdaya karşı alerji veya çeşitli derecelerde intolerans söz konusu olabilir. Dikkatli bir öykü ile bunlar tespit edilebilir ancak genelde hastalar semptomlarını arttıran gıdalar konusunda tecrübelidirler. Genel olarak hastalar düzenli egzersiz, sağlıklı bir

diyet, lifli gıdalar tüketilmesi ve tetikleyicilerden uzak durulması konularında teşvik edilmelidir (3, 15).

### **Antispazmodikler**

Antispazmodik ilaçlar İBS tedavisinde en sık ve yaygın kullanılan ilaçlardır. Ancak sağladıkları yararlar konusundaki veriler yetersizdir. Kontrollü çalışmaların ve en az 3 metaanalizin sonuçları değişken sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu grup ilaçlar arasında intestinal düz kaslarda relaksasyon yapan mebeverin ve pinaverin, antikolinergik etkileri olan disiklomin, hyosiyamin, otilyonum bromid, antiserotonergik ve orta derecede opioid reseptör afinitesi ile trimebutin ve kalsiyum kanal blokeri pinaveryum bromür örnek olarak gösterilebilir. Antispazmodikler özellikle karın ağrısı ve rahatsızlık hissi semptomları üzerine etkilidirler. İyi tolere edilirler ancak antikolinergik ilaçlar konstipasyon dominant İBS'lu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (15).

### **Laksatifler**

Laksatifler, uzun yıllardır konstipasyon dominant İBS'nda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak İBS'nun semptomlarında global iyileşme sağladıklarına yönelik kanıtlar yetersizdir. Konstipasyonun veya ilişkili semptomların ön planda olduğu hastalarda yararlı olabilirlerse de şişkinlik ve gaz gibi semptomlarda artışa yol açtıklarından hayat kalitesini olumsuz etkileyebilirler (15).

### **Antidiyaretikler**

Antidiyaretik ajanlar, yaygın olarak intestinal transit zamanını uzatmak amacıyla diyare dominant İBS'nda kullanılmaktadır. En sık kullanılan ilaç ise sentetik bir opioid analogu olan loperamidir. Santral sinir sistemine etkisi yoktur ve İBS çalışmalarında en çok araştırılan antidiyaretik ajandır. Tüm

çalışmalarda, loperamidin defakasyon sayısını azalttığı ve gaita yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Ancak global olarak değerlendirildiğinde İBS semptomlarındaki değişim plaseboyla benzer bulunmuştur. Özellikle de abdominal ağrı ve distansiyonda iyileşme saptanmamıştır. Buna rağmen, İBS'lu hastalarda diyarenin tedavisi için çok etkili bir ajan olması nedeniyle önemini korumaktadır (15).

### **Antidepresanlar**

Psikososyal stres kaynakları ve eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıklar İBS hastalarında semptomlarla belirgin ilişki gösterir. Yapılan çalışmalar da psikolojik destek ve antidepresan tedavilerin yararını ortaya koymuştur (30). Ancak antidepresan ilaçların hangi mekanizma ile etkili oldukları belirsizliğini korumaktadır. Antidepresanların, duygudurumdan bağımsız olarak yararlı etkilerinin olması, depresyonun eşlik etmediği hastalarda da, viseral ağrı algılamasında değişiklik yaparak etkili olduklarını düşündürmektedir (30). Trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri İBS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle diyare ve ağrının ana semptomlar olduğu hastalarda, antikolinergik etkileri nedeniyle trisiklik antidepresan ilaçlar daha etkili bulunmuştur. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ise istenmeyen etkilerinin çok daha az olması nedeniyle İBS tedavisinde daha fazla tercih edilmiştir. Ayrıca bu grup antidepresanların gastrointestinal transit hızını arttırmaları nedeniyle konstipasyon ve şişkinlik şikayetleri ön planda olan hastalar için daha yararlı olduğu da düşünülmektedir (30). Sonuç olarak, İBS'lu hastalarda klasik medikal tedavilere yanıt yoksa veya çeşitli psikolojik faktörler mevcutsa antidepresanlar ve diğer psikiyatrik tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. (3). Hastaların psikiyatrik tedavileri kabul etmekte direnç gösterebilecekleri de unutulmamalı, tedavinin neden gerektiği ve sonuçları hakkında bilgilendirerek hastalar motive edilmelidir.

## **Serotonerjik ilaçlar**

5-HT4 reseptör agonistlerinin, barsak motilitesini arttıran nörotransmitterlerin salınımını uyardığının bilinmesi, konstipasyon dominant İBS'nda kullanımlarının araştırılmasına yol açmıştır (27). Bu grup ilaçlar içerisinde ilk olan tegaserod, bir parsiyel 5-HT4 reseptör agonistidir. Konstipasyon dominant İBS'nda kullanımı onaylanmış, ancak Mart 2007'de kardiyovasküler istenmeyen etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir (10). Alosetron ise, barsak motilitesi ve sekresyonları üzerine olan etkileri nedeniyle İBS'nda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir 5-HT3 reseptör antagonistidir (3). Çalışmalarda, özellikle diyare dominant İBS tanılı kadın hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir (7). Ancak iskemik kolit ve konstipasyonla ilişkili istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımına sınırlandırma getirilmiş, yalnızca seçilmiş ağır vakalarda kullanımına onay verilmiştir (10). İlaç ülkemizde kullanıma girmemiştir.

## **Antibiyotikler**

Çeşitli çalışmalar, İBS'lu bazı hastaların antibiyotik tedavisinden fayda gördüklerini ortaya koymuştur. En fazla şişkinlik ve gaz şikayetleri ön planda olan hastalarda fayda sağlanmıştır. Bu konuda özellikle son yıllarda en fazla araştırılan rifaksimin, düşük intestinal absorpsiyonu olan bir antibiyotiktir. Rifaksimin ile İBS hastaları üzerinde yapılan, farklı tedaviye yanıt parametrelerinin kullanıldığı farklı çalışmalarda, %40-70 arasında yanıt oranları bildirilmiştir. Sağlanan yararın mekanizması kesin ortaya konamamıştır ancak kolondaki gaz üreten bakterilerin ve muhtemel fizyopatolojik mekanizmalar arasında bahsedilen aşırı bakteriyel çoğalmanın baskılanmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. İBS'lu hastalarda antibiyotik tedavisinin önerilebilmesi için, daha fazla çalışma ile etkinlik ve güvenilirliğinin ortaya konması gerekmektedir (36).

## Probiyotikler

Binlerce yıldır insanoğlu tarafından tüketilen ve yararlı etkileri olduğuna inanılan probiyotik gıdalar, çeşitli hastalıkların tedavisi için çeşitli şekillerde kullanılagelmişlerdir. Ancak probiyotik teriminin kullanılmaya başlanması, 15–20 yıl öncesinden öteye gitmemektedir. Aslında probiyotiklerin ilk olarak bilim dünyasının dikkatini çekmesi, geçtiğimiz yüzyılın başlarında olmuştur. Fermente süt ürünlerinin bolca tüketildiği toplumlarda ömrün uzun olduğu gözleminin yapılmasıyla, bu konudaki araştırma ve incelemeler de başlamıştır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlama ile konu daha bilimsel ve objektif bir çerçevede incelenmeye başlanmıştır. Buna göre probiyotikler, uygun miktarlarda tüketildiklerinde, insanlarda sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. Birçok bakteri (lactobacillus, bifidobacterium, enterococcus, streptococcus, escherichia gibi) ve mantar (saccharomyces boulardii) türleri bu tanıma uymaktadır (37, 38).

Probiyotiklerin etkilerini anlayabilmek için öncelikle barsağın doğal mikroflorası üzerinde durmak gerekir. İnsan vücudu  $10^{12}$  ila  $10^{14}$  arasında bakteri içerir. Bunun büyük bölümü gastrointestinal sistemde, özellikle de kolonda bulunmaktadır. Gaitanın kuru ağırlığının %30'u bakterilerden oluşur ve gastrointestinal sistemde bulunan 400'ü aşkın farklı türdeki bakteri, insan vücudundaki tüm hücrelerin 10 katından fazladır. Kişiden kişiye değişiklik gösteren bu flora doğumdan itibaren oluşmaya başlar ve yıllar geçtikçe yaşa özgü değişiklikler gösterir (37). Barsak mikroflorasını etkileyen yalnızca yaş değildir. Başlıca faktörler arasında beslenme, ilaçlar / antibiyotikler, inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar gelir. Mikrofloradaki değişiklikler çoğunlukla klinik olarak sessizdir ancak antibiyotik ilişkili diyare başta olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (38). Bu hastalıkların bazılarının, barsak mikroflorasındaki değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıktığı, bazılarının da değişikliklerin sebebi olduğu düşünölmektedir. Değişen florada tekrar yeni bir denge oluşturulmasının sağlayacağı muhtemel yararlar

probiyotik tedavilerinin mantığını oluşturan temel düşünce olmuştur. Probiyotiklerin yararlı etkilerini açıklamak üzere 4 ana mekanizmadan bahsedilebilir (39):

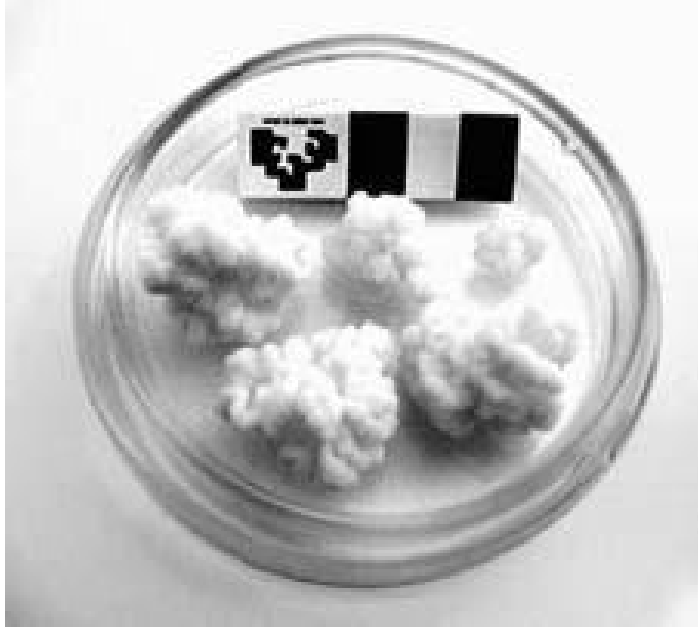
1. Patojen bakterilerin çoğalmasının, epitelyal bağlanma ve invazyonun süpresyonu,
2. İntestinal bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi,
3. İmmun sistemin modülasyonu,
4. Ağrı algısının modülasyonu.

Probiyotik tedavilerinin yararlarının araştırıldığı başlıca klinik durumlar arasında, akut enfeksiyöz diyare, antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi, ülseratif kolitte relapsların önlenmesi, kolonun divertiküler hastalığı, helicobacter pylori eradikasyonu ve İBS bulunmaktadır (40). Bugüne kadar yapılan çalışmalarla elde edilen veriler sonucunda, probiyotiklerin herhangi bir hastalığın tedavisinde rutin kullanımlarının önerilebilmesi için yeterli güçte kanıt oluşmamıştır (39, 40). Çalışma verileri ile klinik gözlemlerin uyumsuzluğu söz konusudur. Farklı probiyotik çalışmalarında farklı ve zaman zaman çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Probiyotiklerin hangisi veya hangilerinin, ne kadar süre, hangi yolla ve hangi dozda kullanılacağı ile ilgili belirsizlikler cevaplanması gereken sorulardır.

