

DERLEME**Beyin-Bağırsak Eksenine Odaklanan Yaklaşımlar Işığında İBS ve Migren*****IBS and Migraine in The Light of Approaches Focusing on The Brain- Gut Axis*****Sema SELÇUK¹, Yahya ÖZDOĞAN²****ÖZ**

Beyin, sindirim kanalının duyu ve salgı işlevlerinin regülasyonunu sağlamakta, çeşitli hormonlar aracılığıyla bağırsak fonksiyonlarını düzenlemektedir. Öte yandan bilişsel ve davranışsal bazı beyin işlevlerinin de bağırsaklar ile etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir. Son dönemlerde beyin ve bağırsaklar arasındaki çift yönlü iletişimin aydınlatılması sonucunda, İBS gibi fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların, migren gibi diğer fonksiyonel bozukluklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İBS ve migren, vücudun farklı bölgelerinde gözlemlendiği halde; belirli organik sebeplerin yokluğunda meydana gelen, epizodik semptomlar ile tekrarlayan, epidemiyolojik dağılımları benzer olan hastalıklardır. Dahası, her iki hastalığın beyin-bağırsak eksenindeki bozukluklar ile ilişkisi, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Migren hastalarında İBS yaygınlığı, ataklar esnasında gözlenen GIS semptomları ve İBS hastalarında sıklıkla baş ağrısının bildirilmesi, migren ve İBS arasındaki potansiyel ilişkiyi destekler niteliktedir. Bu derlemede bağırsak- beyin eksenine odaklanan yaklaşımlar ışığında nörotransmitterlerin, nöropeptidlerin, bağırsak mikrobiyotasının, inflamatuvar mediyatörlerin ve diyetin, migren ve İBS gelişimindeki rolü sorgulanması amaçlanmıştır. Beyin-bağırsak eksenine odaklanan yaklaşımların, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar başta olmak üzere, birçok hastalığın mekanizmalarının aydınlatılmasına ve tedavi planlarının oluşturulmasına katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar, iritabl bağırsak sendromu, migren.

ABSTRACT

The brain regulates the sensory and secretory functions of the digestive tract and intestinal functions through various hormones. On the other hand, some cognitive and behavioral brain functions are thought to relate with the intestines. It is thought that functional gastrointestinal disorders such as IBS may be associated with other functional disorders such as migraine, as a result of the clarification of the bidirectional communication between the brain and the intestines. Although IBS and migraine are observed in different parts of the body; They are diseases that occur in the absence of certain organic causes, recur with episodic symptoms and have similar epidemiological distributions. Moreover, the association of both diseases with the gut microbiota has been demonstrated in several studies. The prevalence of IBS in migraine patients, GIS symptoms observed during attacks, and frequent reporting of headache in IBS patients support the potential relationship between migraine and IBS. In this review, it is aimed to question the role of neurotransmitters, neuropeptides, gut microbiota, inflammatory mediators and diet in the development of migraine and IBS, with approaches focusing on the gut-brain axis. In this way, we consider that it will contribute to the elucidation of the mechanisms of many diseases, especially functional gastrointestinal diseases, and to the planning of treatments.

Keywords: Functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, migraine.

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Sema SELÇUK, e-posta: diyetisyensemascuk@gmail.com, **ORCID No:** 0000-0001-5204-7650

Gönderi Tarihi: 31.07.2021

Kabul Tarihi: 31.12.2021

GİRİŞ

Fonksiyonel bağırsak hastalıkları; yaş, cinsiyet, ırk, ekonomik statü fark etmeksizin dünya çapında görülmektedir. Aynı zamanda bu durumun, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürdüğü bilinmektedir. Bu nedenle fonksiyonel bağırsak hastalıklarının oluşum ve tedavi süreçlerinin anlaşılmasının son derece önemli olduğu vurgulanmaktadır. Öte yandan son dönemlerde beyin ve bağırsak arasındaki iletişimin araştırılmasının, hastalıkların anlaşılmasında yeni bakış açıları kazandırdığı görülmektedir (1).

