مقایسه اثرات فلوکستین، نورتریپتیلین و آمی تریپتیلین در مبتلایان به سندروم روده تحریک پذیر

دکتر حسین فروتن[1] ، دکتر امیر طاهری[1] ، دکتر مومن هوشنگی[1] ، دکتر حمیدرضا محمدی[1]

خلاصه

سابقه و هدف : سندروم روده تحریک پذیر شایع‌ترین علت مراجعه به متخصصان گوارش می‌باشد. با توجه به شیوع IBS و گزارشات متفاوت موجود از تاثیر داروهای مختلف و جهت‌گیری درمان‌ها به سوی داروهای نوروترانسمیتری و به جهت عدم وجود داروهای اختصاصی، همچنین قیمت گزاف این داروها و به منظورتعیین تاثیر فلوکستین، نورتریپتیلین و آمی‌تریپتیلین این تحقیق روی مراجعه‌کنندگان به یک کلینیک خصوصی شهر تهران در سال ۱۳۷۹ انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی روی ۱۷۳ فرد مبتلا به IBS انجام گرفته است. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای Rome گذاشته شد. بیماران برحسب مراجعه و به طور تصادفی در سه گروه درمانی قرار گرفتند و به آن‌ها به ترتیب فلوکستین ۲۰ میلی‌گرم روزانه، آمی‌تریپتیلین ۲۵ میلی‌گرم شب‌ها و نوروتریپتیلین ۲۵ میلی‌گرم شب‌ها تجویز شد. اطلاعات بیماران قبل و بعد از درمان در یک پرسشنامه ثبت گردید و نهایتا مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تحقیق روی ۱۷۳ بیمار شامل ۵۳ بیمار در گروه پیوست، ۵۷ بیمار در گروه اسهال و ۶۳ بیمار در گروه درد شکم صورت گرفت. در گروه درمانی فلوکستین ۵۰ نفر،نورتریپتیلین ۶۹ نفر و آمی‌تریپتیلین ۵۴ نفر قرار گرفتند. فلوکستین درافزایش دفعات اجابت مزاج بیماران پیوستی مؤثر است (از ۲/۵۶ بار در هفته به ۱۲ بار در هفته) ($p<0/02$) ولی در کاهش دفعات اجابت مزاج بیماران اسهالی بی‌تاثیر است (NS). آمی‌تریپتیلین باعث بهبود دفعات اجابت مزاج در بیماران پیوستی (از ۲/۳۱ با در هفته به ۶/۵۴ بار) ($p<0/01$) و در بیماران اسهالی (۱۷/۲۶ بار در هفته به ۱۱/۷۹ بار) ($p<0/01$) شد. نورتریپتیلین هم در بهبود دفعات اجابت مزاج در بیماران پیوستی (از ۲/۶۷ بار در هفته به ۶/۳۳ بار) ($p<0/01$) و بیماران اسهالی (۲۰/۶۴ بار در هفته به ۱۲/۲۳ بار) ($p<0/01$) مؤثر بود. فلوکستین و TCAها به طور معنی‌داری در بهبود درد، نفخ وعملکرد عمومی بیماران مؤثر بودند و هیچ یک نسبت به دیگری برتری محسوسی نداشتند.

در مورد عوارض دارویی، score عوارض مربوط به آمی‌تریپتیلین نسبت به فلوکستین و نورتریپتیلین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p<0/01$) ولی درscore عوارض مربوط به نورتریپتیلین و فلوکستین تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (NS).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد که فلوکستین در مقایسه با TCAها دربیماران پیوستی مؤثرتر وکم عارضه‌تر می‌باشد. ولی در بیماران با چهره غالب اسهال، فلوکستین مؤثر نمی‌باشد.

واژگان کلیدی : سندرم روده تحریک پذیر، درمان، فلوکستین، آمی‌تریپتیلین، نورتریپتیلین

۱-دانشگاه علوم پزشکی تهران ، گروه داخلی

مقدمه

شایع‌ترین علت مراجعه بیماران به پزشکان متخصص گوارش IBS می‌باشد (۱،۲).سیر مزمن بیماری اثرات قابل توجهی در فعالیت‌های اجتماعی بیماران مبتلا به وجود می آورد. از جمله غیبت‌های مکرر از محل کار که بار اقتصادی سنگینی را تحمیل می‌نماید، ضمن این که این بیماری باعث اثرات سوء سایکولوژیک در مبتلایان گشته و کارکرد اجتماعی – اقتصادی آنان را مختل می‌نماید (۲،۳). تاکنون درمان قطعی و کلاسیکی برای این بیماری مطرح نشده (٤) و هر روزه مطالعات متعددی در جهت رسیدن به درمان‌های دارویی مؤثر وکم عارضه در بیماران IBS به عمل می‌آید که کشور ما هم از این قاعده مستثنی نیست (۵). از جمله عوامل مؤثر درپاتوژنز بیماری می‌توان به عوامل سایکولوژیک و نقش نوروترنسمیترهای جدید (سروتونرژیک) به روی گیرنده‌های 5HT3 و 5HT4 اشاره نمود. داروی فلوکستین مدت هاست به عنوان داروی مؤثر در بسیاری از اختلالات سایکولوژیک از جمله افسردگی و اختلالات وسواسی به کار رفته است (۷). فلوکستین اثرات خود را از طریق مهار بازجذب سروتونین در سیناپس‌های عصبی اعمال می‌نماید (۸). با توجه به نقش فزاینده نوروترانسمیترها در پاتوژنز IBS و مطالعات متعدد بر روی خواص اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های سروتونرژیک و سه مورد اخیر ما فرضیه مؤثر بودن فلوکستین در بیماران IBS را مطرح نمودیم.