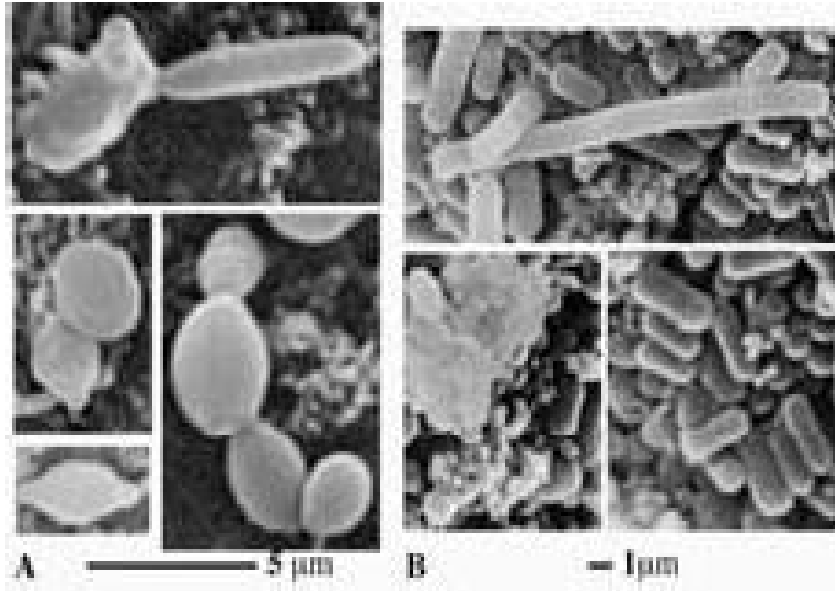
## **Kefir**

Kefir kökenini Kafkasya'dan alan, Ortadoğu'da yaygın olarak tüketilen bir fermente süt ürünüdür. Fermantasyon için kefir taneleri kullanılır (Resim 1). Bu taneler, beyaz, yumuşak, jelatinöz kıvamda, protein, lipid ve polisakkaritten oluşan bir matris içerisinde çok sayıda probiyotik bakteri ve mantar içeren biyolojik yapılardır (Resim 2 ve 3). Mikroorganizmaların içerisinde bulunduğu bu eksopolisakkarit matrise kefiran adı verilir ve bu matris başlıca lactobacillus kefiranofaciens tarafından üretilir (41). Fermantasyon sonucu, süte göre daha yoğun kıvamda hafifçe ekşi bir tadı

olan, asidik, çok düşük düzeyde alkol içeren bir içecek elde edilir. Kefir içerisinde izole edilen bakteri ve mantar türleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

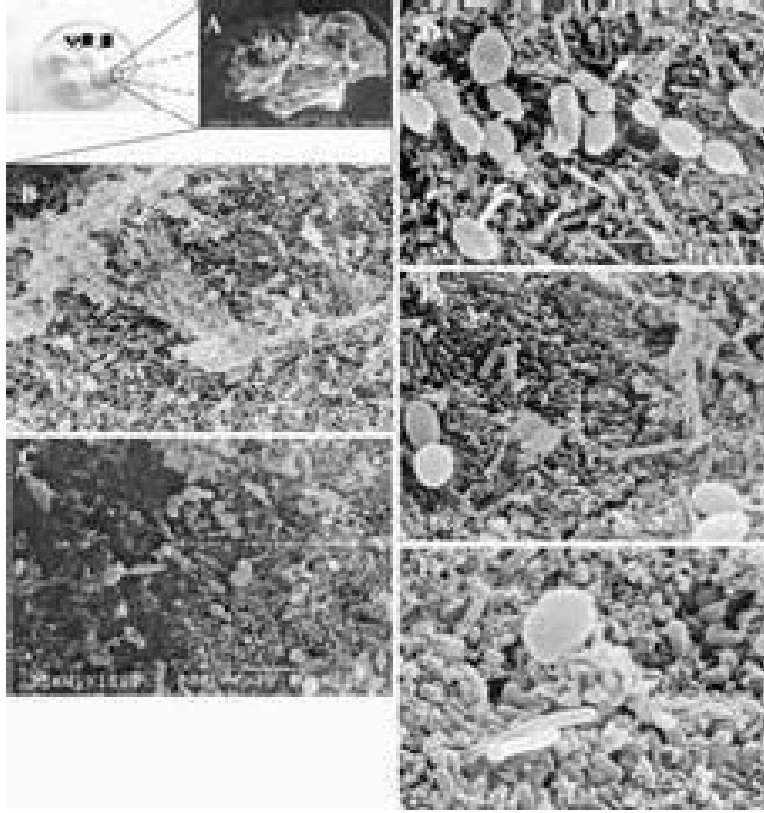


**Resim 1.** Kefir taneleri. Siyah alan 1 cm'dir (41).



**Resim 2.** Farklı küf (A), kok, basil ve laktobasilleri (B) gösteren elektron mikroskopik görüntüleri (41).





**Resim 3.** Kefir tanelerinin elektron mikroskopik görüntüsü. Mikroorganizmalar görülmekte (41).

Kefir çok sayıda farklı probiyotik bakteri ve mantar içermesinin yanında, içerdiği eksopolisakkaritler (kefiran) nedeniyle de diğer probiyotiklerden farklılık gösterir. Özellikle kefiranın, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal, immun modülatuar ve anti-tümöral etkileri olduğu çeşitli hayvan deneyleriyle ve in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (42-44). Preklinik çalışmalarda gösterilen bu etkilerin, klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. İBS'nda görülen viseral hipersensitivite ve motilite değişikliklerine yol açtığı düşünülen, kolon mikroflorasının değişmesi, bakteriyel aşırı çoğalma ve çeşitli inflamatuvar mekanizmalar üzerine olası etkileri nedeniyle bu çalışmamızda, daha önce herhangi bir insan çalışmasında araştırılmamış olan kefirin, İBS hastalarındaki semptomlar ve hayat kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Tablo 5.** Kefirden izole edilen probiyotik bakteri ve mantarlar (41).

<b>Bakteriler</b>	<b>Mantarlar</b>
Lactobacilli spp.	Brettanomyces anomalus
Lactobacillus acidophilus	Torulaspota delbrueckii
Lactobacillus brevis	Candida friedrichii
Lactobacillus casei	Candida humilis
Lactobacillus paracasei	Candida kefyri
Lactobacillus fermentum	Candida inconspicua
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus	Candida firmetaria
Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis	Candida maris
Lactobacillus kefyri	Candida crusei
Lactobacillus kefiranofaciens subsp. kefirgranum	Candida lipolytica
Lactobacillus kefiranofaciens subsp. kefiranofaciens	Candida famata
Lactobacillus parakefyri	Cryptococcus humicolus
Lactobacillus helveticus	Saccharomyces cerevisiae
Lactobacillus plantarum	Saccharomyces exiguus
	Saccharomyces unisporus
	Saccharomyces turicensis
	Saccharomyces pastorianus
	Debaryomyces hansenii
	Debaryomyces occidentalis
	Issatchenkia orientalis
Diğer bakteriler	Galactomyces geotrichum
Lactococcus lactis subsp. cremoris	Geotrichum candidum
Lactococcus lactis subsp. lactis	Pichia fermentans
Streptococcus thermophilus	Dekkera anomala
Enterococcus durans	Kluyveromyces lodderae
Acetobacter acetii	Kluyveromyces marxianus
Leuconostoc. mesenteroides subsp. cremoris	Kluyveromyces lactis
Leuconostoc. mesenteroides subsp. mesenteroides	Yarrowia lipolytica
	Zygosaccharomyces rouxii

Lopitz-Otsoa F, Rementeria A, Elguezabal N, Garaizar J. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. Rev Iberoam Micol. 2006;23:67-74.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2006 - Temmuz 2007 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonucunda İBS tanısı konulan hastalar alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından onaylanan protokole göre, hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak izinleri alındı. Hastalara verilen kefir ve ayran Eker Süt Ürünleri A.Ş. tarafından ücretsiz temin edildi.

Çalışmaya alınma kriteri:

Roma III tanı kriterlerine göre İBS tanısı konulan, tarama testlerinde organik gastrointestinal hastalık saptanmayan, 18 ile 60 yaş arasındaki eski ve yeni hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Gebelik
2. TSH > 4 mIU/ml
3. Organik gastrointestinal hastalık varlığı
4. 18 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalar

Roma III tanı kriterlerini karşılayan ve yazılı izin veren 70 hastanın 12'si ilk 2 haftalık izlem döneminde kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Tanı kriterlerini karşılayan hastaların tümünde klinik bilgiler (yaş, cins, İBS süresi, eşlik eden hastalıklar) kaydedildi ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, TSH, gaitada gizli kan ve serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerini içeren biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Karın ağrısı ve/veya diyare şikayetleri ön planda olan hastalarda anti-endomisyum IgA antikor düzeyleri görüldü. Diyare dominant hasta grubunda gaitada parazit ve parazit yumurtası araştırıldı. 50 yaş ve üstü bireyler ile alarm bulguları olan hastalara kolonoskopi yapıldı.

2 hasta TSH > 4 mIU/ml saptandığından, 1 hasta ise kolonoskopi sonucunda kolon kanseri tanısı konulduğundan çalışma dışı bırakıldı. Roma III tanı kriterlerini karşılayan ve tarama testlerinde dışlama ölçütlerine sahip olmayan 55 hasta İBS tanısı konarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar randomize edilerek tedavi ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Hastalar çalışma boyunca gastrointestinal fonksiyonları etkileyebilecek ilaçlar kullanmamaları konusunda bilgilendirildi.

### **İzlem dönemi**

Hastalar ilk 2 haftalık dönemde tedavisiz izlendi. Bu dönemin başında hastalara 14 gün boyunca defekasyon sayısı, karın ağrısı / rahatsızlığı, şişkinlik, gaita kıvamı (cıvık / sulu veya topak / katı) ile ilgili şikayetlerini günlük olarak değerlendirmeleri için form (semptom günlüğü) verildi (Ek 1). Hastaların doldurduğu semptom günlüğünde defekasyon sayısı günlük olarak kaydedildi. Karın ağrısı ve şişkinlik şikayetlerinin şiddeti 4 ölçek üzerinden, yok=0, hafif=1, orta=2, ağır=3 olarak puanlandırıldı. Hastalar arasındaki olası farklı değerlendirmeleri ortadan kaldırmak için; hafif şiddet “hastanın günlük işlerini yapmasını etkilemeyen ve engellemeyen düzey”, orta şiddet “hastanın günlük işlerini yapmasını etkileyen düzey”, ağır şiddet ise “hastanın günlük işlerini yapmasını engelleyen düzey” olarak tanımlandı. Gaita kıvamı, cıvık / sulu (normal=0, cıvık=1, sulu=2) veya topak / katı (normal=0, sert=1, çok sert=2) başlıkları altında günlük olarak puanlandı. 2 hafta sonunda hastalar kontrol vizitinde değerlendirildi ve formlardan elde edilen puanlar toplanarak her semptom için bazal düzeyler kaydedildi. Kontrol vizitinde hastaların İBS’na özgü başlangıç hayat kalitesi düzeyi İBS-36 anketi ile ölçüldü (Ek 2) (45). Buna göre hastalara hayat kaliteleriyle ilgili, izlem dönemini de içeren son 2 ayı düşünerek cevaplamaları istenen, İBS’na özgü 36 adet soru soruldu. Her soruya, sorudaki problemle ne kadar sıklıkla karşılaşıldığını ifade eden, 0 (hiçbir zaman) ila 6 (her zaman) puan arasında bir cevap verilmesi istendi. Sorulara verilen puanlar toplanarak tedavi öncesi dönem için hayat kalitesi düzeyi ölçüldü (en fazla 216 puan alınabilen anket için,

yüksek puan hayat kalitesindeki kötüleşmeyi ifade etmektedir). Hastaların semptomlarının global şiddeti ise, İBS semptom skorlama (İBS-SS) sistemi kullanılarak ölçüldü (Ek 3) (46). Hastalara 0 ila 100 puan arasında cevaplanan 5 soru sorularak, en fazla 500 puan üzerinden toplam semptom şiddeti hesaplandı. Hesaplanan skora göre hastaların semptomları, remisyonda (0–74), hafif (75–174), orta (175–299) ve ağır (>300) olarak sınıflandırıldı (46).

### **Tedavi dönemi**

İzlem dönemi tamamlanan hastalara, tedavi dönemi boyunca günlük olarak doldurulmak üzere, 4 haftalık semptom günlüğü formu dağıtıldı (Ek 4). Tedavi grubundaki hastalar, günde 2 kez 200 cc kefir alırken, kontrol grubundaki hastalara günde 2 kez 200 cc ayran verildi. Hastalara kullandıkları içeceğin probiyotik olduğu söylendi. Kontrol grubuna verilecek ürün olarak ayran tercih edilmesinin sebebi kefir gibi bir fermente süt ürünü olmasının yanında, görünüm, kıvam ve tat olarak benzer özelliklere sahip olmasıydı. Bu yöntemle her iki grupta da plasebo etkisinin eşitlenmesi planlandı. Hastalardan bu dönemde semptom günlüğündeki ilgili sütuna, kaç bardak probiyotik içtiklerini not etmeleri istendi. 4 haftalık tedavinin ardından her iki gruptaki hastalara İBS-36 hayat kalitesi anketi ve İBS-SS tekrar uygulandı. Semptom günlüğünden elde edilen 4 haftalık sonuçlar toplanarak değerlendirildi. Tedavi ile ilgili istenmeyen etkiler olup olmadığı öğrenildi. Ayrıca tedavi bitiminde hastalara, “Şikayetlerinizde tatmin edici iyileşme olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusu sorularak, yanıtlar “evet / hayır” şeklinde kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Tüm sayısal değişkenler ortalama değer  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. İBS-36 ve İBS-SS

formlarından elde edilen sayısal değişkenler için yüzde değişiklikleri [(son değer – ilk değer) / ilk değer] x 100 formülü ile hesaplandı. Semptom günlüğünden elde edilen sayısal değişkenlerin tedavi sonu ve bazal değerleri arasındaki farklar belirlendi (son değer – ilk değer). Kategorik değişkenler, toplam ve grup içi yüzde değer olarak ifade edildi. Verilerin dağılımını Shapiro-Wilk W testi ile saptandıktan sonra gruplar arası değerlendirmede non-parametrik testler kullanıldı. Nicelik belirten değişkenler ve ölçekler için Mann-Whitney U testi kullanılırken, kategorik değişkenler ve oranlar Pearson ki-kare testi veya Fisher'ın kesinlik testi ile karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. Yüzde değişiklikler ve sayısal değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson R korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

