

İshalli Hastalarda Hümik Asit Baskın İrritabl Bağırsak Sendromu: Bir Randomize Çalışmanın Sonuçları Kontrollü Deneme

Svent Haufe¹, Gert Gammel¹ ve Ingolf Schiefke^{2,3*}

¹WH Pharmawerk Weinböhla GmbH, Weinböhla, Almanya

²Gastropraxis Leipzig, Johannisplatz, Leipzig, Almanya

³Klinikum St. Georg, Gastroenteroloji, Hepatoloji, Diyabetoloji ve Endokrinoloji Kliniği, Delitzscher Str, Leipzig, Almanya

*Sorumlu yazar: Ingolf Schiefke, Klinikum St. Georg, Clinic for Gastroenterology, Hepatology, Diabetology and Endocrinology, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig, Almanya



MAKALE BİLGİSİ

Geliş tarihi: 06 Ocak 2021

Yayın tarihi: 15 Ocak 2021

Atıf: Svent Haufe, Gert Gammel, Ingolf Schiefke. İshal Baskın İrritabl Bağırsak Sendromlu Hastalarda Hümik Asitler: Randomize Kontrollü Bir Çalışmanın Sonuçları. Biomed J Sci & Tech Res 33(1)-2021. BJSTR. MS.ID.005359.

Anahtar Kelimeler: Hümik asitler; İrritabl Bağırsak Sendrom; Randomize Klinik Çalışma; plasebo; Doğal Çözüm

ÖZ

Yapılandırılmış Özet

İrritabl bağırsak sendromu (IBS), en yaygın fonksiyonel gastrointestinal bozukluktur. IBS için kesin bir tedavi yoktur ve tedavisinde uygulanan tüm ilaçlar, kullanımlarıyla ilişkili olarak tolere edilebilirlik ve güvenlik endişeleri taşır. WH67@R-2012 çalışması, ishali baskın olduğu IBS (IBS-D) hastalarında hümik asitlerin plaseboya karşı etkisini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmanın birincil son noktası, irritabl bağırsak sendromu şiddet puanlama sistemi (IBS-SSS) ile ölçülen IBS semptomlarında bir iyileşme olmuştur.

İkincil son noktalar, yaşam kalitesinde (IBS-QOL), Bristol Dışkı Formu Ölçeğinde (BSFS) ve kısa form 36'da (SF-36) iyileşmelerdi. Çalışmaya katılmak üzere kırk altı hasta alındı. Hiçbir yan etki bildirilmedi ve hiçbir hasta çalışmayı bırakmadı. Tedavi (F=1.56, p=0.221), merkez (F=1.71, p=0.201) veya cinsiyet (F=2.47, p=0.127) için ana etki yoktu. Tedaviye yanıtı, IBS-SSS'de en az 50 puanlık bir iyileşme olarak tanımlandık. Hastaların %57,9'u hümik asit tedavisine, %36,8'i plasebo tedavisine yanıt verdi ($\chi^2 = 1,69, p=0,194$).

Hümik asit alan hastalarda, kadınların yanıt verme olasılığı erkeklerden daha yüksekti (%71,4'e karşı %20,0, $\chi^2 = 4,00, p=0,045$). Bu, IBS-D için potansiyel bir tedavi olarak hümik asitlerin etkisini test eden ilk çalışmadır. Hümik asitlerin çok iyi tolere edilebilirliğini yansıtan hiçbir olumsuz olay bildirilmemiştir. Daha geniş bir çalışmada etkili olduğu kanıtlanırsa hümik asitler, IBS-D için çok ihtiyaç duyulan yeni bir tedavi seçeneğini temsil edebilir.

Giriş

İrritabl barsak sendromu (IBS), en sık görülen fonksiyonel gastrointestinal bozukluktur [1]. Kesin prevalans oranları tanı kriterlerine göre değişir [2]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Roma III kriterlerine göre teşhis konulan bir Alman örneğinde %16.6'lık bir yaygınlık oranı bulmuştur [3]. IBS'nin ayırt edici özellikleri visseral aşırı duyarlılık ve değişmiş bağırsak alışkanlığıdır [1]. Bu, ağrı, rahatsızlık, şişkinlik ve kabızlık ve ishal gibi dışkı düzensizlikleri gibi kronik gastrointestinal semptomlarla sonuçlanır [2]. Bu semptomların neden olduğu rahatsızlık düzeyi, etkilenen kişileri tıbbi yardım almaya yöneltmekte ve yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir [2,4,5]. IBS olabilir

baskın dışkı modeline göre diyare baskın (IBS-D), kabızlık baskın (IBS-C) ve alternatif form (IBS-A) olarak sınıflandırılmıştır [1], IBS-D en yaygın formdur [8]. IBS-D ayrıca yaşam kalitesi üzerinde en zararlı etkiye sahip alt tip olabilir [6]. IBS, bozulmuş bir bağırsak-beyin ekseninin sonucudur ve çalışmalar, IBS'de disbiyoz için kanıtlar bulmuştur [7]. Önerilen diğer hastalık mekanizmaları arasında otonomik disfonksiyon, merkezi sinir sisteminde değişmiş sinyalleşme ve işleme, değişmiş bağırsak fonksiyonu ve CRF, kortizol ve glukagon benzeri peptit 1 dahil olmak üzere değişmiş endokrin belirteçler yer alır [1]. İçin risk

IBS gelişimi, gezgin ishali enfeksiyonundan sonra [3] kadınlarda [8] ve genç insanlarda daha yüksektir. IBS'li kişilerde komorbiditeler yaygındır. Yaygın somatik komorbidite örnekleri ağrı sendromları, aşırı aktif mesane ve migrendir [9]. Yaygın psikiyatrik komorbiditeler depresyon ve anksiyeteyi içerir.

IBS'nin neden olduğu gereksiz maliyet ve ıstırapı önlemek için hızlı ve doğru teşhis çok önemlidir. Almanya'da yılda IBS hastası başına doğrudan maliyet 791 Euro'dur ve dolaylı maliyet hasta başına yılda 995 Euro ile zirve yapmaktadır [10]. IBS'den mustarip kişilerin abdominal cerrahi, özellikle apendektomi, kolesistektomi veya histerektomi geçirme olasılığı daha yüksektir [11]. Şu anda, IBS için kesin bir tedavi yoktur [12]. Semptom atolojisindeki farklılıklar göz önüne alındığında, tek bir tedavinin bunu başarması pek olası görünmüyor.