Beyin, merkezi sinir sistemi ile bağırsaklardaki hareketliliği, geçirgenliği, salgıları ve mikrobiyal topluluğu doğrudan modüle etme yeteneğine sahiptir. Diğer yandan bağırsakların santral sinir sistemi ile; endokrin sistem, sinir sistemi ve immün mekanizmalar aracılığıyla etkileşim kurduğu görülmektedir. Beyin-bağırsak eksenini, merkezi sinir sistemi ve bağırsaklar arasındaki çift yönlü interaktif ilişkiyi temsil eden bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite, psikolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve migren gibi kronik yorgunluk/ ağrı semptomlarının, beyin-bağırsak ekseninde meydana gelen değişimler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) gibi fonksiyonel bağırsak hastalıklarının patogenezi de bu bağlamda araştırılmaktadır (2,3).

İrritabl (Huzursuz) Bağırsak Sendromu

İrritabl Bağırsak Sendromu, kronik ve fonksiyonel bir gastrointestinal sistem (GİS) bozukluğudur. Yapısal, biyokimyasal veya inflamatuvar anormallikler olmaksızın, abdominal ağrı, rahatsızlık ve farklılaşan bağırsak rutini ile seyretmektedir. İBS en sık teşhis edilen fonksiyonel GİS hastalığı olarak bilinmektedir. Öte yandan İBS; tek başına bir hastalık değil, çeşitli patolojilerden kaynaklanan ve birçok semptom gösterebilen bir küme olarak adlandırılmıştır (4).

Tek başına diyare, konstipasyon veya bunların bir arada bulunması durumlarına ek olarak şişkinlik, gaz gibi epizodik semptomlar ile karakterizedir (Tablo 1). Bildirilen vakaların büyük çoğunluğunu karışık tip İBS oluşturmaktadır ve bazı hastalarda İBS tipi zamanla değişebilmektedir (5).

Kramp şeklinde hissedilen ve genellikle dışkılama sonrası geçen karın ağrısı, İBS hastalarında sık gözlenmektedir. Krampların yemek veya duygusal stres sonrası şiddetlendiği bildirilmiştir. Ayrıca dışkı sıklığı ve fiziksel görünümünde de değişiklikler gözlenebileceği belirtilmektedir. Dışkıda beyaz mukus görünümü, rektal aciliyet ve eksik dışkılama hissi de İBS'ye eşlik eden semptomlar arasında yer almaktadır. Diğer yandan hastalarda rektal kanama, ağırlık kaybı veya gece semptomları gibi öyküler genellikle gözlenmemiştir (6, 7).

Tablo 1. İBS Sınıflandırılması (5).

İBS SINIFLANDIRILMASI	ÖZELLİK
Konstipasyon Baskın Tip	Dışkıının %25'inden fazlası sert ve pütürlü iken, %25'inden azı sulu ve yumuşaktır.
Diyare Baskın Tip	Dışkıının %25'inden fazlası sulu ve yumuşak iken, %25'inden azı sert ve pütürlüdür.
Karışık Tip	Dışkıının %25'inden fazlası sert ve pütürlüdür ve %25'inden fazlası yumuşak ve suludur.
Sınıflandırılmamış Tip	İlaç ve müshil kullanımı yokluğunda, dışkı görünümünün yukarıda belirtilen kategorilere uymadığı tiptir.

İBS belirtileri çocukluk çağında ortaya çıkabileceği gibi, semptomların genç yetişkinlerde görülme riski daha yüksek bulunmuştur. İBS, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. 2012 yılında gerçekleştirilen uluslararası bir araştırmada İBS prevalansının %11,2 olduğu görülmüştür (8).

İBS patofizyolojisi çok faktörlüdür ve henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Bağırsak hareketliliğinde düzensizlik, visseral duyarlılık, değişmiş bağırsak mikrobiyomu, vücutta inflamasyon varlığı ve enfeksiyonlar, gıda duyarlılığı, genetik faktörler ve psikososyal işlev bozukluğu gibi birçok durumun İBS gelişiminde önemli birer rol oynadığı düşünülmektedir (9). Diğer yandan güncel bir epidemiyolojik araştırma sonucunda, İBS'li hastaların genellikle önce GİS semptomları bildirdiği ve ardından duygudurum bozuklukları yaşadıkları görülmüştür (10). Beyin-bağırsak eksenli disfonksiyonlar, İBS'nin benzer semptomlarla gözlenmesine rağmen, her bireyde farklı hastalıklar sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Beyin-bağırsak eksenindeki bozukluklar başta olmak üzere; diyet, genetik faktörler, düşük dereceli mukozal inflamasyon, immün aktivasyon, bağırsak geçirgenliği, bozulmuş safra tuzu metabolizması, serotonin metabolizmasındaki anormallikler ve beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerin İBS oluşum mekanizmasındaki rolleri araştırılmaktadır (10).