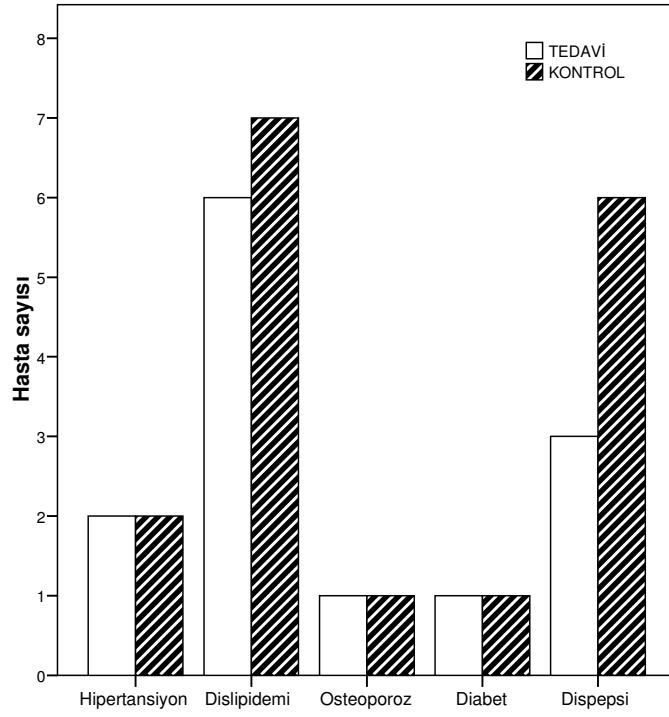
## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 55'i toplam 6 haftalık çalışma süresini tamamladı. Tedavi grubunda bulunan 27 hasta (8 erkek %29,6; 19 kadın %70,4) ilk 2 haftalık izlem döneminden sonraki 4 hafta boyunca kefir kullanırken, kontrol grubundaki 28 hasta (7 erkek, %25; 21 kadın, %75) plasebo kullandı. Her iki gruptaki hastaların tedavi sonundaki toplam kefir veya ayran kullanım miktarları benzerdi (sırasıyla; 9,9 L ± 1,0; 9,5 L ± 1,1; p>0,05). Yaş, yandaş hastalıklar, İBS subtipleri, İBS-SS ve İBS-36 bazal puanları, ilk 2 haftalık semptom günlüğü değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6, p>0,05). Başlıca yandaş hastalıklar ve dağılımları Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastalar İBS süreleri bakımından 4 ana gruba ayrıldı. Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların İBS sürelerine göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

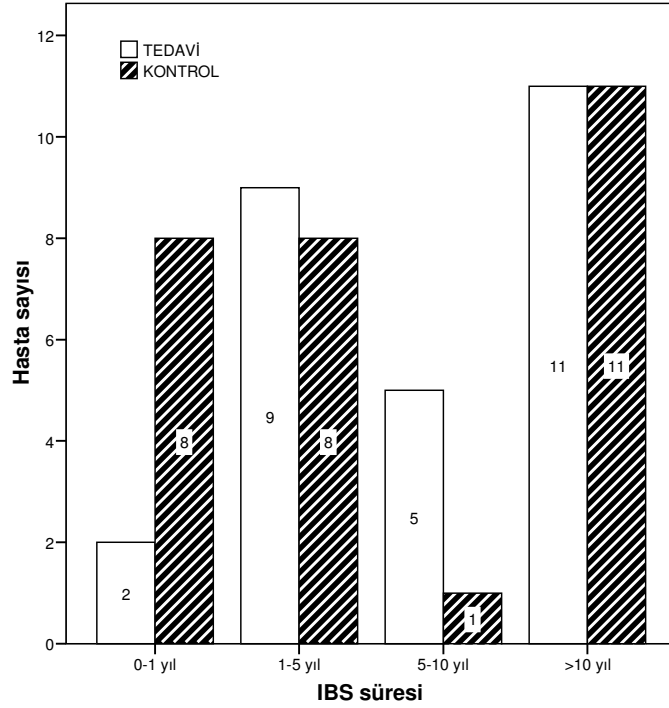
**Tablo 6.** Tedavi ve kontrol grubu hastalarının bazal özellikleri.\*

	<b>Tedavi grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>
Yaş (yıl)	40,8 ± 12,4	42,7 ± 11,5
Cinsiyet (s) (%)		
Erkek	8 (29,6)	7 (25)
Kadın	19 (70,4)	21 (75)
Yandaş hastalık (s)	0,96 ± 0,7	1,2 ± 0,8
İBS subtipi (s) (%)		
İBS-C	19 (70,4)	19 (67,9)
İBS-D	7 (25,9)	7 (25)
İBS-M	1 (3,7)	2 (7,1)
İBS-SS (p)	300 ± 72	298 ± 75
İBS-36 (p)	84,8 ± 41,8	84,9 ± 40
Semptom günlüğü**		
Defekasyon sayısı	19,2 ± 17,1	17,4 ± 9,7
Karın ağrısı/rahatsızlık (p)	12,8 ± 7	12,8 ± 6,8
Şişkinlik (p)	18,3 ± 9,6	18,5 ± 9,3
Depresyon (s) (%)	8 (29,6)	10 (35,7)

\* p>0,05; \*\* izlem dönemi, s: sayı, p: puan, İBS-C: konstipasyon dominant İBS, İBS-D: diyare dominant İBS, İBS-M: miks tip İBS.



Şekil 1. Yandaş hastalıklar ve dağılımları ( $p>0.05$ ).



Şekil 2. Tedavi ve kontrol grubundaki hastaların İBS sürelerine göre dağılımları ( $p>0.05$ ).

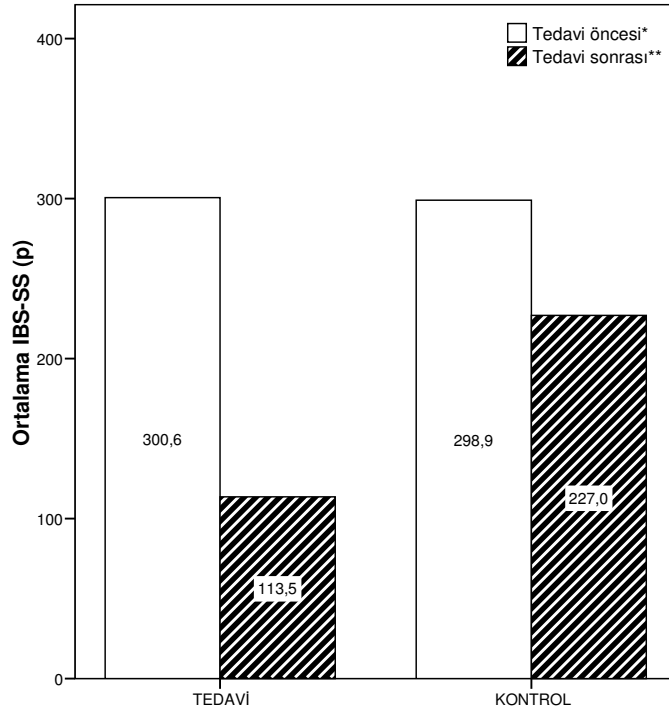


## Global İBS semptom skoru değişiklikleri

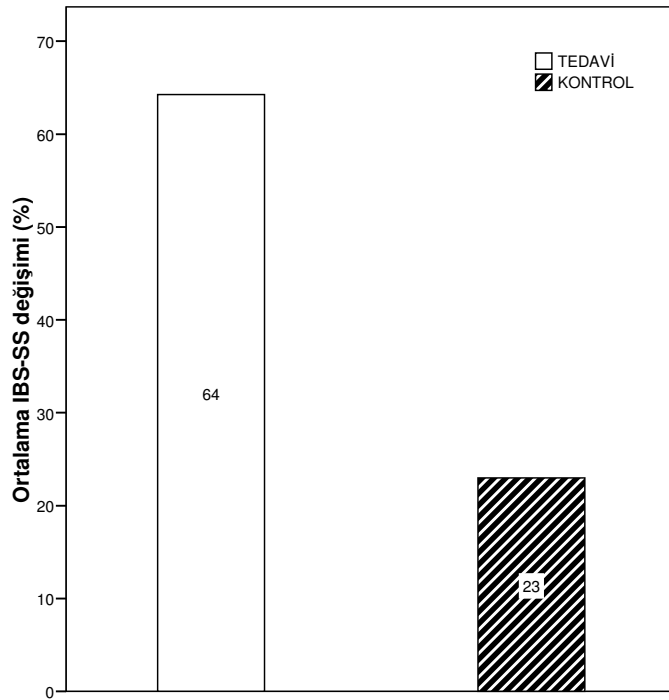
Hastaların izlem ve tedavi dönemlerinin sonunda elde edilen İBS-SS puanlarına göre yüzde değişiklikler hesaplandı. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, bazal skorlara göre olan değişim her iki grup için de ayrı ayrı anlamlıydı ( $p<0.001$ ), ancak kefir kullanan hastaların semptomlarında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha belirgindi. Tedavi grubundaki başlangıç ve tedavi sonu ortalama İBS-SS ile yüzde değişiklikler sırasıyla;  $300 \pm 72$ ,  $113 \pm 89$ ,  $\%64 \pm 24$  iken kontrol grubunda  $298 \pm 75$ ,  $226 \pm 96$ ,  $\%23 \pm 25$  idi ( $p<0.001$ ). Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları ile yüzde değişiklikler Şekil 3 ve 4'te gösterilmiştir.

İBS-SS puanlarına göre hastaların semptomları, remisyonda (0–74), hafif (75–174), orta (175–299) ve ağır (>300) şiddette olarak sınıflandırıldı. Çalışma sonunda, kefir kullanan grupta remisyondaki hastaların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla iken (sırasıyla, 11 hasta ve 1 hasta,  $p<0.01$ ), orta şiddette semptomu olan hasta sayısı kontrol grubunda fazla idi (sırasıyla, 2 hasta ve 12 hasta,  $p<0.01$ ). Hafif ve ağır şiddette semptomu olan hastaların sayısı ise benzerdi (Şekil 5). Tedavi sonunda İBS-SS puanına göre sınıf düşen hastaların sayısı, tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla 25 ( $\%92,6$ ) ve 15 ( $\%53,6$ ) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

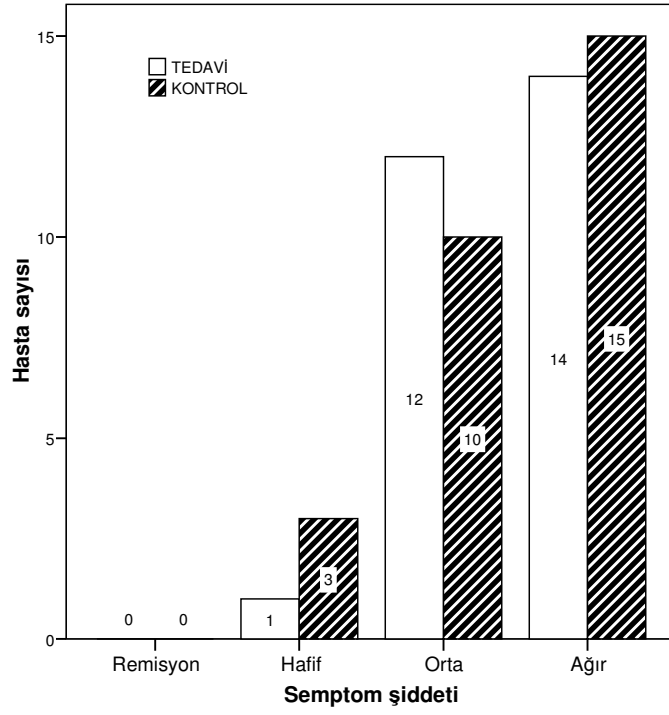
İBS-SS puanlarında bazal düzeylere göre  $\%50$  veya daha fazla azalma olması anlamlı kabul edildi. Tedavi grubunda semptomlarında  $\%50$  ve üzerinde düzelme olan hastaların oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı (sırasıyla; 21 hasta,  $\%77,8$  ve 5 hasta,  $\%17,9$ ;  $p<0.001$ ). Kefir kullanan grupta yalnızca 6 hastada ( $\%22,2$ ) anlamlı düzelme yoktu (Şekil 6). İBS-SS'nda  $\%30$  ve üzerinde düzelme gösteren hasta sayıları karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlılığın değişmediği gözlemlendi (tedavi grubu; 23 hasta,  $\%85,2$  ve kontrol grubu; 10 hasta,  $\%35,2$ ;  $p<0.001$ ).



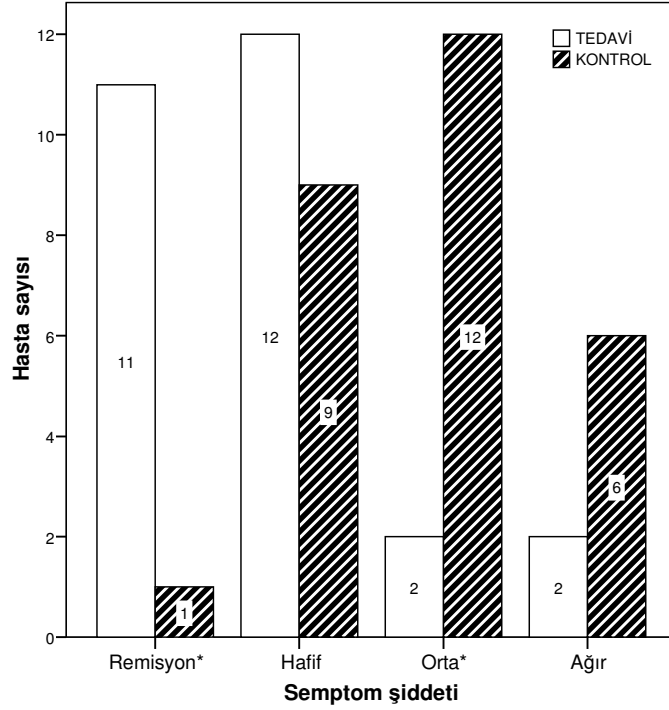
**Şekil 3.** Tedavi öncesi ve sonrasında her iki grubun ortalama semptom skoru (İBS-SS) sonuçları görülmektedir (\*  $p>0.05$ , \*\*  $p<0.001$ ).