IBS'nin tüm formlarını iyileştirmek için. IBS tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle semptomatik olarak hareket eder ve antispazmodikler ve antidepresanlar, özellikle trisiklik antidepresanlar içerir [12-14]. IBS-D için loperamid gibi ishal önleyici ajanların kullanımı yaygındır. Antibiyotikler [12] ve probiyotikler [15-18] de kullanılmış ve bazı durumlarda etkili oldukları kanıtlanmıştır. Tüm bu ilaçların tolere etme endişeleri vardır.

kullanımları ile ilişkili yetenek ve güvenlik ve çoğu madde için kullanımlarını destekleyen yalnızca sınırlı kanıt vardır [19].

Birçok hasta gastroenterologlarından doğal tedaviler talep etmektedir [20] ve birçok IBS hastası tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanmaktadır [21,22]. Hümik asitler çok eski zamanlardan beri kullanılan doğal ilaçlardır [20]. Şu anda, bağırsak hastalıklarının tedavi etmek için çoğunlukla veteriner tıbbında kullanılmaktadır [23,24]. Hümik asitler, esas olarak toprakta fakat aynı zamanda yer altı sularında da bulunan karmaşık organik maddelerdir [20,25,26]. Organik materyalin mikrobiyal transformasyon yoluyla ayrışma süreci olan nemiştirme yoluyla üretilirler [20,27]. Hümik maddeler polisiklik fenolik bileşiklerden oluşur [26].

Çeşitli çalışmalar, hümik asitlerin antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. [28,29] antiviral, [30] ve antiinflamatuvar [31-36] özellikler.

Ayrıca, hümik asitlerin insan mikrobiyomu üzerinde bir etkiye sahip olduğu, çoğu bakteri grubunu arttırırken bireysel mikrobiyal profili değiştirmeden ve mikrobiyal çeşitliliği olduğu gibi bıraktığı gösterilmiştir [20]. Hümik asitlerin antibakteriyel özellikleri, hümik asitlerde bulunan kinonlara atfedilirken, fenolik ve karboksilik gruplar muhtemelen antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerden sorumludur [25]. Genel olarak, yetişkin domuzlarda yakın zamanda yapılan bir çalışmayla [23] desteklenen hümik asitlerin lokal olarak etki ettiği varsayılmaktadır [24]. Almanya'da sadece bir standardize ve tescilli hümik asit ürünü mevcuttur [20]. Ürün özelliklerinin özetine göre, Activomin® gastrointestinal bozukluklarda sübjektif iyilik hissini iyileştirmek için kullanılabilir [37]. Ürünün bilinen hiçbir yan etkisi yoktur ve genel olarak hümik asitlerin oral toksitesi düşüktür [24].

Yöntemler

WH67®-R-2012 çalışması, humik asitin etkisini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmaydı.

IBS-D hastalarında plaseboya karşı asitler (Activomin®, WH Pharmawerk Weinböhla GmbH, Weinböhla, Almanya). Çalışma Alman Klinik Araştırmalar Siciline (DRKS00005183) kaydedildi ve Almanya'daki Saksonya Eyalet Tabipler Odası Etik Kurulu (EK-BR-37/13-1) tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışmaya katılmak için yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.

Hastalar

Roma III kriterlerine göre IBS-D teşhisi konan, en az 18 yaşında olan ve kayıttan önceki iki hafta içinde en az iki kez IBS-D ile ilişkili semptomlar bildiren hastalar çalışmaya katılmaya hak kazandı. 55 yaş ve üstü hastalar için ek kriter olarak son beş yıl içinde negatif kolonoskopi istendi. Hariç tutma kriterleri arasında IBS-C teşhisi, inflamatuvar barsak hastalığı varlığı, kolon kanseri veya akut enfeksiyon klinik belirtileri, kronik gastrit veya ülser öyküsü, çölyak hastalığı öyküsü, laktoz intoleransı öyküsü, hayat kurtarıcı ilaç gerektiren ciddi hastalıklar, çalışmadan önceki altı ay içinde IBS'nin bitkisel ilaçlarla tedavisi, bağırsak motilitesini etkileyen ilaç kullanımı, çalışma ilacının kontrendikasyonları, gebelik ve çalışmadan önceki dört hafta içinde klinik araştırmalara katılım.

Anketler

Semptom şiddeti, irritabl bağırsak şiddeti skorum sistemi (IBS-SSS) [38,39] kullanılarak değerlendirildi. 0 ile 100 arasında değişen bir görsel analog ölçekte derecelendirilen beş sorudan oluşur. maksimum toplam puan 500. Hastalar hafif olarak sınıflandırılabilir (75-<175), orta (175-<300) ve şiddetli (>300) IBS. IBS-SSS'de 50'lik bir değişiklik, önemli bir iyileşme öngörmektedir [39]. Yaşam kalitesi (QOL), IBS-QOL ölçümü [40] kullanılarak değerlendirildi. IBS'ye özgü 34 maddeden oluşur ve yüksek dahili tutarlılık ve yüksek tekrarlanabilirlik sunar. Hümik asitlerin dışkı formu üzerindeki etkisini değerlendirmek için Bristol Dışkı Formu Ölçeği (BSFS) kullandık. Yedi farklı kategoride sınıflandırarak dışkı formu hakkında niteliksel bilgi sağlar. Gastrointestinal fonksiyondaki değişiklikleri saptamak için kullanılabilir ve intestinal geçiş süresini yansıtır [41].

Kısa form 36 (SF-36) [42] fonksiyonel sağlık ve yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanıldı. Altı puanlık bir ölçekte derecelendirilen 36 maddeden oluşur. Sağlık sorunları nedeniyle fiziksel aktivitelerdeki kısıtlamaları, fiziksel veya duygusal problemler nedeniyle sosyal aktivitelerdeki kısıtlamaları, fiziksel sağlık sorunları nedeniyle olağan rol aktivitelerindeki kısıtlamaları, bedensel ağrıyı, genel ruh sağlığını, duygusal problemler nedeniyle olağan rol aktivitelerindeki kısıtlamaları değerlendirir. canlılık ve genel sağlık algıları [42]. Ayrıca, ilaç alımı, bağırsak hareketlerinin sayısı, karın ağrısı ve rahatsızlığı hasta günlüğü kullanılarak değerlendirildi.

prosedürler

Hastalar ilk değerlendirmeden iki hafta önce tarandı.

Bu tarama sırasında, dahil etme ve hariç tutma kriterleri, demografik veriler, mevcut ilaçları içeren tıbbi geçmiş ve skorlar

(IBS-SSS, IBS-QOL, BSFS) değerlendirildi ve hastalara hasta günlüğü verildi. İlk değerlendirmede dahil edilme ve dışlanma kriterleri, mevcut ilaçlar, hasta günlükleri ve skorları (IBS SSS, IBS-QOL, BSFS, SF-36) belgelendi ve dışkı örneği alındı. Hastalar, dört hafta boyunca humik asit preparatı Activomin® veya bir plasebo almak üzere Pocock'un değiştirilmiş minimizasyon algoritması kullanılarak randomize edildi. Hastalardan 1-10. günlerde günde üç kez iki kapsül (TID) ve 11-28. günlerde bir kapsül TID almaları istendi. Kapsüller ya 400 mg hümik asit ya da sepya renkli pirinç unu içeren bir plasebo içeriyordu. Bu sürenin sonunda hastalara ikinci bir değerlendirme yapıldı, mevcut ilaçlar, yan etkiler, hasta günlükleri ve skorlar değerlendirildi ve dışkı örneği alındı. İkinci değerlendirmeden dört hafta sonra, mevcut ilaçları, hasta günlüklerini ve skorları belgeleyen bir takip değerlendirmesi yapıldı ve bir dışkı örneği alındı.