Fonksiyonel GİS bozukluklarının teşhisinde yaygın olarak Roma kriterleri kullanılmaktadır. İBS de son olarak 2016 senesinde güncellenen Roma IV kriterlerine göre teşhis edilmektedir. Buna göre; semptomların tanıdan 6 ay önce başlamış olması ve 3 ay veya daha uzun süre kalıcı olarak devam etmesi beklenmektedir. Semptomların haftada 1'den fazla tekrar etmesi ve "tekrarlayan karın ağrısına ek olarak defekasyon, dışkılama sıklığı ve dışkı görünümünde değişim" kriterlerinden en az ikisinin görülmesi sonucunda hasta İBS tanısı almaktadır (1). İBS'nin alt türleri, tedavi planını şekillendirmektedir. Bu nedenle semptomlara bağlı olarak İBS'nin ishal baskın, kabızlık baskın, karışık veya sınıflandırılmamış olarak kategorilere

ayrılmasına özen gösterilmelidir. Ek olarak çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBD) ve GİS kanserleri gibi diğer bağırsak hastalıklarının dışlanması gerekmektedir (11).

İBS tedavisi, baskın semptomların belirlenmesi ve ciddiyetinin saptanması ile başlamaktadır. Semptom şiddetini belirlemek için İBS Semptom Şiddeti Ölçeği kullanılması önerilmiştir (11). Mevcut semptomlara göre hastanın yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmiyorsa, uygun bir eğitim ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersizin de İBS semptomlarında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (12).

Yaşam tarzı değişikliğinin en önemli adımlarından biri diyet değişikliğidir. Genel olarak fonksiyonel GİS hastalıklarının tedavisi zor görülmekle birlikte, beslenme tedavilerinin olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Fonksiyonel GİS bozukluğu bulunan çocukların çoğu, belirli gıdaların semptom şiddetini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu hastalarda diyet tedavisinin semptomları iyileştirmeye yardımcı olduğu ve yaşam kalitelerini arttırdığı görülmüştür (13).

İBS tedavisinde fermente olabilen oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller (FODMAP) bakımından düşük bir diyet önerilmektedir (14). Düşük FODMAP diyetine bağlı olarak gaz ve şişkinliğin geçmesi ve abdominal ağrıda azalma beklenmektedir. FODMAP bakımından zengin gıdaların yüksek posa içeriğinin, bazı İBS hastalarında olumsuz etkiler gösterebileceği belirtilmiştir. FODMAP kısıtlamasının, ince bağırsak distalinde ve proksimal kolonda osmotik yükü ve gaz üretimini azaltarak İBS hastalarında semptomatik rahatlama sağladığı görülmüştür (15). Diğer yandan düşük FODMAP diyetinin uzun vadeli sağlık etkileri bilinmemekte, bu nedenle katı kısıtlamalardan kaçınılması önerilmektedir (14). Keten tohumu başta olmak üzere, 6-24 gr/ gün diyet posası İBS yönetiminde önerilmektedir. Bu noktada posa çeşidi önemli bulunmuştur çünkü çözünür posa, konstipasyonun baskın olduğu İBS hastalarında semptomları azaltmada etkiliyken, çözünmez posa ağrıda artışa neden olabilmektedir. Takviye liflerin faydaları ise belirsizliğini korumaktadır. İBS'nin farmakolojik tedavisinde ise antispazmodikler, antidepresanlar, diyet posası ve laksatifler, serotonin reseptörü agonist ve antagonistleri ve bunlara ek olarak probiyotik ve antibiyotikler gibi semptomlara yönelik ilaçlar önerilmektedir (16). Hipnoterapi, bilişsel davranışçı terapi ve stres yönetimi gibi psikolojik tedaviler de tek başına veya diğer tedavilere ek olarak İBS tedavisinde önerilmektedir (17).

İBS sıklıkla GİS semptomlar bildirdiği halde uyuşukluk, baş ve sırt ağrısı ve üriner semptomlara da neden olabilmektedir. İBS hastalarının %20-50'sinde fibromiyalji olduğu ve kronik yorgunluk sendromu, temporomandibular eklem ve kronik pelvik ağrısı bulunan hastaların da sıklıkla İBS'den muzdarip olduğu belirtilmiştir (14). İBS hastalarında görülebilen bir diğer komorbidite ise migrendir.