**Şekil 4.** İBS semptom skorunda başlangıca göre olan yüzde azalma ( $p<0.001$ ).

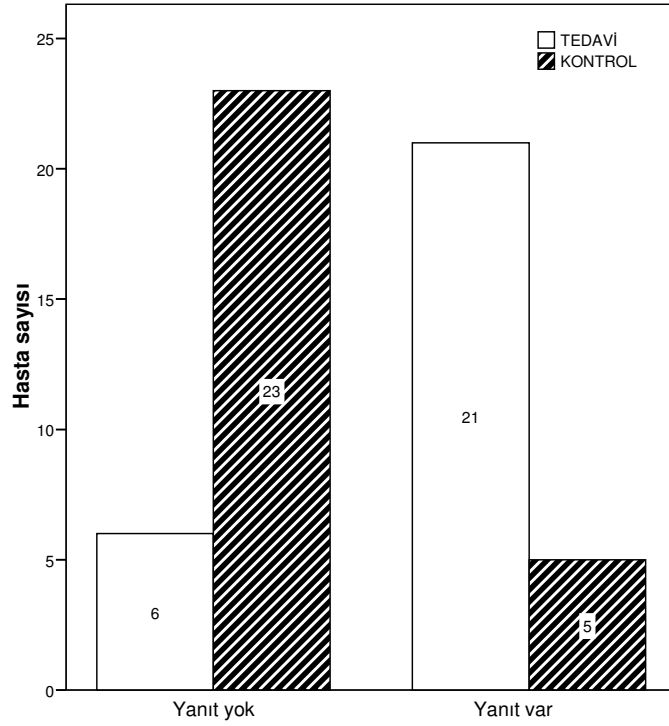


a



b

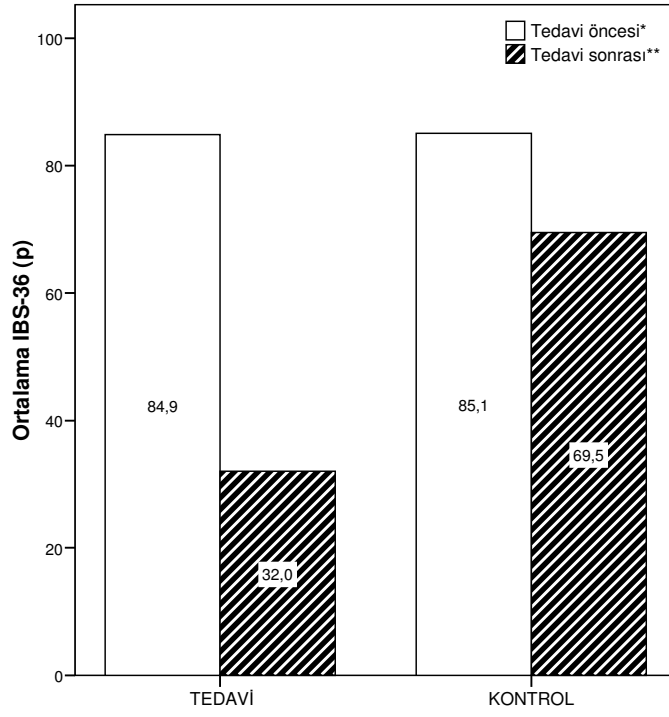
Şekil 5. Hastaların tedavi başlangıcı (a) ve sonunda (b) semptomlarına göre dağılımları.  
\* p<0.01



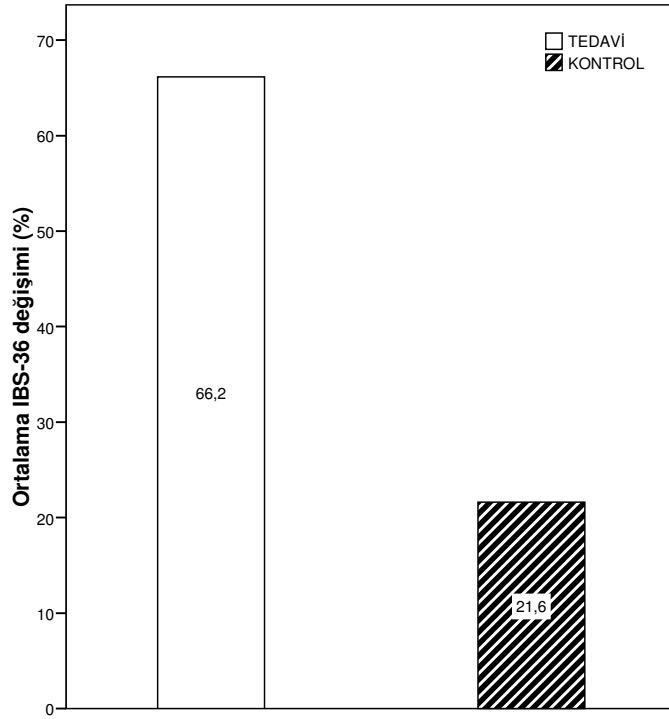
**Şekil 6.** Tedavi ve kontrol grubunda İBS-SS puanlarına göre yanıt veren ve vermeyen hastaların dağılımı (yanıt; İBS-SS'nda  $\geq$ %50 azalma olması,  $p < 0.001$ ).

### Hayat kalitesi değişiklikleri

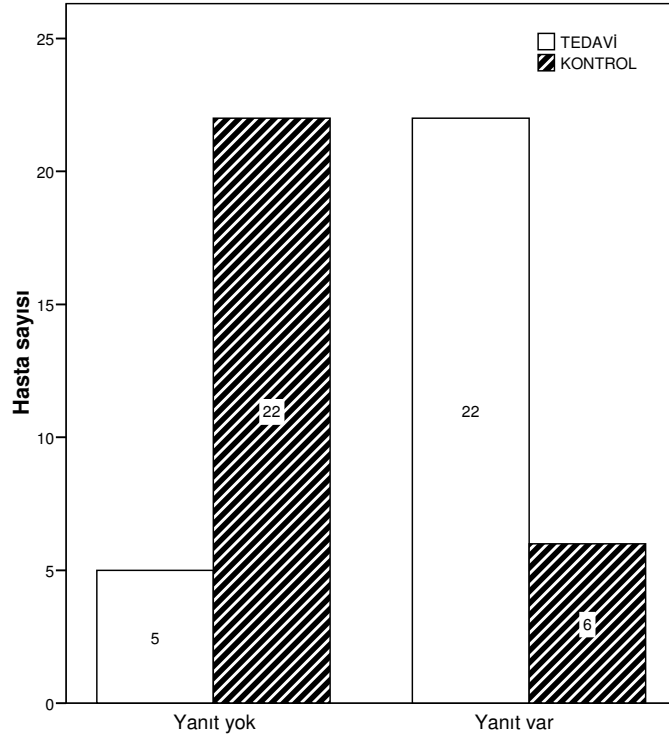
Tedavi ve kontrol grubunda, İBS-36 hayat kalitesi anketlerinden elde edilen başlangıç ve tedavi sonu ortalama değerleri ile yüzde azalmalar sırasıyla,  $84 \pm 41$ ,  $32 \pm 33$ ,  $\%66 \pm 19$  ve  $85 \pm 39$ ,  $69 \pm 44$ ,  $\%21 \pm 21$  saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 7 ve 8,  $p < 0.001$ ). Hayat kalitesinde %50 veya daha fazla iyileşme olması anlamlı kabul edildiğinde, yanıt veren hasta sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (tedavi grubu; 22 hasta, %81,5 ve kontrol grubu; 6 hasta, %21,4. Şekil 9;  $p < 0.001$ ). Anlamlı yanıt için sınır %30 kabul edildiğinde de anlamlılık değişmedi (tedavi grubu; 26 hasta, %96,3 ve kontrol grubu; 9 hasta, %32,1  $p < 0.001$ ).



**Şekil 7.** Tedavi öncesi ve sonrasında her iki grubun ortalama hayat kalitesi (İBS-36) sonuçları görülmektedir (\*  $p>0.05$ , \*\*  $p<0.001$ ).



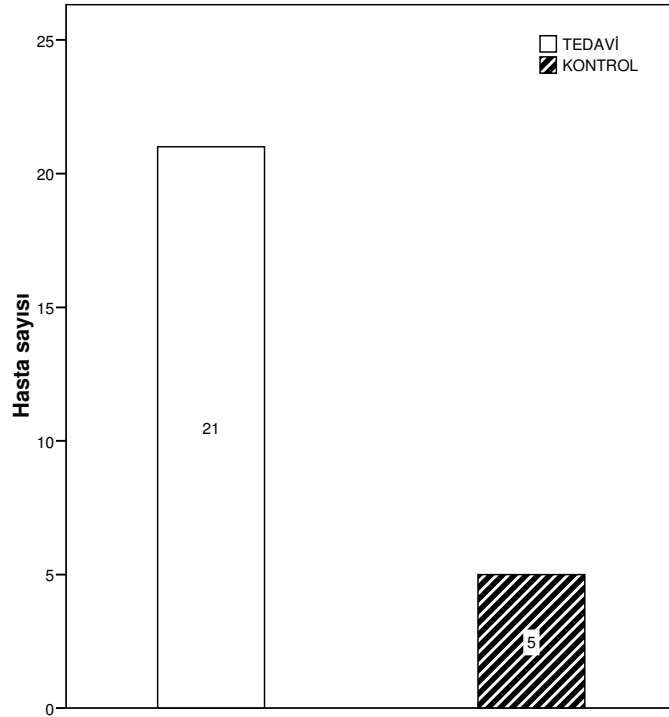
**Şekil 8.** Hayat kalitesi düzeyinde başlangıca göre yüzde azalma ( $p<0.001$ ).



**Şekil 9.** Tedavi ve kontrol grubunda İBS-36 puanlarına göre yanıt veren ve vermeyen hastaların dağılımı (yanıt; İBS-36'da  $\geq$ %50 azalma olması,  $p<0.001$ ).

### İBS-SS ve İBS-36 puanlarının birlikte değerlendirilmesi

Semptomlardaki değişimi saptamak için kullanılan İBS-SS ile hayat kalitesindeki değişiklikleri belirlemek için kullanılan İBS-36 anketi beraber değerlendirildi. Semptom skorlarında anlamlı düzelme olmamasına rağmen, hayat kalitesi belirgin ( $\geq$ %50) düzelen her iki grupta da 1'er hasta mevcuttu. Semptomlarındaki iyileşmeye hayat kalitesindeki düzelmenin eşlik ettiği hastaların sayısı ise tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla 21 (%77,8) ve 5 (%17,9) idi (Şekil 10,  $p<0.001$ ). Hastalara tedavi bitiminde, "Şikayetlerinizde tatmin edici iyileşme olduğunu düşünüyor musunuz?" sorusu sorulduğunda kefir kullanan grupta "evet" cevabı verenler 22 (%81,5) kişi iken, plasebo verilen grupta 8 (%28,6) kişiydi ve fark anlamlıydı ( $p<0.001$ ).



Şekil 10. İBS-SS ve İBS-36'daki değişimlerin  $\geq$ %50 olduğu hastaların dağılımı ( $p < 0.001$ ).

### Semptom günlüğü

İzlem döneminde, semptom günlüğünden elde edilen defekasyon sayısı, karın ağrısı / rahatsızlık, şişkinlik skorları açısından her iki grup benzerdi (Tablo 6). Tedavi döneminin ilk ve ikinci 2 haftalık dönemlerinde de defekasyon sayısı açısından anlamlı farklılık oluşmadı. Şişkinlik skorları tedavinin ilk 2 haftası sonunda tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla,  $12,4 \pm 7,5$  ve  $17,1 \pm 9,4$  ( $p < 0.05$ ) iken, 4 hafta sonunda  $7,3 \pm 8,4$  ve  $16,7 \pm 9,9$  ( $p < 0.001$ ) olarak gerçekleşti. Karın ağrısı / rahatsızlığı skorları, tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla, ilk 2 hafta sonunda  $6,8 \pm 5,2$  ile  $11,2 \pm 6,7$  ( $p < 0.01$ ) iken, 4 hafta sonunda  $4,8 \pm 6,1$  ve  $10,8 \pm 6,5$  ( $p < 0.001$ ) idi. Gaita kıvamındaki değişimler ise İBS-D ve İBS-C hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirildi. İBS-D grubunda, tüm çalışma boyunca elde edilen gaita kıvamı skorları (civık/sulu gaita) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak skorlar yerine, skordaki değişimler karşılaştırıldığında, ilk 2 hafta sonunda tedavi grubu lehine gözükten farkın ( $-4,8 \pm 2,7$  ve  $-0,7 \pm 3,5$

$p<0.05$ ), 4 hafta sonunda kaybolduğu görüldü. İBS-C grubunda ise ilk 2 hafta sonunda gaita kıvamında anlamlı bir değişiklik görölmezken (tedavi grubunda;  $-1,5 \pm 1,8$  ve kontrol grubunda;  $-1,5 \pm 3,9$   $p>0.05$ ), 4 hafta sonunda tedavi grubunda elde edilen fark anlamlı olarak daha fazlaydı ( $-3,8 \pm 3,6$  ve  $-0,3 \pm 3,3$   $p<0.01$ ). İzlem ve tedavi dönemlerinde semptom günlüğü verilerindeki değişimler Tablo 7'de özetlenmiştir.