IBS-QOL, BSFS ve SF-36'daki iyileştirmeler. Diğer ikincil sonlanım noktaları, advers olaylar, çalışmayı bırakan hasta sayısı ve kurtarma ilacının (bisakodil, asetaminofen, loperamid) kullanımını. Keşfedici bir son nokta olarak, tedaviye yanıt, IBS-SSS'de 50 puanlık bir iyileşme olarak tanımlandı.

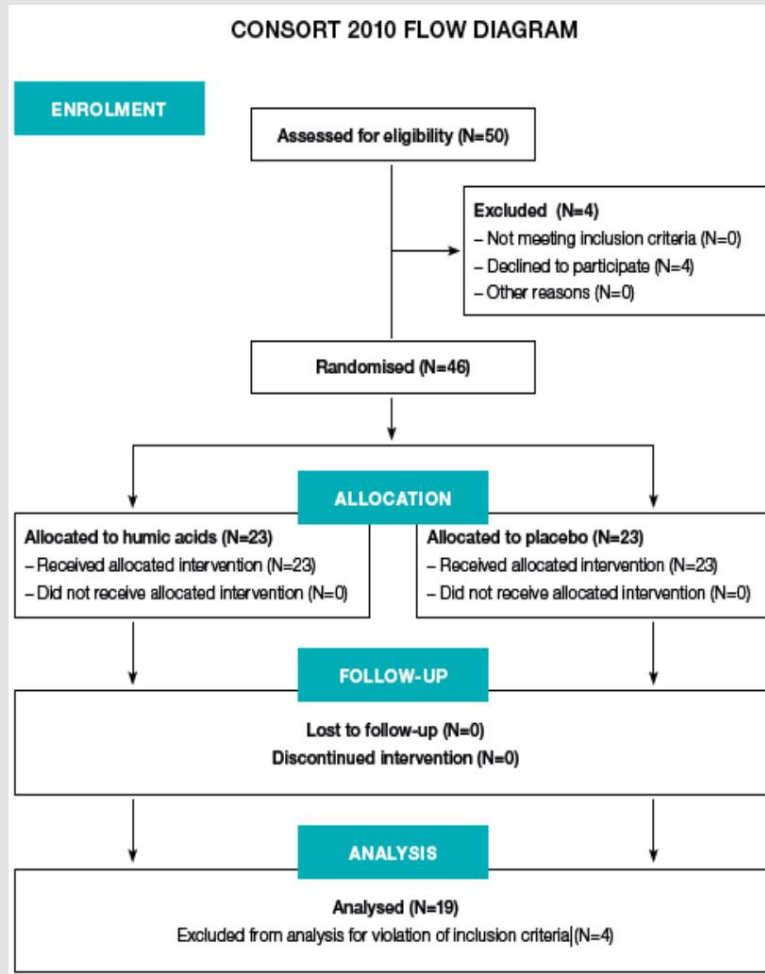
İstatistiksel Analizler

Çalışmadan önce, IBS-SSS'de klinik olarak 50 puanlık 38 anlamlı bir fark ve 80 puanlık bir standart sapma varsayılarak, alfa 0,05 ve güç 1-beta=0,80 kullanılarak bir güç analizi yapıldı. Bu analize göre, her tedavi grubunda 35 hastaya ihtiyacımız olacaktı. Yüzde 10'luk bir okulu bırakma oranı varsayıldığında, grup başına toplam 39 hastaya ihtiyaç duyulacaktı. Primer ve sekonder sonlanım noktaları, faktörler olarak tedavi, merkez ve cinsiyet ve ortak değişkenler olarak taban çizgisi değerleri ile kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılarak değerlendirildi. Ek olarak, klinik olarak anlamlı bir yanıtın tanımı olarak IBS-SSS'de 50 puanlık bir düşüş kullanılarak bir yanıt veren analizi yapılmıştır. İkili değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Klinik Son Noktalar

Çalışmanın birincil son noktası, IBS-SSS ile ölçülen IBS semptomlarında bir iyileşmeydi. İkincil uç noktalar

Sonuçlar



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen ve çalışmaya alınmayan tüm hastaları gösteren CONSORT akış diyagramı.

Çalışmaya katılmak üzere kırk altı hasta alındı. Sekiz hasta, ilk laboratuvar ziyaretinde katı dışkı formlarını yansıtan 1-3 BSFS değerleri bildirdi. Bu, IBS-D için beklenmeyen bir durum olduğu için, bu hastalar ileri analizlerin dışında tutularak geriye değerlendirilebilir 38 hasta kaldı. Hasta akışı Şekil 1'de gösterilmektedir ve temel demografik ve hastalık özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 1'de. Hümik asitlerle tedavi iyi tolere edildi. hayır

Tablo 1: Tüm örneğin ve iki tedavi grubunun demografik özellikleri.

