



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان

دانشکده پزشکی

پایان نامه تحقیقاتی جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای (MD) با عنوان:

بررسی و مقایسه سه روش ارزیابی پی آمد در نشان دادن پاسخ به درمان در بیماران

مببتلا به سندروم روده تحریک پذیر شهر اصفهان در سال ۱۳۸۸

نگارش:

ساسان بیران وند

استاد راهنما

دکتر محمد میناکاری استادیار دانشکده پزشکی

بهمن ۱۳۸۸

مقدمه: برای تشخیص و ارزیابی اثربخشی درمان در سندروم روده تحریک پذیر (IBS) هیچ نشانگر خاصی وجود ندارد و در کارآزمایی های بالینی ارزیابی پی آمد صرفاً بر پایه تغییرات در شدت علایم طبق نظر بیمار استوار است. تا کنون مطالعات از IBS-Global و IBS-Symptom Severity Scale (IBS-SSS) IBS-Adequate Relied (IBS-AR) سه ابزار Assessment of Improvement (IBS-GAI) جهت ارزیابی پی آمد استفاده کرده اند اما مطالعه ای که به مقایسه این ابزارها با هم پرداخته باشد گزارش نشده است. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه سه روش مذکور در نشان دادن پاسخ به درمان ابزارها با هم پرداخته باشد گزارش نشده است. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه سه روش مذکور در نشان دادن پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به IBS بوده است.

روشها و مواد: بیماران مبتلا به IBS که به درمانگاه گوارش بیمارستان الزهرا (س) و کلینیک پورسینای حکیم در سال ۱۳۸۸ مراجعه کردند، در این مطالعه که از نوع مشاهده ای و آینده نگر بود وارد شدند. در ابتدا و انتهای مطالعه شدت علایم، کیفیت زندگی، اضطراب و افسردگی سنجیده شد. بیماران طبق نظر پزشک خود درمان استاندارد IBS را دریافت کردند. ارتباط بین پاسخ به درمان بر اساس ۳ ابزار IBS-SSS IBS-AR و IBS-GAI و تغییرات نمره شدت علایم، کیفیت زندگی، اضطراب و افسردگی تعیین شد.

نتایج: از ۱۶۱ بیمار در ابتدای مطالعه، ۱۳۸ نفر (۸۵,۱٪) ۳ ماه پس از شروع درمان مجدد مراجعه کردند که اطلاعات آنها آنالیز شد. ۵۷ نفر (۴۱,۳٪) بر اساس IBS-AR، ۶۰ نفر (۴۳,۵٪) بر اساس IBS-GAI، و ۴۵ نفر (۳۲,۶٪) بر اساس IBS-SSS به درمان پاسخ دادند. هر ۳ ابزار مذکور با هم ارتباط معنادار و قابل توجهی داشتند ($P < 0,05$). میانگین تغییرات نمره شدت علایم، کیفیت زندگی، افسردگی و اضطراب در افرادی که بر اساس هر دو ابزار IBS-SSS و IBS-GAI به درمان پاسخ دادند با افرادی که پاسخ به درمان ندادند بطور معناداری متفاوت بود (به ترتیب $P = 0,006$ و $P = 0,000$). اما، بر اساس IBS-AR تفاوت معناداری در تغییرات نمره افسردگی و اضطراب دیده نشد (به ترتیب $P = 0,153$ و $P = 0,255$).

بحث: تعریف پاسخ به درمان بر اساس هر سه ابزار IBS-SSS IBS-AR و IBS-GAI با تغییرات شدت علایم، کیفیت زندگی، افسردگی و اضطراب پس از درمان استاندارد ارتباط معنادار و قوی دارد اما IBS-SSS ارتباط قوی تری با پیامدهای اولیه و ثانویه دارد و در نتیجه در نشان دادن پاسخ به درمان جامع تر می باشد.