**Tablo 7.** Semptom günlüğü verileri.

		Dönem					
		İzlem		Tedavi dönemi			
				İlk 2 hafta		İkinci 2 hafta	
		Tedavi	Kontrol	Tedavi	Kontrol	Tedavi	Kontrol
35	Defekasyon sayısı	19,2 ± 17,1	17,4 ± 9,7	17,1 ± 11,6	17,9 ± 9,5	17,2 ± 11,3	17,1 ± 8,1
	Karın ağrısı/rahatsızlık	12,8 ± 7,0	12,8 ± 6,8	<b>6,8 ± 5,2<sup>a</sup></b>	<b>11,2 ± 6,7<sup>a</sup></b>	<b>4,8 ± 6,1<sup>c</sup></b>	<b>10,8 ± 6,5<sup>c</sup></b>
	Şişkinlik	18,3 ± 9,6	18,5 ± 9,3	<b>12,4 ± 7,5<sup>b</sup></b>	<b>17,1 ± 9,4<sup>b</sup></b>	<b>7,3 ± 8,4<sup>c</sup></b>	<b>16,7 ± 9,9<sup>c</sup></b>
	Gaita kıvamı (İBS-D)	11,4 ± 3,7	13,8 ± 7,6	6,5 ± 3,8	13,1 ± 7,6	8,0 ± 4,7	9,0 ± 8,4
	Δ Gaita kıvamı	-	-	<b>-4,8 ± 2,7<sup>b</sup></b>	<b>-0,7 ± 3,5<sup>b</sup></b>	-3,4 ± 3,2	-4,8 ± 6,1
	Gaita kıvamı (İBS-C)	8,5 ± 6,7	5,8 ± 4,0	7,0 ± 5,7	4,2 ± 3,7	4,6 ± 5,2	5,5 ± 4,4
	Δ Gaita kıvamı	-	-	-1,5 ± 1,8	-1,5 ± 3,9	<b>-3,8 ± 3,6<sup>a</sup></b>	<b>-0,3 ± 3,3<sup>a</sup></b>

Tüm sayılar ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir. Δ = fark, <sup>a</sup>; p<0.01, <sup>b</sup>; p<0.05, <sup>c</sup>; p<0.001.

### **Konstipasyon dominant İBS hastalarının karşılaştırılması**

İBS-C grubundaki hastalar İBS-SS, İBS-36 anketleri ve semptom günlüğünden elde edilen verilere göre kendi içerisinde değerlendirildi. Her 2 grupta da 19 hasta mevcuttu ve izlem döneminde elde edilen sonuçlar tüm veriler açısından benzerdi. Tedavi ve kontrol grubunda, çalışma sonu ortalama İBS-SS ve yüzde azalma sırasıyla;  $93 \pm 75$ , %69 ve  $214 \pm 91$ , %22 iken; çalışma sonu İBS-36 ve yüzde azalma sırasıyla;  $21 \pm 16$ , %70 ve  $62 \pm 44$ , %25 idi ( $p < 0.001$ ). Tedavi grubunda İBS-SS'na göre semptomlarında  $\geq 50$  azalma olan hasta sayısı 16 (%84) iken, kontrol grubunda 4 (%21) idi ( $p < 0.001$ ). İBS-36 anketine göre ise, hayat kalitesinde  $\geq 50$  artış olan hasta sayısı tedavi grubunda 17 (%89) ve kontrol grubunda 5 (%26) idi ( $p < 0.001$ ). Konstipasyon dominant hastaların defekasyon sayılarında tedavi başlangıcı ve sonu arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Gaita kıvamı ise 4 hafta sonunda başlangıca göre anlamlı olarak düzeldi (Tablo 7,  $p < 0.01$ ). Semptom günlüğünden elde edilen tedavi sonu ağrı ve şişkinlik skorları sırasıyla, tedavi grubunda  $3,4 \pm 4,0$  ve  $6,6 \pm 8,9$ ; kontrol grubunda  $9,7 \pm 6,5$  ve  $16,1 \pm 10,5$  idi ve gruplar arasındaki fark her iki skor için de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Hastaların defekasyona çıkmadıkları günlerin sayısı karşılaştırıldığında 3 çalışma döneminde de tedavi ve kontrol grubundaki farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

### **Diyare dominant İBS hastalarının karşılaştırılması**

İBS-D grubundaki 14 hasta İBS-SS, İBS-36 ve semptom günlüğü sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Her iki grupta da 7 hasta mevcuttu ve izlem döneminde elde edilen sonuçlar benzerdi. Tedavi ve kontrol grubunda, çalışma sonu İBS-SS ve yüzde azalma sırasıyla;  $160 \pm 114$ , %54 ve  $277 \pm 70$ , %16 idi ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında çalışma sonu İBS-36 değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlılık kazanmazken (tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla  $57 \pm 54$  ve  $94 \pm 42$ ), yüzde azalmalar arasındaki fark anlamlıydı (sırasıyla; %57 ve %8,  $p < 0.01$ ). Tedavi grubunda İBS-SS'nda ve

İBS-36 anketinde  $\geq$ %50 düzelme olan hasta sayısı 5 (%71) iken, kontrol grubunda  $\geq$ %50 düzelme olan hasta yoktu ( $p<0.05$ ). Defekasyon sayısı açısından çalışmanın 3 döneminde de gruplar arasında farklılık yoktu. Gaita kıvamındaki değişim tedavinin 2. haftasından sonra anlamlı farklılık gösteriyordu ancak tedavi sonunda bu fark kayboldu (Tablo 7). Semptom günlüğünden elde edilen tedavi sonu ağrı skorları, tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla,  $6,8 \pm 8,9$  ve  $14,2 \pm 7,0$  iken ( $p>0.05$ ), şişkinlik skorları,  $7,5 \pm 6,5$  ve  $20,2 \pm 9,0$  olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Ağrı skorlarındaki ortalama azalma tedavi grubunda kontrole göre daha fazla olmasına rağmen (sırasıyla  $-7,4 \pm 6,7$  ve  $-1,8 \pm 5,4$ ), istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı. Tedavi grubundaki şişkinlik skorlarındaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla,  $-8,4 \pm 11,9$  ve  $1,5 \pm 2,8$   $p<0.05$ ).

### **Verilerin korelasyonu**

İBS-SS, İBS-36 anketleri ve semptom günlüğünden elde edilen verilerin ilişkisini ortaya koymak, her bir ölçüm yönteminin güvenilirliğini bir diğeri ile doğrulamak amacıyla verilerin korelasyonu incelendi (Şekil 11, 12, 13). İBS-SS ve İBS-36 skorları arasında, başlangıç, tedavi sonu ve yüzde değişiklikler açısından anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla;  $r=0.596$ ,  $r=0.798$ ,  $r=0.861$ ;  $p<0.001$ ). Başlangıç ve çalışma sonu İBS-SS değerleri ile semptom günlüğünden elde edilen ağrı (başlangıç;  $r=0.373$ ,  $p<0.01$ , son;  $r=0.747$ ,  $p<0.001$ ) ve şişkinlik (başlangıç;  $r=0.416$ ,  $p<0.001$ , son;  $r=0.753$ ,  $p<0.001$ ) skorları arasında da kuvvetli ilişki mevcuttu.

### **İstenmeyen etkiler**

Kefir kullanan hasta grubunda yalnızca bir hasta tedavi sonrası kilo artışından yakınırken, her iki grupta da hastaların bildirdiği veya araştırmacı tarafından gözlenen başka bir istenmeyen etki yoktu.

## TARTIŞMA

İBS, klinik özellikleri ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları açısından heterojen bir hastalık grubudur. Doğrudan hedefe yönelik tedavilerin olmadığı bu hastalıkta, hayat kalitesini arttırmak ve ön plandaki semptomla göre tedaviyi yönlendirmek esastır. Probiyotikler, İBS tedavisinde tüm hasta subgruplarında fayda sağlayabilecek, risksiz bir seçenek olarak gündeme gelmiş ve araştırılmıştır. Bu fikrin temelinde çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, barsak enfeksiyonu veya inflamasyonunun hastalığın patogenezinde rol alıyor olabileceğinin gösterilmesi vardır (24). Postenfeksiyöz İBS'nun tanımlanması, İBS'nda ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalmaya ve barsak mikroflorasının değiştiğine dair saptanan kanıtlar, probiyotik tedavilerinin araştırılmasına dayanak sağlayan başlıca faktörler olmuştur (47).

Çeşitli çalışmalarda probiyotiklerin İBS hastalarındaki etkisi araştırılmıştır, ancak farklı çalışma dizaynları, kullanılan probiyotik doz ve türleri, en önemlisi de yanıtı değerlendirmek için kullanılan birbirinden farklı yöntemler, bu çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (47). Mevcut çalışmaların sonucunda hiçbir probiyotik için, herhangi bir hastalığın ana veya destekleyici tedavisinde rutin olarak önerilmesini sağlayacak düzeyde kanıt oluşmamıştır (39). Özellikle ileal poş inflamasyonu, İBS ve antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi gibi konularda probiyotiklerin yararları ile ilgili kanıtlar ise giderek artmaktadır (40). Bu yararların mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen probiyotik etkilerinin başlıcaları arasında; patojen bakterilerin inhibisyonu, immün sistemin ve viseral ağrının modülasyonu ve intestinal bariyer fonksiyonunun düzenlenmesi gelmektedir (39). Birçok probiyotik organizma antibakteriyel ve antiviral etkiler göstermektedir ve bu nedenle postenfeksiyöz İBS'nu engelleyebilir veya seyrini etkileyebilirler. İBS patogenezinin enfeksiyöz bir tetikleyici olmadan da inflamasyon veya immün aktivasyon ile ilişkili

olabileceğine dair kanıtlar vardır (48). İnflamasyonun barsaklarda bozulmuş sinir ve düz kas fonksiyonuna yol açabileceği zaten bilinmektedir. Remisyondaki çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığında, İBS benzeri semptomların yaygın olduğuna dair veriler de inflamasyon-İBS ilişkisini desteklemektedir (49). İBS semptomları ve immün aktivasyon arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koyan başka bir çalışmada, semptom şiddeti ile kolonda artmış mast hücre degranülasyonunun ve mast hücrelerinin nöronal yapılara olan yakınlığının belirgin şekilde korele olduğu gösterilmiştir (50). Laboratuvar çalışmalarında belli probiyotiklerin anti-inflamatuvar etkileri olduğu, birçok defa ortaya konmuştur (48). Örnek olarak, bir bifidobacterium türünün inflamatuvar sitokinleri baskılamak, anti-inflamatuvar sitokinleri etkilemediği bulunmuştur. Bu özelliklerin *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*); *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*) ve *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* türlerini içeren bir probiyotik karışımı olan VSL#3 için de benzer olduğu gösterilmiştir (48).

İBS'nda barsak florasının değişip değişmediği konusundaki görüşler farklılığını korumaktadır, ancak probiyotiklerin barsak florasındaki doğrudan veya dolaylı olarak yaptığı değişikliklerin, özellikle gaz ile ilişkili İBS semptomlarını azaltacağı düşünülmektedir. Hemen tüm probiyotik çalışmalarında saptanan en belirgin etkinin şişkinlik üzerine olması da bu düşüncüyü desteklemektedir (48). Probiyotikler yoluyla sağlanabilecek yararlar bunlarla da sınırlı değildir. Barsak lümen içeriğine olan etkileri arasında, bakteriyel gaz üretimini baskılamak dışında, gaita hacmi ve kompozisyonuna olan etkileri ve intestinal mukus sekresyonunu arttırmaları da sayılmalıdır. Bu etkiler diyare ve konstipasyon gibi semptomların modülasyonunda yararlı olabilir (48). Ancak yaygın kabul gören bu görüşün aksini gösteren bir çalışmada, *Bifidobacterium*'un gaita kıvamı ve frekansında bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir (51). Bahsedilen tüm bu mekanizmaların ya da yararlı etkilerin probiyotiklerin hepsinde ortak olmadığı bir gerçektir. Farklı probiyotik türlerinde yapılan çalışmalarda İBS açısından farklı yararlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda semptomlarda düzelme

saptanırken, diğerlerinde sonuçların plasebo ile benzer olduğu bulunmuştur (52).

Heterojen ve multifaktöryel bir hastalık olan İBS'nda tek bir tür yerine, çok sayıda farklı probiyotik mikroorganizma türünü içeren tedavilerin daha başarılı olabileceği fikrine dayanan çalışmaların sayısı son yıllarda artmıştır. Bir probiyotik karışımı olan VSL#3 kullanılarak 42 İBS hastası üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, tedavi grubundaki hastaların %81'inde karın ağrısı semptomunda anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (53). Kim ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 48 İBS hastasını içeren bir çalışmada da, VSL#3 kullanan grupta tüm semptomlarda düzelme eğilimi gözlemlendiği, ancak yalnızca şişkinlik semptomundaki düzelmelerin istatistiksel anlamlılığa ulaştığı bildirilmiştir (54). Çok sayıda ve tek bir mikroorganizma içeren probiyotik tedavileri arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır. Preklinik çalışmalarda immün modülatuar etkileri gösterilen *Lactobacillus rhamnosus* GG, İBS çalışmalarında semptomlarda düzelmeye yol açmamışken, diğer bir çalışmada probiyotik karışımı içerisinde kullanıldığında anlamlı yarar sağlandığı bildirilmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 ve *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermani* JS içeren bir probiyotik karışımı kullanılarak yapılan bu kontrollü çalışmada, tedavinin son ayındaki toplam semptom skorundaki azalma probiyotik grubunda %42, kontrol grubunda %6 düzeyinde saptanmıştır. Probiyotik grubunda hastaların %76'sında başlangıçtaki toplam skora göre düzelme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran %43 olarak bildirilmiştir ( $p=0.002$ ) (55).