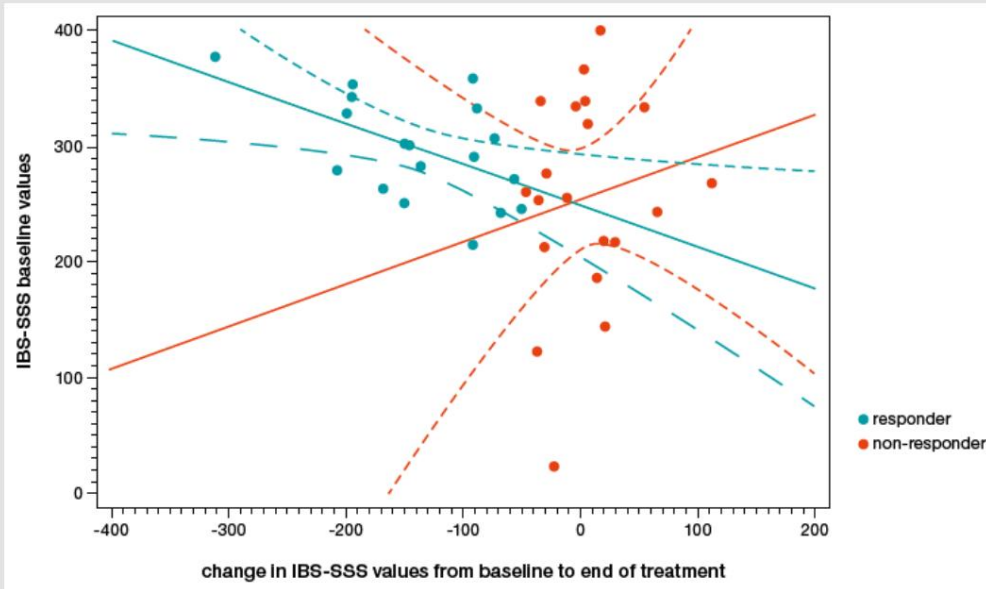
		hepsi n=38	insan asitleri n=19	plasebo n=19	x ² /t- /F değeri	p değeri
kadın, sayı (%)		28 (%73,68)	14 (%73,68)	14 (%73,68)	0.000	1.000
VKI, ortalama (SD)		24,6 (4,4)	25,1 (4,6)	24,0 (4,3)	0,76	0,453
son iki haftadaki semptom sayısı, ortalama (SD)	karın ağrısı	8,2 (4,3)	8,9 (4,0)	7,4 (4,6)	1.10	0,281
	karın rahatsızlığı	10,2 (3,9)	10,0 (3,8)	10,5 (4,1)	-0.37	0,716
IBS-SSS, ortalama (SD)		274,97 (75,00)	295,16 (41,60)	254,79 (94,72)	1.70	0,102
IBS-QOL, ortalama (SD)		47,0 (21,38)	51,1 (19,12)	42,9 (23,20)	1.19	0,242

BMI, vücut kitle indeksi; SD, standart sapma; IBS-SSS, iritabl barsak sendromu semptom şiddet skoru; IBS-QOL, iritabl barsak sendromu yaşam kalitesi ölçüsü

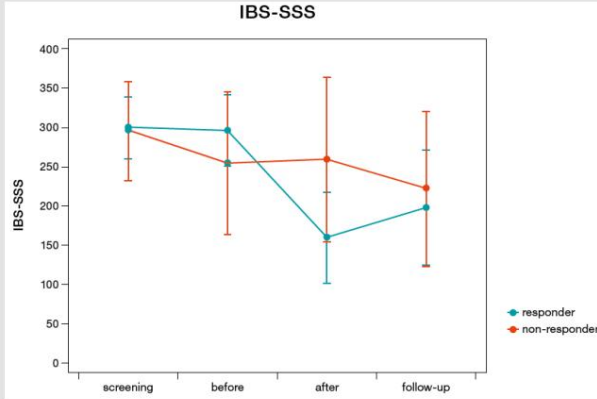
Tedavi (F=1.56, p=0.221), merkez (F=1.71, p=0.201) veya cinsiyet (F=2.47, p=0.127) için ana etki yoktu. Tedavi ve merkez arasında bir etkileşim vardı (F=5,31, p=0,029), burada bir merkezde IBS-SSS değerlerinde daha güçlü bir düşüş görüldü hümik asitlerle tedavi altında, diğeri ise bir plasebo altında daha güçlü düşüş. Tedavi ile cinsiyet (F=0,57, p=0,457), merkez ile cinsiyet (F=2,36, p=0,136) veya tedavi ile merkez ve cinsiyet (F=1,53, p=0,226) arasında etkileşim gözlenmedi. IBS-SSS temel değerleri değişim üzerinde güçlü bir etki gösterdiğinden

advers olaylar rapor edildi ve hiçbir hasta çalışmayı bırakmadı. Tedavi, merkez ve cinsiyetin IBS-SSS değerleri üzerindeki etkisi, ortak değişken olarak IBS-SSS başlangıç değerleri ile ANCOVA'yı tekrarlayan genel doğrusal bir model kullanılarak belirlendi. Varyansların homojenliği, Bartlett testi ve en küçük kareler aracı kullanılarak doğrulandı: bağımlı değişken ile bağımlı değişken arasında etkileşim yok. ortak değişken gözlemlendi.

Başlangıçtan takibe kadar IBS-SSS değerlerinde bir yanıt veren analizi yapılmıştır. Klinik olarak anlamlı bir yanıtı tanımlamak için IBS-SSS'de en az 50 puanlık bir değişiklik kullanıldı. Bir regresyon analizi, IBS-SSS'deki değişikliğin, yanıt verenlerde IBS-SSS başlangıç değerleri tarafından tahmin edildiğini (F=6,58, p=0,021, R² =0,292, Şekil 2), ancak yanıt vermeyenlerde (F=0,47, p) öngörülmediğini ortaya koydu. =0,500, R² =0,026). Ortalama IBS-SSS değerleri yanıt verenlerde 50 puandan fazla değişti (296,7±45,0 ila 159,8±57,9) ve yanıt vermeyenlerde değişmedi (255,5±91,0 ila 260,2±105,0 (Şekil 3).



Şekil 2: Başlangıçtan tedavinin sonuna kadar IBS-SSS değerlerindeki değişime karşı çizilen başlangıç iritabl barsak sendromu semptom şiddet skoru (IBS-SSS) değerleri. Tedaviye yanıt verenler (IBS-SSS'de 50 puan veya daha fazla azalma) kırmızı noktalarla, yanıt vermeyenler siyah noktalarla temsil edilir. Kırmızı ve siyah çizgiler, sırasıyla yanıt verenler (kırmızı) ve yanıt vermeyenler (siyah) için regresyon eğimleridir.

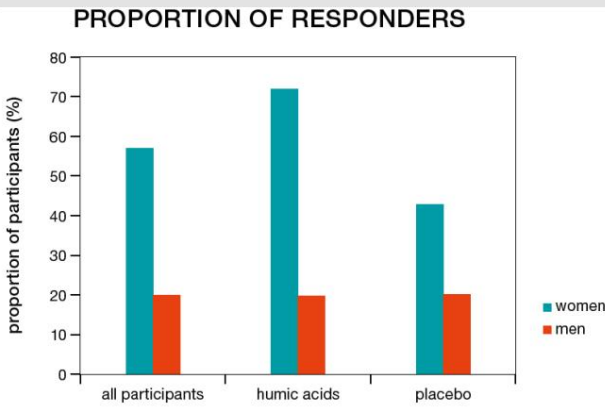


Şekil 3: Tedaviye yanıt verenlerin (IBS-SSS'de 50 puan veya daha fazla azalma, mavi çizgi) yanıt vermeyenlere (kırmızı çizgi) karşı iritabl barsak sendromu semptom şiddet skoru (IBS-SSS) değerlerindeki değişim.