در مطالعات انجام شده قبلی که بر روی فلوکستین، پاروکستین و سرترالین انجام گرفته است نتایج مثبتی در بهبود علائم (۸۹٪) به دست آمده است. با توجه به اثرات مثبت آنتی‌کولینرژیکی بسیاری از داروهای مصرفی موجود (مثل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای) و اثرات مثبت داروهای سروتونرژیک مثل فلوکستین و پاروکستین در تسریع زمان عبور اوروسکال این فرضیه محتمل به نظر می‌رسد که فلوکستین به خصوص در بیماران با چهره غالب پیوست تاثیر مطلوب‌تری داشته باشد.

با توجه به این مسئله که یکی از درمان‌های که به صورت رایج برای بیماران مبتلا به کار می‌رود آمی‌ترپیتیلین و نورترپیتیلین می‌باشد در این مطالعه کارآیی فلوکستین در کنترل علائم IBS با این داروها روی مراجعه کنندگان به یک کلینیک خصوصی درسال ۱۳۷۹ مقایسه شدند.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی و از نوع دوسوکور بر روی تعداد ۱۷۳ بیمار مبتلا به IBS انجام گرفت. تشخیص با استفاده از معیارهای Manning و Rome داده شد (۹). بیماران برحسب مراجعه مستمر در سه گروه درمانی به صورت تصادفی توزیع شدند و در گروه اول فلوکستین (ساخت داروسازی دکتر عبیدی) ۲۰ میلی‌گرم صبح‌ها و آمی‌ترپیتیلین (داروپخش) و نورترپتیلین (دانمارکی) ۲۵ میلی‌گرم شب‌ها تجویز شد. قبل از شروع درمان در هر گروه پرسشنامه‌ای که شامل مشخصات کامل بیمار و علائم بالینی (دفعات اجابت مزاج، وضعیت درد، قوام مدفوع، نفخ، خواب، اشتها و غیبت از محل کار) و شرایط قبل از درمان بود توسط پزشک مسئول جمع آوری اطلاعات تکمیل می‌شد. وی از داروی مصرفی بیماران اطلاعی نداشت (دوسوکور). از شروع درمان وقت مصاحبه بعدی برای بیمار برای یک ماه بعد تعیین می‌گردید تا در هنگام مراجعه مجدد بیمار پرسشنامه دیگری شامل دفعات اجابت مزاج، قوام مدفوع، درد، خواب، اشتها، غیبت از محل کار و عوارض دارویی تکمیل گردد. سنجش این علایم برحسب Bowel Symptoms Scale صورت گرفت. کارآیی کلی (GP) در بیمار بر حسب متغیرهای اشتها، خواب و میزان غیبت از محل کار افراد سنجیده شد. عوارض دارویی که در این بررسی مورد توجه بودند شامل عوارض پوستی، گوارشی، خلقی، عضلانی – اسکلتی، عمومی و نورولوژیک بود.

داده‌ها پس از تکمیل وارد بانک اطلاعاتی تهیه شده توسط نرم افزار SPSS شد و توسط این نرم افزار

تحلیل گردید. مقایسه فراوانی علائم در گروه‌های درمانی قبل از درمان با استفاده از آزمون Chi-square مورد تحلیل قرار گرفت. برای شدت علائم امتیاز تعیین شده قبل و بعد از درمان با استفاده از آزمون Signed Rand test و تغییرات قبل و بعد از درمان در گروه‌ها با آزمون Wilcoxon Kruskal Wallis مقایسه شد.

یافته‌ها

تحقیق روی ۱۷۳ نفر شامل ۵۴ بیمار در گروه آمی‌تریپتیلین، ۶۹ بیمار در گروه نورتریپتیلین و ۵۰ بیمار در گروه فلوکستین انجام گرفت. میانگین سنی (ISD) بیماران درگروه آمی‌تریپتیلین ۱۳/۷ ±۳۵/۲، در گروه نورتریپتیلین ۱۲/۸±۳۵/۳ و در گروه فلوکستین ۱۲/۹ ±۳۵/۱ سال بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند.

از ۱۷۳ بیمار مورد بررسی ۱۰۹ نفر (۶۳٪) زن و ٦٤ نفر (۳۷٪) مرد بودند. توزیع جنسی در گروه‌های درمانی در جدول ۱ آورده شده نشان می‌دهد که گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری ندارند.