Kefir, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal, immün modülatuar ve anti-tümöral etkileri olduğu çeşitli hayvan deneyleriyle ve in vitro çalışmalarla gösterilmiş olan, henüz klinik çalışmalarda araştırılmamış doğal bir probiyotik karışımıdır (42–44). Diğer probiyotiklerden farklı olarak, 40'ın üzerinde bakteri ve mantar türü içermesinin yanında, bu mikroorganizmaların ürettiği kefiran adı verilen eksopolisakkaritler nedeniyle de kendine özgüdür (41).

Kefirin farklı komponentlerinin bağışıklık sistemi hücrelerini uyararak, Th2 ilişkili immün cevabı inhibe ederken, tümörler ve intraselüler patojenlere karşı hücreyel yanıtı indüklediğı gösterilmiştir (43, 56). Bir çalışmada, kefiranın oral uygulanmasının farelerde ince ve kalın barsaktaki IgA sekrete eden B hücrelerini arttırdığı ortaya konmuştur (57). Deneysel bir kolit modelinde eksopolisakkarit üreten lactobacillus türlerinin uygulanmasıyla antiinflamatuvar etkiler elde edildiğı bildirilmiştir (58). Kefirin oral alımının, barsak mukoza ve lümeninde yol açtığı antiinflamatuvar etkiler yanında, sistemik olarak da immün sistemi etkileyebileceğı, bir astım hayvan deneyi modelinde gösterilmiştir (59). Elbette bu verilerin tekrarlanan klinik deneylerle doğrulanması ve insan çalışmalarıyla hangi hastalıklarda klinik yarar sağlanabileceğinin ortaya konması gerekmektedir.

Bu çalışma ile daha önce insanlar üzerindeki etkileri araştırılmamış bir probiyotik olan kefirin, İBS hastalarının semptomları ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık. İBS gibi soyut özellikleri olan bir hastalığın değerlendirilmesi için global semptom skoru, hayat kalitesi anketi ve semptom günlüğünü içeren, farklı ve objektif ölçüm yöntemleri kullanarak kıyaslanabilir somut veriler elde etmeyi, elde edilen verileri birbiriyle karşılaştırarak doğrulamayı hedefledik. Randomize ve kontrollü, prospektif bir çalışma dizaynı ile elde ettiğimiz sonuçlara göre kefir, İBS'lu hastaların semptomlarında ve hayat kalitesinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha fazla düzelmeye yol açtı. Çalışmaya 3 İBS alt tipine mensup hastalar alındı. Olası bir probiyotik yararının alt tiplerden bağımsız olarak ortaya çıkacağı düşünöldü. Gruplar arasında tedaviye uyum açısından farklılık yoktu. Her iki grupta da randomizasyondan sonra takibe devam etmeyen hasta olmadı. Semptomların şiddet ve süresinin belirlenmesi, hastaların takip formları ve anketlere uyumunun sağlanması, gastrointestinal etkileri olabilecek ilaçların kesilmesi amacıyla tüm hastalar izlem döneminden geçirildi. Bunun için çoğı İBS çalışmasında olduğu gibi 2 haftalık süre yeterli göröldü. Hastalarda depresyon dışında İBS semptomlarını etkileyebilecek

yandaş hastalık saptanmadı. Gruplar, depresyon dahil eşlik eden hastalıklar ve semptomların süresi açısından da benzerdi (Şekil 1 ve 2).

Diğer İBS çalışmalarında da yaygın kabul gördüğü şekilde, global semptom değerlendirmesi ve İBS'na özgü hayat kalitesi düzeyi, çalışmamızda birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi. Bunun için kullanılan İBS-SS ve İBS-36 anketleri dışında, klasik İBS semptomlarının takibi amacıyla Türk hastalara uygun olarak hazırladığımız semptom günlüğü kullanıldı. Ortalama İBS-SS ve İBS-36 skorları tedavinin 4. haftasının sonunda değerlendirildiğinde kefir kullanan grupta plaseboya göre anlamlı düzeyde global semptom azalması ve hayat kalitesinde iyileşme olduğu görüldü (sırasıyla, Şekil 3-4 ve 7-8). Semptom skoru ve/veya hayat kalitesinde  $\geq$ %50 düzelme olan hastaların sayısı tedavi grubunda, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı (Şekil 6 ve 9). Tedavi sonunda İBS-SS sonuçlarına göre remisyonda olan hasta sayısı açısından da kefir kullanan grup, kontrol grubundan üstündü (Şekil 5b).

Literatürdeki sonuçların önemli bir bölümü farklı semptom değerlendirme yöntemleriyle yapıldığından, çalışmamızın verileriyle doğrudan karşılaştırma yapılamadı. Plaseboyla karşılaştırıldığında ek yarar sağlanmadığı gösterilen probiyotik çalışmaları Tablo 8'de özetlenmiştir. Toplam semptom skorlarındaki yüzde değişimlerin ve anlamlı yanıt sağlanan hasta oranlarının verildiği çalışmalar değerlendirildiğinde, özellikle tedavi grubu verilerimizin benzer olduğu izlendi. Niedzielin ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada, Lactobacillus plantarum kullanan tedavi grubunda, semptomlarında tam veya parsiyel düzelme olan hastaların oranı %95 iken (sırasıyla, %45 ve %50), kontrol grubunda tam yanıt oranı %15 olarak bildirilmiştir. Kontrol grubunda parsiyel yanıt veren hasta olmamıştır. Probiyotik karışımı olarak Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus helveticus ve Bifidobacterium türlerini içeren SCM-III kullanılarak yapılan bir çalışmada da, tedavinin etkili veya çok etkili olduğunu ifade eden hastaların oranının %80'i aştığı, son değerlendirmede probiyotik tedavisini etkisiz olarak gören



hastaların oranı %5 iken, bu oranın plasebo grubunda %40 olduğu bildirilmiştir (61). 2006 yılında Whorwell ve arkadaşları (62), bugüne kadar yapılan probiyotik çalışmaları arasında en geniş hasta popülasyonunu içeren, randomize kontrollü bir çalışmada, alt tipten bağımsız olarak 362 kadın İBS hastasını Bifidobacterium infantis veya plasebo almak üzere randomize etmişlerdir. 4 hafta süren tedavi döneminin sonunda  $1 \times 10^8$  cfu/mL dozunda B. infantis alan grupta toplam semptom skorunda %89, kontrol grubunda %58 azalma olduğunu göstermişlerdir ( $p < 0.05$ ). Şikayetlerinde tatmin edici düzelme olduğunu söyleyen hasta oranı tedavi grubunda yaklaşık %60 iken, kontrol grubunda yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir. 2007 yılında Guyonnet ve arkadaşlarının (63) konstipasyon dominant 274 İBS hastası üzerinde yaptığı çalışmada da, birincil sonlanım noktası olarak kabul edilen abdominal rahatsızlık skorundaki azalma tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla, %56 ve %31 olmuştur ( $p < 0.05$ ). Yanıt veren hastaların oranları karşılaştırıldığında da sonuçların tedavi grubu lehine olduğu ortaya konmuştur (%65 ve %47,  $p < 0.005$ ). Bizim çalışmamızda, tedavi grubuna ait semptom skorlarındaki azalma ve hayat kalitesindeki düzelme yaklaşık %65 düzeyindeydi. Tedaviye anlamlı yanıt veren hasta oranı ise %75'ten fazlaydı. İBS'nda yapılan ön plandaki randomize kontrollü probiyotik çalışmaları ve sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Diğer çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde dikkati çeken önemli bir nokta plasebo yanıtının %40–50 düzeylerinde olmasıdır (60–63). Bizim çalışmamızda, plasebo yanıtının farklı parametrelerin sonuçlarına göre %18 ile %53 arasında olduğu söylenebilir. Örneğin, İBS-SS açısından semptomlarında  $\geq$ %50 düzelme olan hasta oranı kontrol grubunda yaklaşık %18 iken,  $\geq$ %30 düzelme olan hasta oranı %35'tir. Eğer yanıt olarak, semptom skoruna göre sınıf düşen hastaların oranı kabul edilirse, kontrol grubunda bu oranın %53 olduğu görülecektir. Ayrıca birçok İBS çalışmasında birincil sonlanım noktası olarak kabul edilen, “Şikayetlerinizde tatmin edici iyileşme olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna verilen “evet” yanıtı oranı da plasebo grubunda %28 düzeyindedir. Bu sonuçlar göstermektedir ki

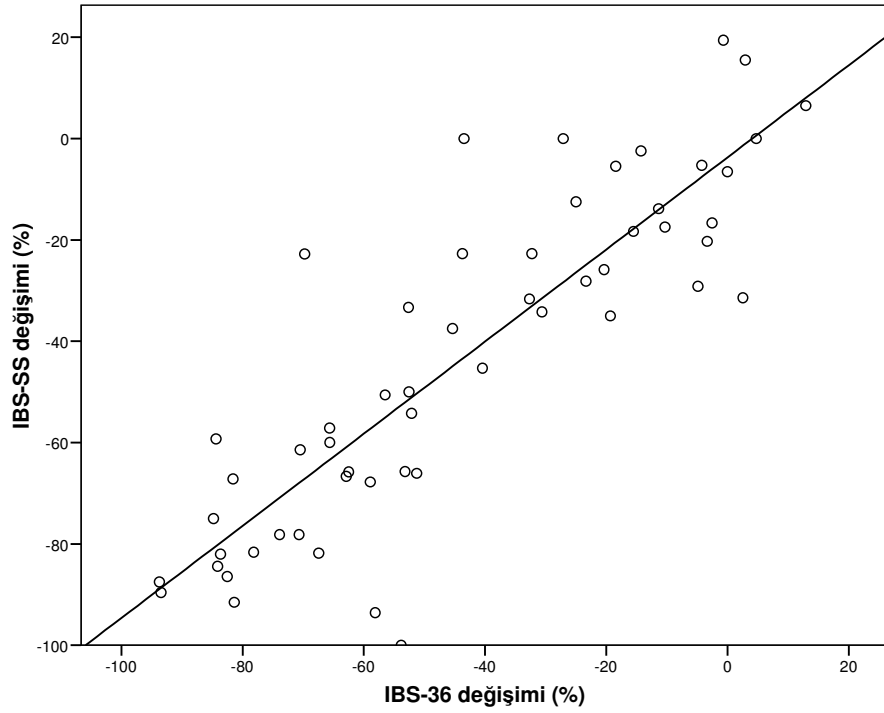
plasebo yanıtı yalnızca çalışmalar arasında değil, farklı parametreler ile kontrollü değerlendirmeler yapılırsa çalışma içinde de farklılık gösterebilmektedir.

**Tablo 8.** İBS'nda randomize kontrollü probiyotik çalışmaları (52, 61, 63, 65).

Yazar	Probiyotik	Sonuç
Guyonnet ve ark. (2007)	Bifidobacterium animalis	Rahatsızlık ve şişkinlikte düzelme
Whorwell ve ark. (2006)	Bifidobacterium infantis	Toplam semptom skorunda iyileşme
Kajander ve ark. (2005)	Probiyotik karışımı	Toplam semptom skorunda iyileşme
Niv ve ark. (2005)	Lactobacillus reuteri	Yararsız, şişkinlik ve konstipasyonda düzelme eğilimi
Bausserman ve Michail (2005)	Lactobacillus GG	Yararsız (çocuklarda İBS)
Kim ve ark. (2005-2003)	VSL#3	Şişkinlikte azalma
O'Mahony ve ark. (2005)	Bifidobacterium ve Lactobacillus	Bifidobacterium grubunda ana semptomların her biri ve toplam skorda iyileşme
Saggiro ve ark. (2004)	Lactobacillus plantarum/ Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium breve	Ağrı ve toplam semptom skorunda iyileşme
Tsuchiya ve ark. (2004)	L. acidophilus + L. helveticus + Bifidobacterium	Ağrı, şişkinlik ve toplam skorda iyileşme
Sen ve ark. (2002)	Lactobacillus plantarum	Yararsız
Niedzielin ve ark. (2001)	Lactobacillus plantarum	Tüm semptom skorlarında iyileşme
O'Sullivan ve O'Morain (2000)	Lactobacillus casei	Yararsız
Nobaek ve ark. (2000)	Lactobacillus plantarum	Şişkinlik ve ağrıda düzelme
Gade ve Thorn (1989)	Streptococcus faecium	Toplam semptom skorunda iyileşme

2007'de Dorn ve arkadaşlarının (64) yaptığı, İBS ile ilgili alternatif tıp çalışmalarındaki plasebo yanıtlarının değerlendirildiği metaanalize 19 çalışma dahil edilmiş ve plasebo yanıtı ortalama %42.6 düzeyinde bulunmuştur. Yüksek plasebo yanıtlarının uzun çalışma süreleri ve hasta

vizitlerinin sayısı ile ilişkili olduğu da ortaya konmuştur. Ayrıca ilaç tedavisi ile alternatif tıp tedavilerinin kullanıldığı çalışmalar arasında plasebo yanıtı açısından fark olmadığı belirtilmiştir. Bizim düşüncemize göre, İBS çalışmalarında tedavi yanıtının farklı açılardan karşılaştırmalı değerlendirilmesi ile plasebo yanıtının daha doğru yorumlanması ve gerçek tedavi yanıtının ortaya konabilmesi mümkün olabilir.