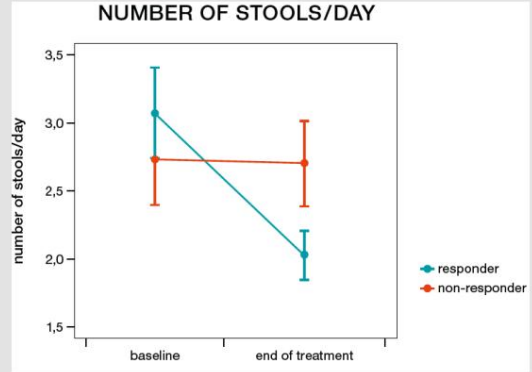
Humik asit grubundaki daha fazla hasta plasebo grubuna göre tedaviye yanıt verdi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%57,9'a karşı %36,8, $\chi^2 = 1,69$, $p=0,194$).

Kadınların yanıt verme olasılığı erkeklerden daha yüksekti (%57,1'e karşı %20,0, $\chi^2 = 4,08$, $p=0,044$, Şekil 4). Hümik asit alan hastalarda, kadınların yanıt verme olasılığı erkeklerden daha yüksekti (%71,4'e karşı %20,0, $\chi^2 = 4,00$, $p=0,045$), plasebo grubunda kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (42,9 % - %20,0, $\chi^2 = 0,83$, $p=0,363$). Plaseboya göre daha fazla kadın hümik asitlere yanıt verdi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%71,4'e karşı %42,9, $\chi^2 = 2,33$, $p=0,127$).

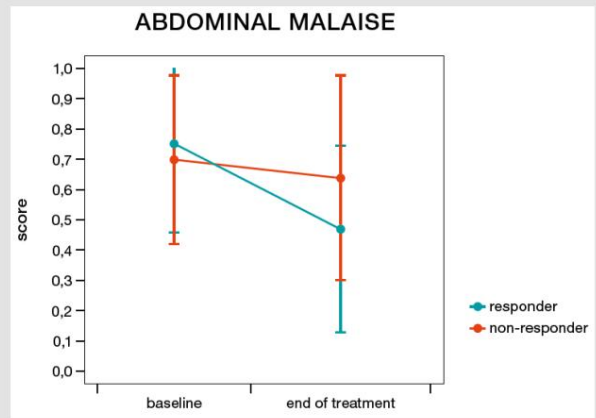
IBS-SSS yanıt veren durumunun, günlük bağırsak hareketlerinin sayısı (yanıt verenler 2,06'ya karşı yanıt vermeyenler 2,50, $F=15,51$, $p=0,0004$, Şekil 5) ve rahatsızlık hissini varlığı (%46,72'ye karşı %46,72) üzerinde önemli bir etkisi olmuştur. $F=6,17$, $p=0,018$, Şekil 6), ancak karın ağrısı varlığında değil ($F=1,40$, $p=0,245$, Şekil 7). Ayrıca yanıtlayıcı durumu IBS-QOL ($F=0,43$, $p=0,516$) ve SF-36 fiziksel ($F=0,43$, $p=0,516$) veya mental bileşen puanını ($F=0,50$, $p=0,485$) etkilemedi.



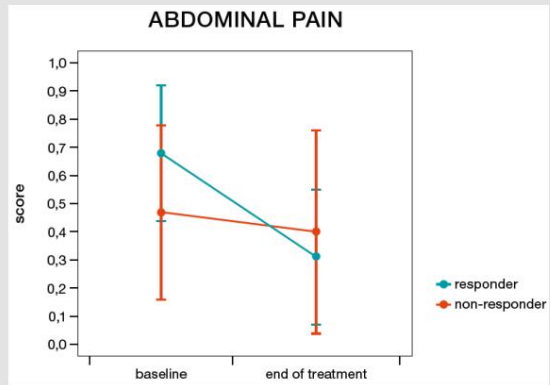
Şekil 4: İki tedavi grubunda ve tüm katılımcılar arasında yanıt verenler olarak sınıflandırılan kadın ve erkek katılımcıların oranı (iritabl bağırsak sendromu semptom şiddet skorunda 50 puan veya daha fazla azalma).



Şekil 5: Yanıt verenlerde (iritabl barsak sendromu semptom şiddet skorunda 50 puan veya daha fazla azalma, mavi çizgi) ve yanıt vermeyenlerde (kırmızı çizgi) tedavi öncesinden tedavi sonrasında günlük bağırsak hareketi sayısındaki değişiklik.



Şekil 6: Yanıt verenlerde (iritabl barsak sendromu belirti şiddet skorunda 50 puan veya daha fazla azalma, mavi çizgi) ve yanıt vermeyenlerde (kırmızı çizgi) tedavi öncesinden tedavi sonrasına kadar karın rahatsızlığında değişiklik.



Şekil 7: Yanıt verenlerde (iritabl bağırsak sendromu belirti şiddet skorunda 50 puan veya daha fazla azalma, mavi çizgi) ve yanıt vermeyenlerde (kırmızı çizgi) tedavi öncesinden tedavi sonrasına karın ağrısındaki değişiklik.

Tartışma

Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma, IBS-D tedavisi için aşağıdakilerin kullanılmasının bir faydasını gösteremedi:

plasebo yerine hümk asitler. Beklenmedik bir şekilde, tedavi ve merkez arasında, iki ana merkezde zit tedavi yanıtları gösteren bir etkileşim bulduk. Bu nedenle, klinik olarak anlamlı yanıt olarak IBS-SSS'de 50 puanlık bir düşüş kullanarak bir yanıt veren analizi yapmaya karar verdik. IBS-D'den mustarip kadınların, hümk asit preparatı Activomin® ile tedaviye erkeklerden daha fazla yanıt verme olasılığı daha yüksekti ve daha fazla kadın, plasebodan ziyade hümk asitlerle tedaviye yanıt verdi. Başka yerlerde de gözlemlenen [20,27] ve düşük oral toksisitetlerine yansıyan [24] hümk asitlerin çok iyi tolere edilebilirliğini yanıtından hiçbir yan etki bildirilmemiştir.