کلید واژه ها: سندروم روده تحریک پذیر، ارزیابی پی آمد، پاسخ به درمان، کیفیت زندگی

فهرست عناوین

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: کلیات
۲	سندروم روده تحریک پذیر
۲	نماهای بالینی
۳	تغییر در عادات روده ای
۳	دفع گاز و نفخ
۳	نشانه های گوارشی فوقانی
۴	پاتوفیزیولوژی
۶	رویکرد به بیمار: سندروم روده تحریک پذیر
۷	درمان سندروم روده تحریک پذیر
۱۲	فصل دوم: اهداف و فرضیات
۱۳	ضرورت اجرای طرح
۱۳	اهداف
۱۴	سؤالات پژوهش
۱۴	فرضیات پژوهش
۱۶	فصل سوم: روش ها و مواد
۲۰	فصل چهارم: یافته ها
۲۰	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۳۱	بحث
۳۳	نتیجه گیری
۳۳	پیشنهادات
۳۴	منابع
۳۷	بیوگرافی محقق
۳۸	خلاصه انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۱	جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک و خصوصیات بیماری در ابتدای مطالعه
۲۱	جدول شماره ۲: رابطه بین نتایج حاصل از سه ابزار IBS-GAI، IBS-AR و IBS-SSS
۲۲	جدول شماره ۳: رابطه شدت علایم IBS قبل از درمان با نتایج ۳ ابزار IBS-GAI، IBS-AR و IBS-SSS
۲۲	جدول شماره ۴: تغییرات نمره شدت علایم IBS، نمره شدت علایم خارج روده ای، نمره شدت اضطراب و افسردگی، و نمره کیفیت زندگی پس از ۳ ماه درمان استاندراد در کل بیماران
۲۶	جدول شماره ۵: مقایسه میانگین تغییرات نمره شدت علایم IBS، نمره شدت علایم خارج روده ای، نمره شدت اضطراب و افسردگی، و نمره کیفیت زندگی پس از ۳ ماه درمان استاندراد بین پاسخ و عدم پاسخ به درمان بر اساس ۳ ابزار IBS-GAI، IBS-AR و IBS-SSS

فهرست نمودارها

صفحة	عنوان
۲۳	نمودار شماره ۱: تغییرات نمره شدت علایم IBS پس از ۳ ماه درمان
۲۳	نمودار شماره ۲: تغییرات نمره کیفیت زندگی پس از ۳ ماه درمان
۲۴	نمودار شماره ۳: تغییرات نمره علایم خارج روده ای پس از ۳ ماه درمان
۲۴	نمودار شماره ۴: تغییرات نمره اضطراب پس از ۳ ماه درمان
۲۵	نمودار شماره ۵: تغییرات نمره افسردگی پس از ۳ ماه درمان
۲۷	نمودار شماره ۶: میانگین تغییرات نمره شدت علایم IBS به تفکیک ۳ ابزار
۲۷	نمودار شماره ۷: میانگین تغییرات نمره کیفیت زندگی به تفکیک ۳ ابزار
۲۸	نمودار شماره ۸: میانگین تغییرات نمره علایم خارج روده ای به تفکیک ۳ ابزار
۲۸	نمودار شماره ۹: میانگین تغییرات نمره اضطراب به تفکیک ۳ ابزار
۲۹	نمودار شماره ۱۰: میانگین تغییرات نمره افسردگی به تفکیک ۳ ابزار

مراجع:

- (1) Gunnarsson J, Simren M. Efficient diagnosis of suspected functional bowel disorders. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008 Sep;5(9):498-507.
- (2) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1480-91.
- (3) Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008 Jun;64(6):573-82.
- (4) Roshandel D, Rezailashkajani M, Shafaee S, Zali MR. A cost analysis of functional bowel disorders in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2007 Jul;22(7):791-9.
- (5) Kolfenbach L. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of IBS. *JAAPA* 2007 Jan;20(1):16-20.
- (6) Bond B, Quinlan J, Dukes GE, Mearin F, Clouse RE, Alpers DH. Irritable bowel syndrome: more than abdominal pain and bowel habit abnormalities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Jan;7(1):73-9.
- (7) Maneerattanaporn M, Chey WD. Sleep disorders and gastrointestinal symptoms: chicken, egg or vicious cycle? *Neurogastroenterol Motil* 2009 Feb;21(2):97-9.
- (8) Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond EF. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003 Feb;98(2):420-30.
- (9) Gastrointestinal: Abdominal distension in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 Jan;18(1):107.
- (10) Bortolotti M, Lugli A. What is the origin of postprandial abdominal distension in patients with functional bloating and irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol* 2009;44(3):383-4.
- (11) Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001 Dec;96(12):3341-7.
- (12) Gasiorowska A, Poh CH, Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS)-Is It One Disease or an Overlap of Two Disorders? *Dig Dis Sci* 2008 Dec 10.
- (13) Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006 Dec;51(12):2113-20.
- (14) Ohman L, Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2007 Mar;39(3):201-15.
- (15) Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta* 2009 May;403(1-2):47-55.
- (16) Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, et al. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol* 2005 Feb;100(2):383-9.
- (17) Spetalen S, Jacobsen MB, Vatn MH, Blomhoff S, Sandvik L. Visceral sensitivity in irritable bowel syndrome and healthy volunteers: reproducibility of the rectal barostat. *Dig Dis Sci* 2004 Aug;49(7-8):1259-64.
- (18) Chang L. Brain responses to visceral and somatic stimuli in irritable bowel syndrome: a central nervous system disorder? *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Jun;34(2):271-9.
- (19) Choung RS, Locke GR, III, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Psychosocial distress and somatic symptoms in community subjects with irritable bowel syndrome: a psychological component is the rule. *Am J Gastroenterol* 2009 Jul;104(7):1772-9.
- (20) Olden KW. Psychosocial factors in functional gastrointestinal disorders: an evolving phenomenon. *Neurogastroenterol Motil* 2008 May;20 Suppl 1:114-20.
- (21) Halpert A, Drossman D. Biopsychosocial issues in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005 Sep;39(8):665-9.
- (22) Thabane M, Simunovic M, khtar-Danesh N, Marshall JK. Development and Validation of a Risk Score for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009 Jun 30.

- (23) DuPont AW. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2007 Oct;9(5):378-84.
- (24) Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 Feb;16(1):53-9.
- (25) Clark C, DeLegge M. Irritable bowel syndrome: a practical approach. *Nutr Clin Pract* 2008 Jun;23(3):263-7.
- (26) Jones R. An integrated approach to the management of IBS. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 Jul;4(7):354-5.
- (27) Smout A, Azpiroz F, Coremans G, Dapoigny M, Collins S, Muller-Lissner S, et al. Potential pitfalls in the differential diagnosis of irritable bowel syndrome. *Digestion* 2000;61(4):247-56.
- (28) Cayley WE, Jr. Diagnostic criteria for patients with irritable bowel syndrome. *Am Fam Physician* 2006 Aug 15;74(4):557.
- (29) Cremonini F, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic strategies in the irritable bowel syndrome. *Minerva Med* 2004 Oct;95(5):427-41.
- (30) Hatlebakk JG, Hatlebakk MV. Diagnostic approach to suspected irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004 Aug;18(4):735-46.
- (31) Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009 Apr 13;169(7):651-8.
- (32) Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc* 2009 Jul;109(7):1204-14.
- (33) Rangnekar AS, Chey WD. The FODMAP diet for irritable bowel syndrome: food fad or roadmap to a new treatment paradigm? *Gastroenterology* 2009 Jul;137(1):383-6.
- (34) Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35.
- (35) Zuckerman MJ. The role of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome: therapeutic recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2006 Feb;40(2):104-8.
- (36) van Zanten SV. Review: fibre, antispasmodics, and peppermint oil are all effective for irritable bowel syndrome. *Evid Based Med* 2009 Jun;14(3):84.
- (37) Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009 Mar;58(3):367-78.
- (38) Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009 Apr 7;15(13):1548-53.
- (39) Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 May;6(5):545-55.
- (40) Hirata T, Keto Y, Nakata M, Takeuchi A, Funatsu T, Akuzawa S, et al. Effects of serotonin 5-HT3 receptor antagonists on stress-induced colonic hyperalgesia and diarrhoea in rats: a comparative study with opioid receptor agonists, a muscarinic receptor antagonist and a synthetic polymer. *Neurogastroenterol Motil* 2008 May;20(5):557-65.
- (41) Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003960.
- (42) Sweetser S, Busciglio IA, Camilleri M, Bharucha AE, Szarka LA, Papathanasopoulos A, et al. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on colonic sensory and motor functions in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009 Feb;296(2):G295-G301.
- (43) Camilleri M. Editorial: is adequate relief fatally flawed or adequate as an end point in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 2009 Apr;104(4):920-2.