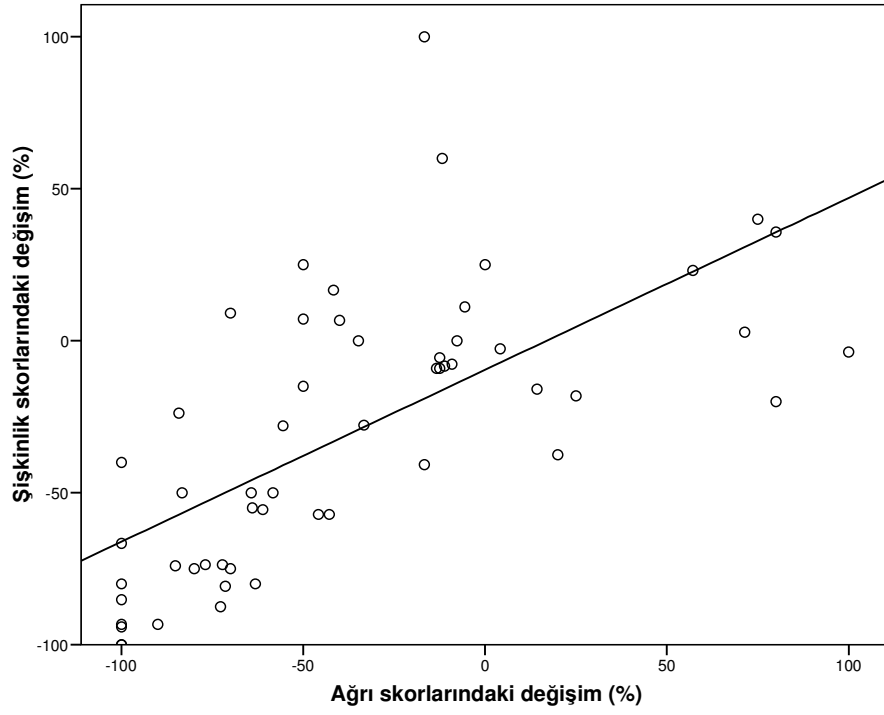


**Şekil 11.** Semptom skorları ile hayat kalitesi yüzde değişimleri arasındaki korelasyon ( $r=0.861$ ;  $p<0.001$ ).

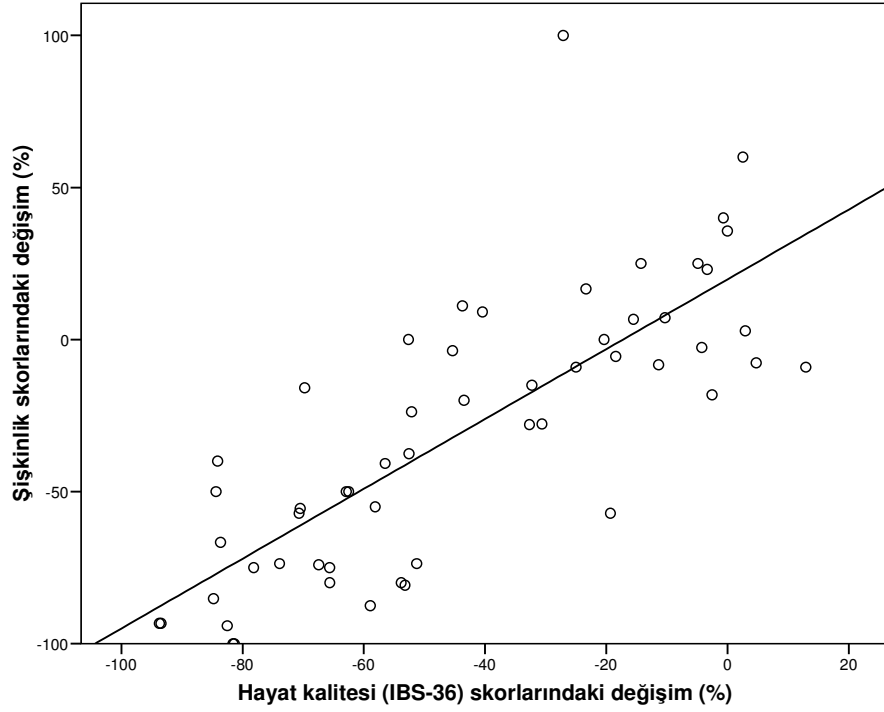
Çalışmamızda, İBS-SS ile İBS-36 yüzde değişimleri arasında anlamlı ve güçlü bir korelasyon olduğu saptandı (Şekil 11,  $r=0.861$ ;  $p<0.001$ ). Bu sonuç, İBS semptomları ile hayat kalitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bugüne kadar İBS’nda yapılan randomize kontrollü probiyotik çalışmalarının büyük bölümünde hayat kalitesi değerlendirilmemiştir. Çalışmaların bir kısmında da İBS’na özgü olmayan hayat kalitesi ölçümleri yapılmıştır (55). İBS’na özgü ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı birkaç çalışmada ise, ya hayat kalitesinde düzelme gözlenmemiş, ya gözlenen

düzelme istatistiksel anlamlılık kazanmamış ya da yalnızca hayat kalitesinin bazı parametrelerinde düzelme izlemiştir (51, 62, 63, 66). Semptomlar ve hayat kalitesi arasında doğrudan ilişki olması gerekmektedir ancak literatürdeki sonuçların farklı olması düşündürücüdür. Söz konusu farklı sonuçlar çalışmaların süresi, kullanılan hayat kalitesi ölçütü, çalışmaya alınan hastaların sayısı ve hastaların semptom şiddetiyle ilişkili olabilir. Kısa süreli çalışmalarda hayat kalitesindeki değişiklikler, hastalar tarafından fark edilemeyebileceğinden ortaya konamamış olabilir. Hasta sayısındaki yetersizlikler ise değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlılık kazanmasına engel olabilir. Bizim çalışmamızda, 3. basamak bir sağlık kuruluşuna başvuran İBS hastalarını içeren çalışma grubunun, nispeten daha ağır semptomlu hastalardan oluştuğu düşünülebilir. Bu nedenle de hayat kalitesindeki anlamlı düzelme, ağır semptomatik hastalarda meydana gelen olumlu değişikliklerin hayat kalitesine daha fazla yansımaları olarak yorumlanabilir. Ancak literatürdeki İBS çalışma verileri, hayat kalitesi değişimleri ile ilgili kesin sonuçlara varmak için yetersizdir.

Semptom günlüğünden elde edilen veriler değerlendirildiğinde kefir kullanımının defekasyon sayısı üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. Karın ağrısı ve şişkinlik skorlarında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma mevcuttu. Tablo 8'de de görüldüğü gibi daha önceki çalışmaların önemli bir bölümünde de şişkinlik açısından iyileşme sağlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda sağlanan bu iyileşmeye özellikle ağrı semptomunda düzelmenin eşlik etmemesi dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda ise semptom günlüğünden elde edilen şişkinlik skorları ile ağrı skorları (Şekil 12,  $r=0.668$ ,  $p<0.001$ ), İBS-SS ( $r=0.816$ ,  $p<0.001$ ) ve İBS-36 skorları (Şekil 13,  $r=0.779$ ,  $p<0.001$ ) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Bize göre bu sonuçlar semptomların birbiriyle ve hayat kalitesiyle doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir.



**Şekil 12.** Semptom günlüğünden elde edilen şişkinlik ve ağrı skorları arasındaki korelasyon ( $r=0.668$ ,  $p<0.001$ ).



**Şekil 13.** Semptom günlüğünden elde edilen şişkinlik skorları ve hayat kalitesi (IBS-36) arasındaki korelasyon ( $r=0.779$ ,  $p<0.001$ ).

Gaita kıvamında, İBS-D grubundaki hastalar için 2. hafta gözlenen düzelmenin, 4. haftada kaybolması nedeniyle anlamlı olmadığı kabul edildi. İBS-C grubundaki hastalarda ise 4 haftanın sonunda ortaya çıkan gaita kıvamındaki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna göre kefir kullanımının defekasyon sayısı ile ilişkili olmadığı, ancak konstipe hastalarda gaita kıvamında olumlu değişikliklere yol açtığı sonucuna varılabilir. Preklinik bir çalışmada, oral kefirin uygulanmasının ratlarda gaitanın nemini ve ağırlığını arttırdığının bulunması da bu sonucu destekleyebilir (67). Mevcut çalışmaların sonuçları incelendiğinde az sayıda çalışmanın defekasyon sayısı ve gaita kıvamını değerlendirdiği görülmektedir. O'Mahony ve Kajander'in çalışmalarında probiyotik kullanımının defekasyon sayısı üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir (51, 55). Niedzielin ve arkadaşlarının (60) *Lactobacillus plantarum* kullanarak yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ancak konstipe hastalarda defekasyon sayısında artma trendi olduğu bildirilmiştir. Whorwell ve arkadaşları *Bifidobacterium infantis*in  $1 \times 10^8$  cfu/mL dozunda 4 hafta süreyle kullanımının, hem konstipasyon hem de diyare dominant hastalarda defekasyon sayısında anlamlı düzelmeye neden olduğunu göstermişlerdir (62). Yakın tarihli bir çalışmada ise Guyonnet ve arkadaşları, probiyotik olarak *Bifidobacterium animalis* kullanımıyla defekasyon sayısı haftada 3'ten az olan hastalarda defekasyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu ortaya koymuşlardır (63).

## SONUÇ

İBS, toplumdaki sıklığı, hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve sağlık harcamalarındaki yüksek payı nedeniyle, birinci basamak hekimleri, İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji uzmanları için her zaman önemini koruyan bir hastalıktır. İBS'na yönelik çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur ancak bunların etkinliği yeterince yüz güldürücü olmamıştır. Probiyotikler ise risksiz ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle önemli bir tedavi seçeneğidir. Son yıllarda hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarda etkileri ortaya konmaya başlanan kefir ise klinik etkileri araştırılmamış bir probiyotiktir. Biz bu çalışmada, kefirin İBS hastalarındaki semptomlar ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Elde ettiğimiz verilere göre, kefir kullanan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karın ağrısı / rahatsızlığı, şişkinlik, global semptom skoru ve hayat kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme olduğunu saptadık. Ayrıca kefir kullanımının defekasyon sayısını etkilememekle beraber, konstipasyon dominant hastalarda gaita kıvamında anlamlı iyileşme sağladığını belirledik. Sonuç olarak kefir, İBS hastalarının semptomatik tedavisinde tüm alt tipler için etkili bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak tekrarlanan, uzun süreli ve daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## EKLER

**EK 1.** İzlem döneminde kullanılan semptom günlüğü formu.

Ad-soyad:  
Protokol:  
Dosya:  
IBS subtip:  
Form verilme tarihi:  
Kontrol tarihi:

HF	GÜN	Dişıklama Sayısı	Cvık/sulu gaita	Sert/Topak gaita	Karın ağrısı	Şişkinlik
1	1.					
	2.					
	3.					
	4.					
	5.					
	6.					
	7.					
2	1.					
	2.					
	3.					
	4.					
	5.					
	6.					
	7.					