Migren

Migren, Küresel Baş Ağrısı Yüklü Raporu'na göre %14 prevalans oranına sahip bir rahatsızlıktır. Toplumsal açıdan önemli bir sağlık sorunu olduğu ve kadınlarda 3 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). 2018 Küresel Hastalık Yüklü çalışmasına göre migren, 50 yaş altı kişilerde sakatlığın/ engelliliğin ilk önde gelen nedeni olarak kabul edilmiştir (19).

Migren de İBS gibi saptanabilir nedenlerin yokluğunda, ağrı ile karakterize fonksiyonel bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (20). Ek olarak migren ve İBS; kadın cinsiyete baskınlık, epizodik semptomların ve tetikleyici faktörlerin varlığı, epidemiyolojileri gibi birçok açıdan benzerlik göstermektedirler. Migren, tipik olarak baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, visseral hassasiyet ve saatler ya da günler süren duyu durumu değişiklikleri gibi tekrarlayan semptomlar göstermektedir. Migren atağı sırasında koku, ses, hareket ve ışığa aşırı hassasiyet gözlenmektedir (20,21).

Migren teşhisi, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması- 3 (ICHD-3) kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre migren; auralı (klasik), aurasız (sık), kronik migren (> 3 ay ve > 15 gün/ ay) ve status migrainosus (>72 saat) olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır (22).

Migren tedavisi, akut migren tedavisi ve olası migren ataklarını önleyici tedavi olarak semptom seyrine göre değişmektedir. Akut migren tedavisinde analjezikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, triptanlar, ergotamin içeren ilaçlar ve antiemetikler kullanılırken, önleyici tedavi hastaya özgüdür ve beta blokerler, antiepileptikler başta olmak üzere, trisiklik antidepresanlar ve anjiyotensin reseptör blokerleri bu aşamada önerilmektedir (23). Migren tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçsız tedavi de teşvik edilmektedir. Bunlar arasında stres yönetimi, davranışçı terapi, akupunktur, egzersiz ve diyet gibi çeşitli tedavi seçenekleri ön plandadır (24).

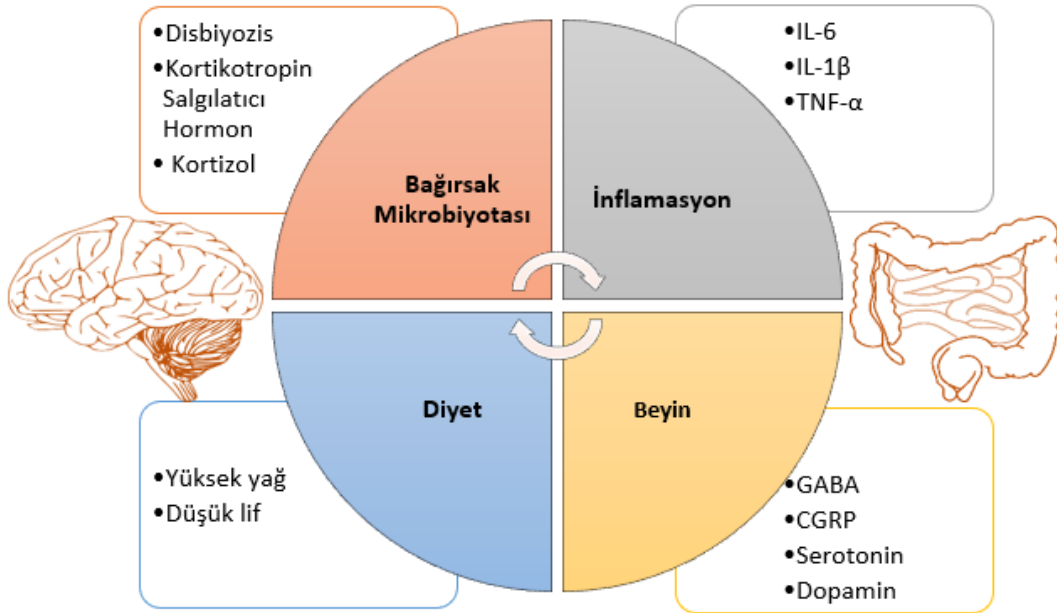
Migrenin duyuşal işlemede görev alan beyin sapı veya diensefalik çekirdeklerin işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir; fakat migren patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalar net olarak anlaşılmamıştır (25,26).