- (44) Camilleri M. Editorial: is adequate relief fatally flawed or adequate as an end point in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 2009 Apr;104(4):920-2.
- (45) Passos MC, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT, et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol* 2009 Apr;104(4):912-9.
- (46) Muller-Lissner S, Koch G, Talley NJ, Drossman D, Rueegg P, Dunger-Baldauf C, et al. Subject's Global Assessment of Relief: an appropriate method to assess the impact of treatment on irritable bowel syndrome-related symptoms in clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2003 Apr;56(4):310-6.
- (47) Gordon S, Ameen V, Bagby B, Shaham B, Jhingran P, Carter E. Validation of irritable bowel syndrome Global Improvement Scale: an integrated symptom end point for assessing treatment efficacy. *Dig Dis Sci* 2003 Jul;48(7):1317-23.
- (48) 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 Apr;11(2):395-402.
- (49) Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000 Apr;95(4):999-1007.
- (50) Montazeri A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, Jarvandi S. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):14-9.
- (51) Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1538-51.
- (52) Mangel AW, Fehnel SE. Global endpoints in functional gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Dec;22(11-12):1162-3.
- (53) Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Jones RH, Knottnerus JA, Hoes AW. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003 Jan;98(1):122-7.
- (54) Gordon S, Ameen V, Bagby B, Shaham B, Jhingran P, Carter E. Validation of irritable bowel syndrome Global Improvement Scale: an integrated symptom end point for assessing treatment efficacy. *Dig Dis Sci* 2003 Jul;48(7):1317-23.
- (55) Muller-Lissner S, Koch G, Talley NJ, Drossman D, Rueegg P, Dunger-Baldauf C, et al. Subject's Global Assessment of Relief: an appropriate method to assess the impact of treatment on irritable bowel syndrome-related symptoms in clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2003 Apr;56(4):310-6.
- (56) Passos MC, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT, et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol* 2009 Apr;104(4):912-9.
- (57) Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, VonKorff M, Turner M. Reports of "satisfactory relief" by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol* 2006 May;101(5):1057-65.

**Abstract:**

Introduction: There is still no specific biomarker for diagnosis or evaluating treatment efficacy in irritable bowel syndrome (IBS) and in clinical trials, outcome assessment is mainly based on subjective experience of symptom change. Studies have used three instruments; IBS-Adequate Relied (IBS-AR), IBS-Symptom Severity Scale (IBS-SSS), IBS-Global Assessment of Improvement (IBS-GAI), but no study compared these ones. The aim of this study was to compare the above mentioned instruments in reflecting treatment response in IBS patients.

Methods: IBS patients referred to Al-Zahra Gastroenterology Clinic and Poursina Hakim Research institute in 1388, were enrolled to this prospective, observational study. Symptom severity, quality of life, anxiety and depression were evaluated before and after study. Patients were treated based on their physician opinion and according to standard care. The relationship between IBS-AR, IBS-SSS, and IBS-GAI and changes in symptom severity, quality of life, anxiety and depression scores were evaluated.

Results: From 161 patients, 138 one completed the study. Based on IBS-AR 57 patients (41.3%), IBS-SSS 45 (32.6%), and IBS-GAI 60 ones (43.5%) responded to treatment. There were a significant relationship between the three instruments results ($p < 0.05$). The mean of changes in severity, quality of life, anxiety and depression were different between responders and non-responders based on IBS-SSS and IBS-GAI ($p = 0.006$, to 0.000 and 0.000 to 0.011), but based on IBS-AR there were no difference for anxiety and depression ($P = 0.153$ and 0.255).

Discussion: Defining responder based on IBS-AR, IBS-SSS, and IBS-GAI is related to changes in severity, quality of life, anxiety and depression but, IBS-SSS is more related to changes in primary and secondary outcomes and so is more comprehensive in reflecting treatment response.

Keywords: Irritable bowel syndrome; outcome assessment; response to treatment; quality of life