Şişkinlik skorlaması:

0--- Yok  
1--- Hafif  
2--- Orta  
3--- Ağır

Cvık/sulu gaita:

0--- Normal  
1--- Pure kıvamında  
2--- Sulu gaita

Hafif ( Hastanın günlük işlerini engellemeyen )  
Orta ( Hastanın günlük işlerini etkileyen )  
Ağır ( Hastanın günlük işlerini yapmasını engelleyen )

Karın Ağrısı Skorlaması:

0--- Yok  
1--- Hafif  
2--- Orta  
3--- Ağır

Sert/topak gaita:

0--- Normal  
1--- Sert gaita  
2--- Çok sert gaita



## EK 2. İBS'na özgü hayat kalitesi anketi.

Geçtiğiniz 2 ay içerisinde;

1. Yiyeceklerle bağlı barsak Şikayetleri nedeniyle yemek yemekten korktuğunuz oldu mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

2. Barsak problemlerinizin etkisiyle kendinizi sınırlı hissettiğiniz oldu mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

3. Barsak hareketlerinizi/Őikayetlerinizi nedeniyle ani tuvalet ihtiyağınız oldu mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

4. Barsak Şikayetleriniz, çocuklarınızla/ eŐinizle / yakınlarınızla olan iliŐkinizi etkiliyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

5. Şikayetlerinize yol ağabileceğinden korkarak, sevdiğiniz yiyeceklerden/yiyeceklerden uzak durduğunuz oldu mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

6. Şikayetleriniz, iş / okul / g¼nl¼k aktivitelerinizi d¼zg¼n ve iyi bir Şekilde yapmanızı etkiliyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

7. Barsak problemlerinizin sonucu olarak kendinizi ¼g¼n veya garesiz hissettiğiniz mi?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

8. Aileniz veya arkadaşlarınızın Şikayetlerinizin gerçek olmadığını d¼Ő¼nd¼Ő¼n¼ hissettiğiniz oluyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

9. Boş vakitlerinizi değerlendirirken (spor, TV, kitap, y¼ny¼Ő vs.) ne sıklıkla Şikayetleriniz nedeniyle dumanızı/vazgeçmeniz gerekiyor?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

10. Şikayetlerinizin artık geçmeyebileceğini d¼Ő¼nerek kaygılı veya tedirgin hissettiniz mi?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

11. Barsak problemleriniz nedeniyle iş/okul/g¼nl¼k aktivitelerinizi kağırdığınız (hiç gidemediğiniz) oldu mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

12. Barsak Şikayetleriniz birŐeylere konsantre olmanızı, odaklanmanızı engelliyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

13. Barsak Şikayetleriniz nedeniyle kendinizi yalnız veya ailenizden/çevrenizden dıŐlanmış hissettiniz mi?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

14. Barsak Şikayetleriniz nedeniyle kendinizi çevrenize karşı mahcup hissettiğiniz oluyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

15. Kamınızda ağrı nedeniyle ne sıklıkla rahatsızlık duydunuz?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

16. Şikayetlerinizin daha k¼t¼ye gittiğine/gideceğine dair korkularınız var mı?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

17. Sert/geçmeyen diğkulama nedeniyle rahatsızlık duydunuz oluyor mu?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

18. Barsak Şikayetlerinize yol ađmıŐ olabileceğini d¼Ő¼nerek birg¼n ¼nce yediklerinizi kontrol ettiniz mi?

0 1 2 3 4 5 6

Hiçbir zaman Her zaman

**IBS-36**

AD SOYAD:

TARİH:

## EK 2. İBS'na özgü hayat kalitesi anketi (devamı).

19. Şikayetlerinize bağlı kaygılarınızdan dolayı seyahat etmekten kaçındığınız oldu mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
20. Barsak problemlerinizi günlük çalışabilme sürenizi kısıyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
21. Şikayetleriniz gece boyunca sürekli bir uyku uyumanızı engelliyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
22. Çıvıkyumuşak dışkılama nedeniyle rahatsızlık duyduğunuz oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
23. Barsaklarınızla ilgili durumunuz, cinsel yaşamınızı etkiliyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
24. Şişkinlik/gerginlik şikayetlerinizin olması sizi ne sıklıkla rahatsız ediyor?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
25. Şikayetleriniz günlük aktivitelerinizden (spor, TV, kitap/ünüyüş vs.) zevk almanızı etkiliyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
26. Fazla miktarda gaz problemlerinizi oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
27. Şikayetlerinizin kansere bağlı olabileceği fikri sizi endişelendiriyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
28. Barsak problemlerinizi nedeniyle sosyal aktivitelerinizi (dışarı çıkmak, yemek, eğlenmek vs.) ertelediğiniz veya iptal ettiğiniz oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
29. Barsak şikayetlerinizin nedeniyle sabahları kendinizi yorgun hissediyor musunuz?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
30. Barsak şikayetlerinizin, eşinize karşı olan cinsel isteğinizi etkiliyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
31. Barsaklarınız boş olduğu halde, tuvalete gitme ihtiyacı hissettiğiniz oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
32. Doktorlarınızın, barsak şikayetlerinizin gerçek olduğuna inanmadığını düşündüğünüz oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
33. Yeni bir yerde bulunduğunuzda, ne sıklıkla oradaki tuvaletin nerede olduğunu hemen öğrenmeye çalışıyorsunuz?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
34. Önünüzdeki günlerde barsaklarınızın nasıl olacağından emin olamadığınızdan, plan yapmaktan kaçındığınız oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
35. İstemeden iç çamaşırınızı kirlendiğiniz hiç oluyor mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman
36. Barsak şikayetlerinizin nedeniyle iş / okul / günlük aktivitelerinize geç kaldığınız veya ertelediğiniz oldu mu?  
0 1 2 3 4 5 6  
Hiçbir zaman Her zaman

### EK 3. İBS semptom şiddet skoru (İBS-SS) anketi.

Ad Soyad:

Tarih:

#### İBS Semptom Şiddet Skoru - IBS Symptom Severity Score (IBS SSS):

1. Karın ağrısı / rahatsızlık şikayetleriniz var mı? **EVET HAYIR**

a. Cevabınız evet ise, ağrınız/rahatsızlığınız ne kadar şiddetli?

0 25 50 75 100  
/-----/-----/-----/-----/  
Hiç yok Hafif Orta Şiddetli Çok şiddetli

b. Her 10 gntnün kaçında ağrı şikayetiniz oluyor?

Ağrı olan gntn sayısı= ..... x 10 = .....

2. Şişkinlik, gerginlik, dolgunluk, gaz şikayetleriniz var mı? **EVET HAYIR**

Cevabınız evet ise, şişkinlik/gerginlik şikayetleriniz ne kadar şiddetli?

0 25 50 75 100  
/-----/-----/-----/-----/  
Hiç yok Hafif Orta Şiddetli Çok şiddetli

3. Genel olarak barsak alışkanlıklarınızdan ne kadar memnunsunuz?

0 100  
/-----/-----/-----/  
Çok Oldukça Az Hiç değilim

4. Genel olarak barsak semptomlarınız hayatınızı ne kadar etkiliyor veya değiştiriyor?

0 100  
/-----/-----/-----/  
Hiç Az Oldukça Tamamen(Çok fazla)

Toplam Skor=.....

0-74 puan: Remisyon

75-174 puan: Hafif

175-300 puan: Orta

>300 puan: Ağır

**EK 4. Tedavi döneminde kullanılan semptom günlüğü formu.**

Ad-soyad: \_\_\_\_\_ IBS subtip: \_\_\_\_\_ Form verilme tarihi: \_\_\_\_\_  
 Protokol: \_\_\_\_\_ İlk kontrol tarihi: \_\_\_\_\_  
 Dosya: \_\_\_\_\_ İkinci kontrol tarihi: \_\_\_\_\_

HF	GÜN	Dışkılama Sayısı	Cıvık/sulu gaita	Sert/Topak gaita	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kefir Kullanımı
1	1.						
	2.						
	3.						
	4.						
	5.						
	6.						
	7.						
2	1.						
	2.						
	3.						
	4.						
	5.						
	6.						
	7.						
3	1.						
	2.						
	3.						
	4.						
	5.						
	6.						
	7.						
4	1.						
	2.						
	3.						
	4.						
	5.						
	6.						
	7.						

**Şişkinlik skorlaması:**  
 0-- Yok  
 1-- Hafif  
 2-- Orta  
 3-- Ağır

**Karın Ağrısı Skorlaması:**  
 0-- Yok  
 1-- Hafif  
 2-- Orta  
 3-- Şiddetli

**Kefir Kullanımı:**  
 0-- Kullanmadım  
 1-- Yetersiz kullandım  
 2-- 500cc(2 bardak)kullandım

**Cıvık/sulu gaita:**  
 0-- Normal  
 1-- Püre kıvamında  
 2-- Sulu gaita

**Sert/topak gaita:**  
 0-- Normal  
 1-- Sert gaita  
 2-- Çok sert gaita

Hafif ( Hastanın günlük işlerini engellemeyen )  
 Orta ( Hastanın günlük işlerini etkileyen )  
 Ağır ( Hastanın günlük işlerini yapmasını engelleyen )

## KAYNAKLAR

1. 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 1;17:643-650.
2. Longstreth GF. Irritable Bowel Syndrome: a multibilliondollar problem. *Gastroenterology* 1995; 109:2029-2031.
3. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108.
4. Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effect of CCK-1 antagonist, dexloxiglumide, in female patients with irritable bowel syndrome: A pharmacodynamic and pharmacogenomic study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:652-663.
5. Lecci A, Maggi CA. Peripheral tachykinin receptors as potential therapeutic targets in visceral diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2003;7:343-362.
6. Tache Y. Corticotropin releasing factor receptor antagonists: Potential future therapy in gastroenterology? *Gut* 2004;53:919-921.
7. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358:2061-2068.
8. Tonini M, Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis*. 2006;24:59-69. Review.
9. Gallo-Torres H, Brinker A, Avigan M. Alosetron: ischemic colitis and serious complications of constipation. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 1080-1093.
10. Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin... A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology*. 2007;132:2287-2290.
11. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45:II43-47. Review.
12. IBS--review and what's new. *MedGenMed*. 2006 26;8(3):20. Review.
13. Özden A, Köksal AŞ, Oğuz D ve ark. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2006;5:4-15.

14. Heaton KW, O'Donnell LJ, Braddon FEM, et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: Consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992;102:1962.
15. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:S7–S26.
16. Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment: A Multinational Consensus. McLean, VA: Degnon Associates;2000.
17. 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.
18. Talley N, Spiller RC. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;360:555-564.
19. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:913.
20. Talley N. Irritable bowel syndrome. *Intern Med J.* 2006;36:724-728. Review.
21. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24.
22. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:19.
23. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004 18;292:852-858.
24. Riordan SM, Kim R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:669-673. Review.
25. Pimentel M, Lezcano S. Irritable Bowel Syndrome: Bacterial Overgrowth--What's Known and What to Do. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:328-337.
26. Saito YA, Petersen GM, Locke GRI, Talley NJ. The genetics of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1057-1065.
27. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT

signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:25-31. Review.

28. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G519-524.
29. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001;22:835.
30. Hayee B, Forgacs I. Psychological approach to managing irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2007 26;334:1105-1109. Review.
31. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ.* 1978;2:653-654
32. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, *et al.* Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2803-2807.
33. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130:1377-1390.
34. Cash BD, Chey WD. Irritable bowel syndrome - an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 15;19:1235-1245.
35. Wilson JF. In the clinic. Irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med.* 2007 3;147:ITC7-1-ITC7-16. Review.
36. Frizzera CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 1;25:1271-1281.
37. Parkes GC. An overview of probiotics and prebiotics. *Nurs Stand.* 2007 24-30;2:43-47 Review.
38. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15:558-562.
39. R Balfour Sartor. Probiotics for gastrointestinal disease. In: UpToDate, Rose BD. (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
40. Heczko PB, Strus M, Kochan P. Critical evaluation of probiotic activity of lactic acid bacteria and their effects. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:5-12.

41. Lopitz-Otsoa F, Rementeria A, Elguezabal N, Garaizar J. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:67-74.
42. Rodrigues KL, Caputo LR, Carvalho JC, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:404-408.
43. Vinderola G, Perdigon G, Duarte J, Thangavel D, Farnworth E, Matar C. Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology.* 2006;211:149-156.
44. Chen C, Chan HM, Kubow S. Kefir extracts suppress in vitro proliferation of estrogen-dependent human breast cancer cells but not normal mammary epithelial cells. *J Med Food.* 2007;10:416-422.
45. Groll D, Vanner SJ, Depew WT et al. The IBS-36: a new quality of life measure for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:962-971.
46. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:395-402.
47. Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders-infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:735-748, xi.
48. Quigley EM. The use of probiotics in functional bowel disease. In: Friedman G. (Ed), *Probiotics, Prebiotics and Commensal Bacteria: Perspective and Clinical Application in Gastroenterology.* W.B. Saunders Comp. 2005. 533-545.
49. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:389-396.
50. 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;126:693-702.
51. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541-551.



52. Quigley EM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:166-172.
53. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2002;34:S48-S53.
54. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
55. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 1;22:387-394.
56. Chen C, Chan HM, Kubow S. Kefir extracts suppress in vitro proliferation of estrogen-dependent human breast cancer cells but not normal mammary epithelial cells. *J Med Food.* 2007;10:416-422.
57. Vinderola G, Perdigon G, Duarte J, Farnworth E, Matar C. Effects of the oral administration of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirianofaciens* on the gut mucosal immunity. *Cytokine.* 2006;36:254-260.
58. Sengul N, Aslim B, Ucar G, et al. Effects of exopolysaccharide-producing probiotic strains on experimental colitis in rats. *Dis Colon Rectum* 2006;49:250-258.
59. Lee MY, Ahn KS, Kwon OK, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. *Immunobiology.* 2007;212:647-654.
60. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1143-1147.
61. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, Kawakita S, Fesce E, Marotta F. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis.* 2004;5:169-174.
62. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1581-1590.

63. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:475-486.
64. Dorn SD, Kaptchuk TJ, Park JB, et al. A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:630-637.
65. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome and probiotics: from rationale to clinical use. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:697-701. Review.
66. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome--a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr.* 2005;24:925-931.
67. Maeda H, Zhu X, Omura K, Suzuki S, Kitamura S. Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. *Biofactors.* 2004;22:197-200.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum tüm İç Hastalıkları A.D., Kardiyoloji A.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.D. ve Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tezime katkı ve yardımlarından ötürü tüm İç Hastalıkları A.D. araştırma görevlilerine, Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim. Tez danışmanım Prof. Dr. Macit Gülten'e uzmanlık eğitimim ve tez sürecindeki katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Tez çalışmamıza olan desteklerinden ötürü, Sayın Metin Erman'ın şahsında Eker Süt Ürünleri A.Ő. 'ye ve çalışanlarına teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Sakarya, Adapazarı'nda tamamladım. 1995 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldum. 2002 yılı Kasım ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları ihtisasıma başladım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.