Migren etiyolojisinde, dural damar sistemini yoğun bir şekilde innerve eden hassaslaşmış meningeal afferentler göze çarpmaktadır. Kronik stres, diyet, hormonal dalgalanmalar veya kortikal yayılan depresyon gibi faktörler, intrakraniyal meninklerde "steril inflamasyon" durumu oluşturabilir. Nörojenik inflamasyon olarak adlandırılan bu durum, çeşitli nöropeptidlerin salınması ile karakterize edilir. Bu salınım, nöronlar ve bağışıklık hücreleri arasındaki iletişim esas alınarak migren ile ilişkilendirilmiştir (27).

Öte yandan migren gelişiminde son dönemlerde beyin-bağırsak ekseninin önemi vurgulanmaktadır.

Beyin-bağırsak Ekseninde Migren ve İBS İlişkisinin Sorgulanması

Beyin, GİS yolun duyu ve salgı işlevlerinin regülasyonunu sağlamakta, çeşitli hormonal faktörler ile stres yanıtına aracılık ederek bağırsak fonksiyonlarını düzenlemektedir. Buna karşın, bilişsel ve davranışsal bazı beyin işlevlerinin de bağırsaklar ile etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir (27). Beyin-bağırsak eksenini ve migren arasındaki ilişkinin; inflamatuvar mediatörler, bağırsak mikrobiyotası, nöropeptitler ve diyet gibi birçok faktörden etkilendiği düşünülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Beyin-bağırsak eksenine odaklanan yaklaşımlarda, migren ve İBS ilişkisinde etkili potansiyel mekanizmalar (3).

Ek olarak bu çift yönlü etkileşimin migren gelişiminde önemli rolü olduğu ve dopamin, serotonin, gama-aminobütirik asit, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi bazı nörotransmitterlerin, bu süreçte etkili olduğu belirtilmektedir (3).

Glutamat; kortikal yayılan depresyon, merkezi sensitizasyon ve trigeminovasküler sistemi uyararak migren patofizyolojisinde rol oynayan uyarıcı bir nörotransmitter olarak görev almaktadır. Ek olarak glutamatın, GİS'te oksidatif stres ve inflamasyonu etkilediği bilinmektedir. Glutamat ile ilişkili bozuklukların, İBD ve İBS gibi çeşitli gastrointestinal bozukluklarının patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (28-30).

Beyin-bağırsak ekseninde, bağırsak mikrobiyota bileşiminin etkisi önemli bulunmuştur. Bu etki 2 mekanizma ile gerçekleşmektedir. İlki vagus sinirinin uyarıcı uç terminalleri ile doğrudan bağlantısıdır. Bir diğeri ise mikrobiyotadan türetilen hormonlar, inflamatuvar mediyatörler ve nörotransmitterlerin dolaylı sinyalleşmesidir. Ayrıca, santral sinir sisteminin sempatik/parasempatik sistemler aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasını modüle etmesi ve nöroendokrin hormon salınımını etkilemesi sebebiyle bu mekanizmalar çift yönlü ilerlemektedir (31).

Bağırsak mikrobiyota profilindeki değişiklikler, psikolojik ve fiziksel stres faktörlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu stresörler, hipotalamusta adrenal bezlerden kortizol salgılanmasını indükleyen kortikotropin salgılatıcı hormonun salınımını uyarıp mikrobiyota profilini değiştirerek, bağırsak geçirgenliğine neden olmaktadır. Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu ve artan bağırsak geçirgenliği, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla vücutta İBS ve migren gelişimine sebep olmaktadır (3).

Bağırsaklarda bağışıklık hücreleri ve IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin, aferent sonlanmaları duyarlı hale getirerek viseral ağrıyı indükledikleri bilinmektedir. Ayrıca bu proinflamatuvar sitokinlerin migren ile ilişkili olduğu ve migren atakları esnasında arttıkları görülmüştür (27, 32).

Diyet bileşiminin bağırsak mikrobiyotasını ve bağışıklık fonksiyonunu doğrudan etkilediği bilinmektedir. Özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsak bariyer bütünlüğünü korumasının yanı sıra portal dolaşımı geçerek santral sinir sistemini etkilediği görülmüştür. Beyine ulaşan kısa zincirli yağ asitleri, burada nöroprotektif ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. Dolayısıyla düşük posalı ve yüksek yağlı yiyecekler gibi sağlıksız diyet seçimlerinin, bağırsak mikrobiyotasına etki ederek inflamatuvar sitokin salınımını arttırması olasıdır. Bu sitokinlerin trigeminal yolun nosiseptif yanıtlarını etkileyerek migren gelişiminde rolü olduğu belirtilmiştir (3).