Hümk asitler uzun süredir veteriner hekimlikte gastrointestinal hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır [43,44]. Ancak, bildiğimiz kadarıyla bu, insanlarda IBS-D için potansiyel bir tedavi olarak hümk asitlerin etkisini test eden ilk çalışmadır. Önceki iki çalışmada, bir hümk asit kaynağı olan leonardit ve birkaç kommensal bakteri türünden oluşan bir prebiyotik-probiyotik bileşik, IBS semptomlarını hafifletebilmiştir [45,46]. Bu bileşikte leonardit, üründe bulunan bakteriler için prebiyotik olarak kullanılmaktadır [47]. Hümk asitlerin kolonik mikrobiyota konsantrasyonunu arttırabileceğine dair bulguların ışığında, [24] bir prebiyotik etki, hümk asitlerin IBS semptomlarını iyileştirebileceği olası bir mekanizmadır. Disbiyozun IBS'de de mevcut olduğu bulunduğundan [7], prebiyotiklerin IBS için tedavilerin geliştirilmesi için gelecekteki yararlı bir yön olabileceği öne sürülmüştür [21]. Hümk asitler için başka bir potansiyel etki mekanizması, bağırsak duvarını kaplayan hümk asitler tarafından sağlanabilen [48] bağırsak mukozasının genel bir korumasıdır [27]. Son olarak, IBS'nin bir hastalık mekanizması olarak düşük dereceli inflamasyon öne sürüldüğü için [49] hümk asitlerin anti inflamatuvar etkisi faydalı olabilir [31-36]. Çalışmamızda tedaviye yanıtı IBS-SSS'de en az 50 puanlık bir iyileşme olarak tanımladık. Bu tanım kullanılarak, hastaların %57,9'u hümk asit tedavisine ve hastaların %36,8'i plasebo tedavisine yanıt verdi. Yanıt için aynı tanımı kullanan diğer çalışmalar, hastaların %43,9'una %81'inde tedaviye yanıt ve hastaların %18,9'una %46'sında plaseboya yanıt bildirmiştir [50-52].

Kadınların tedaviye erkeklerden daha fazla yanıt verme olasılığı daha yüksekti. Kadınların hümk asit tedavisine tepki verme konusundaki bu yüksek eğilimi, ANCOVA'da gözlemlenen tedavi ve merkez arasındaki etkileşimi de açıklayabilir. Hümk asit alan grupta IBS-SSS değerlerindeki düşüşün daha fazla olduğu merkezde kadın oranı daha yüksekti (%84,2'ye karşı %63,2). Serotonerjik ajanlarla kadınlarda tedaviye daha fazla yanıt da gözlenmiştir [53], ancak bu bulguya yakın zamanda yeni bir çalışma [54] tarafından itiraz edilmiştir. Kısıtlayıcı bir faktör olarak çalışmamızdaki erkek sayısının az olmasıdır. Gelecekteki çalışmalar, IBS'de cinsiyete özgü bir tedavi yanıtı olup olmadığını ve bu farklılığa hangi mekanizmaların neden olabileceğini açıklamalıdır. IBS-SSS yanıtlayıcı durumunun hasta günlüğündeki öğelerle, yani bağırsak hareketlerinin sayısı ile ilişkili olduğu gerçeği

IBS-QOL veya SF-36 ile değil, günlük kullanım ve rahatsızlık hissi, IBS-D'li hastalarda sonuçların değerlendirilmesinde bir hasta günlüğünün önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada plaseboya yanıt yüksekti. IBS'de genellikle plaseboya yüksek bir yanıt oranı gözlemlenebilir [55,56].

Bir çalışma, plasebo ve bir probiyotik, IBS-SSS skorlarını yaklaşık 50 puana kadar eşit ölçüde düşürdüğünü bulmuştur [57]. Açık etiketli plasebo uygulaması bile, aynı düzeyde doktor etkileşimi sağlandığında, ilaç verilmemesine kıyasla IBS-SSS'de önemli gelişmeler sağlayabilir [58]. Bu çalışmanın sonuçları, küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. Daha sonra örneklem yalnızca çok düşük sayıda erkeği içermiştir; bu aynı zamanda erkeklerde IBS prevalansının daha düşük olmasından da kaynaklanmaktadır [8]. Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, randomize, çift-kör tasarımıdır. Ayrıca, birkaç farklı doktorun muayenehanesinden ardışık katılımcılar alındı, böylece IBS hastalarının gerçek hayattaki bir örneğini temsil ettiler.

Bu çalışmada gözlemlenen hümk asitlerin potansiyel faydaları ile çok yüksek tolere edilebilirlik karşılaştırıldığında, bu çalışmanın sonuçları hümk asitlerin IBS-D için potansiyel tedavi olarak daha fazla incelenmesini garanti eder. Hümk asitler ve plasebo grupları için yanıt veren analizinde gözlenen farklılıklar dikkate alındığında, 0.05'lik bir alfa ile 0.8'lik bir güç elde etmek için numune başına 98 hastadan oluşan bir örneklem büyüklüğü gerekli olacaktır. Daha büyük bir çalışmada etkili olduğu kanıtlanırsa, hümk asitler yeni bir tedavi seçeneğini temsil edebilir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi [59,60] tarafından son zamanlarda vurgulandığı gibi, irritabl barsak sendromu için yeni tedavilere çok ihtiyaç duyulduğu için bu özellikle önemlidir. IBS-D tedavisinde hümk asitlerin rolünü inceleyen gelecekteki çalışmalar, hümk asitlerin kadınlar ve erkekler üzerindeki potansiyel farklı etkilerine de odaklanmalıdır.

Çıkar Çatışmasının Açıklanması

Bu çalışmanın finansmanı WH Pharmawerk Weinböhla GmbH tarafından sağlanmıştır. SH ve GG, WH Pharmawerk Weinböhla GmbH'nin tam zamanlı çalışanlarıdır. IS, Vifor Pharma, abbVie, Fresenius, Pharmawerk Weinböhla, Intercept, Johnson & Johnson ve Shire'in danışma kurullarında çalıştı, Shire, Baxter, Dr. Falk Pharma, abbVie, Fresenius, Vifor Pharma, Takeda'dan dersler ve yazarlık için tazminat aldı, Intercept, Gilead ve abbVie, MSD, Jansen, CSL Behring, Gilead'den araştırma fonu aldı.

teşekkürler

Yazarlar medizinen'den Sebastian Karl'a teşekkür etmek istiyor tıbbi yazı desteği sağlamak için services GmbH. IS, teslimin garantörü olarak hareket eder ve işin bir bütün olarak sorumluluğunu üstlenir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına ve taslağın son versiyonunun taslağının hazırlanmasına ve gözden geçirilmesine dahil olmuştur. IS, bu çok merkezli çalışmanın baş araştırmacısıydı. GG, verilerin istatistiksel analizini gerçekleştirdi. Tüm yazarlar finali onayladı

el yazması versiyonu.