Beyin-bağırsak eksenine odaklanan yaklaşımlar ışığında, migren gelişiminde serotonin yolu tutulumu da sorgulanan mekanizmalar arasındadır. Triptofan- kinurenin yolunun; bağırsak mikrobiyotasının, santral sinir sisteminin işlevini etkileyen ana yollarından biri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle serotonin ve öncüsü olan triptofan seviyelerinin, beyindeki nörotransmitter maddelerin etkinliği açısından önemli bulunmuştur. Ek olarak serotoninin gastrointestinal motiliteyi, periferik vasküler tonu, serebral vasküler tonu ve trombosit fonksiyonunu modüle ettiği ve duygudurum bozuklukları, kusma, migren ve İBS patofizyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir (33).

Midenin entrokromaffin hücrelerinden serotonin salınımı; gastrik asit sekresyonunu, duyuşal ve motor GI reflekslerini uyarmaktadır. Böylece enterik sinir sistemi aktivasyonu sağlanır.

İBS'li hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek sistemik serotonin ve kinurenik asit seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastalarda serotonin fonksiyonunun, artırılmış kinurenik yol aktivasyonunun bir sonucu olarak bozulabileceği düşünülmüştür. Serotonin reseptörlerini modüle eden terapötik ajanlar, migreni olan İBS hastalarında etkili bulunmuştur (3).

Ayrıca monositler, makrofajlar, lenfositler ve dendritik hücreler dahil olmak üzere; bağışıklık hücreleri üzerindeki serotonin reseptörlerinin varlığı, bu nörotransmitterin bağışıklık modülasyonu üzerindeki etkisini aydınlattığı düşünülmüştür. Bu kapsamda serotoninin, bağırsağın inflamatuvar durumu üzerindeki etkileri ve İBS, çölyak gibi GIS hastalıklarına duyarlılığı artırmadaki rolü sorgulanmaktadır (34).

Östrojen hormonunun beyinde serotonin salınımı ve ağrı duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Migren ve İBS'nin kadınlarda daha yaygın olması bu durumu kanıtlar nitelikte bulunmuştur (35).

Migrenin beyin-bağırsak eksenini ile etkileşimiyle ilişkili olduğunu düşündüren bir başka neden de migren hastalarının GIS hastalıklara yakalanma eğiliminde olması ve GIS hastalıkları olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla migrene yakalanmaya daha yatkın olması şeklinde belirtilmiştir (36).

Migren hastalarında ataklar sırasında bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi GIS hastalık semptomlarının gözlemlendiği belirtilmiştir. Öte yandan İBS hastalarının %23-53'ünün sıklıkla baş ağrısı bildirdiği ve ek olarak migren ve İBS hastalarında fibromiyalji ve diğer kronik ağrı semptomlarının varlığı bilinmektedir (37).

Migrenin İBS hastalarında yaygınlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Norveç'te yapılan prospektif bir çalışmada İBS hastalarının yaklaşık %17'sinde migren olduğu görülürken, İBS olmayan kontrol grubunda bu oranın %8 olduğu gösterilmiştir (38). Başka bir kohort araştırmasında ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla İBS hastalarında migren, fibromiyalji ve depresyon oranlarının %40-80 oranında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (39).

Normalde ağrıya sebep olmayan bir uyarana karşı vücutta ağrı hissinin oluşması allodini olarak tanımlanır. Migrenli hastaların yaklaşık %60'ında allodini görülmüştür. Benzer şekilde İBS hastalarında da visseral hassasiyet ve allodini söz konusudur (40).

Retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre migrenli hastalarda baş ağrısı süresi, sıklığı ve anksiyete varlığı ile İBS yatkınlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (41).

Bazı migren hastalarının İBS'li bireylere benzer şekilde glutene duyarlı oldukları bilinmektedir. Migren ve İBS'nin merkezi ve enterik sinir sistemi ile ilişkisi düşünüldüğünde, glutensiz diyetin İBS ve migren seyrinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (42). Bir araştırma

sonucunda migren, çölyak ve İBD hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Çölyaklı migren hastalarında glutensiz diyet tedavisinin, migren sıklığı ve şiddetinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (43).