Referanslar

- Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D (2014) İrritabl bağırsak sendromunun patofizyolojisinde nöro endokrin-immün yolların yakınsaması. *Dünya J Gastroenterol* 20(27): 8846-8858.
- Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, et al. (2011) İrritabl barsak sendromu: tanım, patofizyoloji ve yönetim konusunda Alman konsensüs kılavuzları. *Z Gastroenterol* 49(2): 237-293.
- [PubMed] 3. Althaus A, Broicher W, Wittkamp P, Andresen V, Lohse AW, et al. (2016) Bir Alman örneğinde irritabl barsak sendromunun belirleyicileri ve sıklığı. *Z Gastroenterol* 54(3): 217-225.
- Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton ve diğerleri. (2009) IBS'li Hastaların Uluslararası Araştırması: Semptom Özellikleri ve Şiddeti, Sağlık Durumu, Tedaviler ve Klinik Fayda Elde Etmek İçin Risk Alma. *Journal of Clinical Gastroenterology* 43(6): 541-550.
- Michalsen VL, Vandvik PO, Farup PG (2015) İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin öngörücüleri. Norveç'te kesitsel bir çalışma. *Sağlık ve Yaşam Kalitesi Sonuçları* 13(1): 113.
- Singh P, Staller K, Barshop K, Dai E, Newman J ve diğerleri. (2015) İrritabl barsak sendromu-ishali olan hastalar, irritabl barsak sendromu-kabızlığa göre daha düşük hastalığa özgü yaşam kalitesine sahiptir. *Dünya J Gastroenterol* 21(26): 8103-8109.
- Collins SM, Bercik P (2009) Normal Gastrointestinal Fonksiyon ve Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyotası ile Santral Sinir Sistemi Arasındaki İlişki. *Gastroenteroloji* 136(6): 2003-2014.
- Lovell RM, Ford AC (2012) İrritabl Bağırsak Sendromunun Küresel Yaygınlığı ve Risk Faktörleri : Bir Meta-analiz. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 10(7): 712-721.
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, et al. (2016) Asabi bağırsak sendromu 2: 16014.
- Muller-Lissner SA, Pirk O (2002) Almanya'da hassas bağırsak sendromu. Hastalık araştırmasının maliyeti. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14(12): 1325-1329.
- Canavan C, West J, Card T (2014) İnceleme makalesi: hassas bağırsak sendromunun ekonomik etkisi. *Beslenme Pharmacol Ther* 40(9): 1023-1034 .
- Soares RL (2014) İrritabl bağırsak sendromu: klinik bir inceleme. *Dünya J Gastroenterol* 20(34): 12144-12160.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M (2009) İrritabl bağırsak sendromunda trisiklik antidepressanların etkinliği: bir meta-analiz. *Dünya J Gastroenterol* 15(13): 1548-1553.
- [PubMed] 14. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Hand ED, Miesner AR. İrritabl barsak sendromu: güncel tedavi kavramlarının kısa bir incelemesi. *Dünya J Gastroenterol* 20(27): 8796-8806.
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S (2009) İrritabl bağırsak sendromunun probiyotik bir E.-coli preparatı (DSM17252) ile plaseboya kıyasla randomize kontrollü tedavi denemesi. *Z Gastroenterol* 47(2): 209-214.
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Muller-Lissner S, Martens U, et al. (2008) İrritabl bağırsak sendromunun tedavisi için *Escherichia coli* (DSM 17252) ve *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) karışımı - birinci basamak hekimleri ile randomize kontrollü bir çalışma. *Nörogastroenterol Motil* 20(10): 1103-1109.
- Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, Kyronpalo S, Rasmussen M, et al. (2008) Klinik çalışma: çok türlü probiyotik takviyesi, hassas bağırsak sendromunun semptomlarını hafifletir ve bağırsak mikrobiyotasını stabilize eder. *Beslenme Pharmacol Ther* 27(1): 48-57.
- Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, et al. (2009) Klinik deneme: Çok suşlu bir probiyotik preparat, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hassas bağırsak sendromu semptomlarını önemli ölçüde azaltır. *Beslenme Pharmacol Ther* 29(1): 97-103.
- Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S (2014) Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü İrritabl bağırsak sendromunun farmakolojik tedavisine ilişkin kılavuz. *Gastroenteroloji* 147(5): 1146-1148.
- Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Gille C, Reisschauer A, et al. (2017) Hüyük asitlerin sağlıklı gönüllülerde kolonik mikrobiyom üzerindeki etkisi. *Dünya J Gastroenterol* 23(5): 885-890.
- Magge SS, Wolf JL (2013) Kadınlarda İrritabl Bağırsak Sendromunun Tedavisinde Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp ve Zihin-Beden Terapileri. *Kadın Sağlığı* 9(6): 557-567.
- Spanier JA, Howden CW, Jones MP (2003) İrritabl bağırsak sendromunda alternatif tedavilerin sistematik bir incelemesi. *Dahiliye Arşivleri* 163(3): 265-274.
- Busing K, Elhensheri M, Entzian K, Meyer U, Zeyner A (2014) Oral olarak hüyük asitlerle takviye edilmiş mini domuzların bağırsak duvarının ve seçilmiş organlarının mikroskopik incelemesi. *Res Vet Sci* 96(2): 308-310.
- (1999) Avrupa Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi Ajansı. Hüyük Asitler ve Sodyum Tuzları. Özet raporu.
- De Melo BA, Motta FL, Santana MH (2016) Hüyük asitler: Yeni teknolojik gelişmeler için yapısal özellikler ve çoklu işlevsellikler. *Mater Sci Eng C Mater Biol* 62: 967-974.
- Schneider J, Weis R, Manner C, Kary B, Werner A, et al. (1996). HIV-1'in hücre kültüründe hidrokinnondan türetilen sentetik hüyük analogları ile inhibisyonu: inhibisyon mekanizması. *Viroloji* 218(2): 389-395.
- M Trckova, LM, H Hudcova, M Faldyna, Z Zraly, et al. (2005) Hayvanlar için yem takviyesi olarak turba: bir inceleme. *Veteriner. Med. Çek* 50(8): 361-377.
- Ansorg R, Rochus W (1978) Doğal ve sentetik hüyük asitlerin antimikrobiyal etkisi üzerine çalışmalar. *Arzneimittelforschung* 28(12): 2195-2198.
- Kodama H, Denso, Okazaki F, Ishida S (2008) Humus ekstraktının farelerde Trypanosoma brucei enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi. *J Vet Med Sci* 70(11): 1185-1190.
- Van Rensburg CEJ, Dekker J, Weis R, Smith TL, Janse van Rensburg E ve diğerleri (2002) Oxihumate'in Anti-HIV Özelliklerinin İncelenmesi. *Kemoterapi* 48(3): 138-143.
- Joone GK, van Rensburg CE (2004) Potasyum humatın anti inflamatuvar özelliklerinin in vitro araştırılması. *Enflamasyon* 28(3): 169-174.
- Naude PJ, Cromarty AD, van Rensburg CE (2010) Potasyum humat , sıçanlarda İrlanda yosununun neden olduğu pençe ödemi ve aşıya karşı konakçı reaksiyonunu inhibe eder. *İnflamofarmakoloji* 18(1): 33-39.
- Rensburg CEJ, Badenhorst BE, Gandy JJ, Snyman JR (2010) Potasyum Hüyük , Diz Osteoartriti Hastalarının Enflamasyonu Azaltır ve Sonuçlarını Klinik Olarak İyileştirir. *Açık Konferans Bildirileri Dergisi* 1: 69-74.
- Van Rensburg CE (2015) Hüyük Maddelerin Antienflamatuvar Özellikleri : Mini Bir İnceleme. *Fitoter Res* 29(6): 791-795.
- Van Rensburg CE, Naude PJ (2009) Potasyum humat , kompleman aktivasyonunu ve in vitro enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. *Enflamasyon* 32(4): 270-276.
- Van Rensburg CE, Snyman JR, Mokoale T, Cromarty AD (2007) Kahverengi kömürden elde edilen humat, temas aşırı duyarlılığını engeller; sıçanlarda bir etkinlik, toksisite ve teratojenisite çalışması. *Enflamasyon* 30(5): 148-152.
- (2011) Pharmawerk Weinböhla GmbH. Kullanım için talimatlar Activin®.
- Betz C, Mansdorfer K, Bischoff SC (2013) [IBS-SSS'nin Doğrulanması]. *Z Gastroenterol* 51(10): 1171-1176.
- Francis CY, Morris J, Whorwell PJ (1997) İrritabl barsak şiddeti puanlama sistemi: irritabl barsak sendromunu ve ilerlemesini izlemek için basit bir yöntem. *Beslenme Pharmacol Ther* 11(2): 395-402.

40. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL (1998) İrritabl barsak sendromlu kişilerde yaşam kalitesi: yeni bir önlemin geliştirilmesi ve onaylanması. *Dig Dis Sci* 43(2): 400-411.
41. Lewis SJ, Heaton KW (1997) Bağırsaktan geçiş süresi için yararlı bir kılavuz olarak dışkı formu ölçüğü. *Tarama J Gastroenterol* 32(9): 920-924.
42. Ware JE, Sherbourne CD (1992) MOS 36 maddelik kısa form sağlık araştırması (SF-36). I. Kavramsal çerçeve ve madde seçimi. *Med Care* 30(6): 473-483.
43. Golbs S, Kuehnert M, Fuchs V (1986) Genç hayvanlarda enterit tedavisinde hümkik asit bazı veteriner ilaçlarının etkileri, Karşılaştırmalı Veteriner Farmakolojisi, Toksikoloji ve Terapi: Dordrecht: Springer Hollanda s. 365-370.
44. Golbs S, Kühnert M (1983) Hümkik asitler - veterinerlik tıbbında terapi, pro ve metafilaksi uygulaması 1. *Phys Med Rehab Kuror* 35(03): 151-158.
45. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC (2005) İrritabl bağırsak sendromu için Prescript-Assist probiyotik prebiyotik tedavisi: metodolojik odaklı, 2 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, çift kör klinik çalışma. *Clin Ther* 27(6): 755-761.
46. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC, Yokelson TN (2007) İrritabl bağırsak sendromu için reçeteli yardımcı probiyotik-prebiyotik tedavi: önceden yayınlanmış bir kontrollü klinik araştırmanın açık etiketli, kısmen kontrollü, 1 yıllık uzantısı. *Clin Ther* 29(6): 1153-1160.
47. Çevre medikal. Sıkça Sorulan Probiyotik Soruları - Prescript-Assist ürünündeki "Leonardite" nedir?
48. Büsing K (2001) Domuz duodenal bağırsak duvarında ağızdan alınan hümkik asitlerin işik ve elektron mikroskopik tespiti, Universität Leipzig.
49. Ohman L, Simren M (2010) IBS Patogenezi: inflamasyonun rolü, bağışıklık ve nöroimmün etkileşimler. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(3): 163-173.
50. Lauche R, Janzen A, Ludtke R, Cramer H, Dobos G, et al. (2015) İrritabl Bağırsak Sendromunun Tedavisinde Kimyon Yağı Kümeslerinin Etkinliği - Rastgele Kontrollü Bir Çapraz Deneme. *Sindirim* 92(1): 22-31.
51. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Vegh Z, et al. (2017) Düşük FODMAP diyeti, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda irritabl bağırsak semptomlarını azaltır. *Dünya J Gastroenterol*, 23(18): 3356-3366.
52. Storsrud S, Ponten I, Simren M (2015) Aloe barbadensis Mill'in Etkisi Üzerine Bir Pilot Çalışma. İrritabl Bağırsak Sendromlu Hastalarda Ekstrakt (AVH200(R)): Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma. *J Gastrointestin Karaciğer Dis* 24(3): 275-280.
53. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, et al. (2006) Cinsiyet, yaş, toplum, kültür ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda hastanın bakış açısı. *Gastroenteroloji* 130(5): 1435-1446.
54. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiho H ve diğerleri (2016) Ramosetron, İshalli İrritabl Bağırsak Sendromunun Belirtilerini Azaltır ve Kadınlarda Yaşam Kalitesini Artırır. *Gastroenteroloji* 150(2): 358-366.
55. Shah E, Pimentel M (2014) İrritabl bağırsak sendromu için klinik araştırma tasarımında plasebo etkisi. *J Neurogastroenterol Motil* 20(2): 163-170.
56. Zakko S, Barton G, Weber E, Dunger-Baldauf C, Ruhl A (2011) Randomize klinik çalışma: yeni bir nörokinin reseptörü antagonisti olan DNK333'ün ishalin baskın olduğu hassas bağırsak sendromu olan kadınlarda klinik etkileri. *Aliment Pharmacol Ther* 33(12): 1311-1321.
57. Lyra A, Hillila M, Huttunen T, Mannikko S, Taalikka M, et al. (2016) İrritabl bağırsak sendromu semptom şiddeti, probiyotik ve plasebo ile eşit derecede iyileşir. *Dünya J Gastroenterol* 22(48): 10631-10642.
58. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, et al. (2010) Aldatma olmaksızın plasebolar: hassas bağırsak sendromunda randomize kontrollü bir çalışma. *PLoS Bir* 5(12): e15591
59. (2017) ABD Gıda ve İlaç İdaresi. İrritabl Bağırsak Sendromu Tedavileri Herkese Uygun Değildir [Basın açıklaması].
60. <https://www.nature.com/articles/nrdp201614#supplementary bilgi>

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2021.33.005359

Ingolf Schiefke. Biomed J Bilim ve Teknoloji Arş.



Bu çalışma, Creative Commons Atif 4.0 Lisansı altında lisanslanmıştır.

Başvuru Linki: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>

Bizimle Yayıncılık Varlıkları

- Makalelerin küresel arşivlenmesi
- Anında, sınırsız çevrimiçi erişim
- Titiz Akran Değerlendirmesi Süreci
- Yazarlar Telif Haklarına Sahiptir
- Tüm makaleler için benzersiz DOI

<https://biomedres.us/>