Pediyatrik gastroenterologlar ile birinci basamak çocuk doktorları tarafından fonksiyonel GİS hastalığı bulunan çocuklara verilen diyet önerilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışmaya göre çocuklarda en yaygın fonksiyonel GİS bozukluğunun İBS olduğu görülmüştür. Hastalara doktorlar ve diyetisyenler tarafından en çok yüksek posalı diyet ve düşük FODMAP diyeti önerilmiştir. Diğer yandan hastaların çok az bir kısmının diyetisyen desteği aldığı belirlenmiştir (44).

Migren patogeneğinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, bazı gıdaların inflamasyonu tetiklemesi sonucu migren atakları üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda, alerjik gıdaları tespit etmek ve kronik inflamasyonu ve migren gelişimini önlemek için beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesine odaklanmanın faydalı olabileceği belirtilmiştir (36).

Bir çalışmada migrenin immunoglobulin G (IgG) aracılı alerjen mekanizmalar ile ilişkisi sorgulanmış ve bu kapsamda 56 migren hastası ve kontrol grubunda 108 gıda alerjenine karşı serum antikor değerleri incelenmiştir. Migren hastalarının anlamlı bir şekilde IgG bazlı antikor testinde pozitif sonuç verdiği gözlenmiştir. Ek olarak İBS yönetiminde de başvuru alan eliminasyon diyetlerinin, migrenli hastalarda ilaç tedavisine alternatif bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir (45, 46).

İBS'li migren hastalarında IgG bazlı eliminasyon diyetinin ve probiyotik kullanımının etkilerini araştıran bir çalışmada, mekanizma tam olarak aydınlatılamasa da IgG aracılı gıda alerjilerinin, migren ataklarında önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu hastalarda eliminasyon diyeti ve probiyotik kullanımının olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Ek olarak İBS'li migren hastalarına eliminasyon diyetine ek olarak verilen probiyotik takviyenin analjezik ilaç kullanımında ve hastalık semptomlarında daha hızlı iyileşmeyi teşvik ettiği gözlenmiştir (36). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada İBS'li 21 migren hastasına IgG bazlı eliminasyon ve provokasyon diyetleri çapraz şekilde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda IgG bazlı eliminasyon diyetinin migren atak sayısı, şiddeti ve süresinde ve ek olarak İBS semptomlarının şiddeti ve sıklığında anlamlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür (46).

SONUÇ

Merkezi sinir sistemi ve bağırsaklar arasında çeşitli kanallar aracılığıyla çift yönlü bir iletişim olduğu bilinmekte ve bu etkileşim bağırsak- beyin eksenini olarak adlandırılmaktadır. Bu ekseninde meydana gelen değişimleri anlamak, çeşitli hastalıkların patogeneğini anlamlandırmada yeni

bir bakış açısı sağlamaktadır. Özellikle İBS gibi fonksiyonel bağırsak hastalıklarının küresel sağlık yükü ve yaşam kalitesine etkileri düşünüldüğünde, bağırsak- beyin eksenine odaklanan yaklaşımların, migren gibi potansiyel ilişkili hastalıkları anlamlandırma konusunda oldukça önemli bulunmuştur.

İBS ve migrenin, insan vücudunun farklı bölgelerinde, farklı semptomlar ile gözlenmektedir. Öte yandan beyin-bağırsak ekseninde incelendiğinde; epidemiyolojik dağılımları, çeşitli gıda hassasiyetleri ile ilişkileri, epizodik semptomların varlığı ve bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi yönünden benzer hastalıklar oldukları görülmektedir. Mekanizmalar net bir şekilde aydınlatılamamış olsa da migren hastalarında İBS yaygınlığı, ataklar esnasında gözlenen GİS semptomları ve İBS hastalarında sıklıkla baş ağrısının bildirilmesi, migren ve İBS arasındaki potansiyel ilişkiyi destekler niteliktedir. Bu kapsamda serotonin gibi nörotransmitterlerin, glutamat gibi nöropeptidlerin, bağırsak mikrobiyotasının, interlökinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin ve diyetin, migren ve İBS gelişimindeki rolü sorgulanmıştır.

Bağırsak- beyin eksenine odaklanan yaklaşımların, İBS ve migren başta olmak üzere çeşitli hastalıkların anlaşılmasındaki rolü, bu hastalıkların tedavilerinde daha etkili sonuçların alınmasında önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1393-1407. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
3. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Gut-brain axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):15. doi:10.1186/s10194-020-1078-9
4. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949-958. doi:10.1001/jama.2015.0954
5. Wall GC, Bryant GA., Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World journal of gastroenterology*, 2014; 20(27), 8796–8806. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8796>
6. Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris LA. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):253-275. doi:10.1177/1756283X16663396
7. Wilkins T, Pepitone C, Alex B, Schade RR. Diagnosis and management of IBS in adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(5):419-426.
8. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.e4. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.029
9. Defrees DN, Bailey J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Prim Care*. 2017;44(4):655-671. doi:10.1016/j.pop.2017.07.009

10. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):133-146.
11. 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(2):395-402. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x
12. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):915-922. doi:10.1038/ajg.2010.480
13. Chumpitazi BP, Weidler EM, Lu DY, Tsai CM, Shulman RJ. Self-perceived food intolerances are common and associated with clinical severity in childhood irritable bowel syndrome. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(9):1458-1464.
14. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007;56(12):1770-1798.
15. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Gearry RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:131-142. doi:10.2147/CEG.S86798
16. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(6):332-363. doi:10.17235/reed.2016.4389/2016
17. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):6-29. doi:10.1093/jcag/gwy071
18. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-976. doi:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
19. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *J Headache Pain.* 2018;19(1):17. doi:10.1186/s10194-018-0846-2
20. Lau CI, Lin CC, Chen WH, Wang HC, Kao CH. Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1198-1204. doi:10.1111/ene.12468
21. Bartley J. Could glial activation be a factor in migraine?. *Med Hypotheses.* 2009;72(3):255-257. doi:10.1016/j.mehy.2008.09.048
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
23. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. 2019;59(1):1-18. doi:10.1111/head.13456
24. Starling AJ, Dodick DW. Best practices for patients with chronic migraine: burden, diagnosis, and management in primary care. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):408-414. doi:10.1016/j.mayocp.2015.01.010
25. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache.* 2018;58(1):4-16. doi:10.1111/head.13300

26. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache*. 2006;46(4):182-191. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x
27. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):301-314. doi:10.1007/s00281-018-0676-y2006.00602.x
28. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125(3):926-938. doi:10.1172/JCI76304
29. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. *Headache*. 2017;57(2):97-111. doi:10.1111/head.13083
30. Filpa V, Moro E, Protasoni M, Crema F, Frigo G, Giaroni C. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. *Neuropharmacology*. 2016;111:14-33. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.08.024
31. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease*: Springer; 2014;195–219.
32. Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(1):65-76. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.11.006. PMID: 15960987. Bu kaynağı da ekle
33. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31(3):187-99. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x. PMID: 18471139.
34. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol*. 2017;232(9):2359-2372. doi: 10.1002/jcp.25518. Epub 2017 Apr 10. PMID: 27512962; PMCID: PMC5772764
35. Gupta S, McCarson KE, Welch KM, Berman NE. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine. *Headache*. 2011;51(6):905–922. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01908.x.
36. Xie Y, Zhou G, Xu Y, et al. Effects of diet based on 1gg elimination combined with probiotics on migraine plus irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag*. 2019;2019:7890461. doi:10.1155/2019/7890461
37. Mulak A, Paradowski L. Migraine and irritable bowel syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2005;39(4):55-60.
38. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, Farup PG. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1195-1203. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02250.x
39. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:26. doi:10.1186/1471-230X-6-26
40. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners?. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(3):301-311. doi:10.5056/jnm.2013.19.3.301
41. Li C, Yu S, Li H, et al. Clinical features and risk factors for irritable bowel syndrome in Migraine patients. *Pak J Med Sci*. 2017;33(3):720-725. doi:10.12669/pjms.333.12379

42. Cady RK, Farmer K, Dexter JK, Hall J. The bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):278-286. doi:10.1007/s11916-012-0258-y
43. Beuthin J, Veronesi M, Grosberg B, Evans RW. Gluten-free diet and migraine. *Headache.* 2020;60(10):2526-2529. doi:10.1111/head.13993
44. Alfaro Cruz L, Minard C, Guffey D, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Does a minority of children with functional gastrointestinal disorders receive formal diet advice? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(8):1525-1529. doi:10.1002/jpen.1771
45. Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(5):162-168.
46. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache.* 2013;53(3):514-525. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02296.x