جدول ۱: توزیع جنسی بیماران IBS به تفکیک گروه درمانی، تهران، ۱۳۷۹

گروه درمانی / جنس	فلوکستین	نورتریپتیلین	آمی تریپتیلین	جمع
زن	۲٦ (۵۲)	٤۷ (٦۸/۱)	۳٦ (٦٦/۷)	۱۰۹
مرد	۲٤ (٤۸)	۲۲ (۳۱/۹)	۱۸ (۳۳/۳)	٦٤
کل	۵۰ (۱۰۰)	٦۹ (۱۰۰)	۵٤ (۱۰۰)	۱۷۳

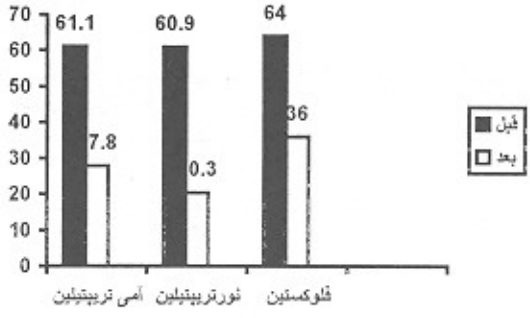
در جدول ۲ توزیع بیماران برحسب علائم و به تفکیک گروه‌های درمانی ارائه گردیده و نشان می‌دهد که توزیع علائم در سه گروه قبل از درمان اختلاف معنی‌داری نداشته است. به تعبیر دیگر بیماران مشابه بودند. شایع‌ترین علامت بالینی در بیماران مورد بررسی صرفنظر از گروه‌ها به ترتیب درد (۵۰/۹٪)، یبوست، یبوست و اسهال متناوب و اسهال بود.

جدول ۲: توزیع بیماران مبتلا به IBS برحسب علائم غالب و به تفکیک گروه‌های درمانی، تهران، ۱۳۷۹

علامت غالب / گروه درمانی	درد	یبوست	اسهال و یبوست متناوب	اسهال	کل
نورتریپتیلین	۳۷ (۵۳/٦)	۱۵ (۲۱/۷)	۱۰ (۱٤/۵)	۷ (۱۰/۱)	٦۹ (۱۰۰)
آمی تریپتیلین	۳۰ (۵۵/٦)	۹ (۱٦/۷)	۹ (۱٦/۷)	٦ (۱۱/۱)	۵٤ (۱۰۰)
فلوکستین	۲۱ (٤۲)	۱٤ (۲۸)	۱۰ (۲۰)	۵ (۱۰)	۵۰ (۱۰۰)

وضعیت قوام مدفوع برحسب گروه‌های درمانی و به تفکیک قبل و بعد از درمان در جدول ۳ آورده شده درمان مشابه می‌باشد. شیوع وضعیت طبیعی قوام مدفوع در هر سه گروه درمانی بعد از درمان افزایش یافته است.

وضعیت قوام‌های غیرطبیعی بیماران برحسب قبل و بعداز درمان و به تفکیک گروه‌های درمانی در نمودار ۱ ارائه گردیده نشان می‌دهد که است. همان طور که ملاحظه می‌شود وضعیت قوام مدفوع در گروه‌های درمانی قبل و بعد از دریافت‌کنندگان آمی‌تریپتیلین به میزان ۳۳/۳٪، نورتریپتیلین به میزان ٤۰/٦٪ و فلوکستین به میزان ۲۸٪ کاهش وضعیت قوام‌های غیرطبیعی داشته‌اند. آماره مک‌نمار نشان داد که این تفاوت گروه‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار است ($p<0/001$).



نمودار ۱: توزیع ۱۷۳ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر برحسب درصد قوام های غیرطبیعی و به تفکیک قبل و بعد از درمان در گروه های درمانی مختلف، تهران، ۱۳۷۹

دفعات اجابت مزاج برحسب قبل و بعد از درمان و به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول ٤ ارائه گردیده نشان می‌دهد که نورتریپتیلین و آمی‌تریپتیلین در گروه‌های اسهال و یبوست و فلوکستین در گروه‌های یبوست و نرمال (و نه در گروه‌های اسهال) به طور معنی‌داری دفعات اجابت مزاج را تغییر داده‌اند.

جدول ۳: توزیع نسبی مبتلایان به IBS برحسب قوام مدفوع، قبل و بعد از درمان و به تفکیک گروه‌های درمانی، تهران، ۱۳۷۹

گروه های درمانی / قوام مدفوع	آمی تریپتیلین	نورتریپتیلین	فلوکستین
قبل از درمان سفت	۳۵/۲	٤۰/٦	۳٦
نرمال	۳۸/۹	۳۹/۱	۳٦
شل	۲٤/۱	۱۷/٤	۲٤
آبکی	۱/۸	۲/۹	٤
بعد از درمان سفت	۱۸/۵	۱۰	۲٤
نرمال	۷۲/۲	۸۰	٦٤
شل	۹/۳	۸	۸
آبکی	۰	۲	٤

جدول ٤: میانگین دفعات اجابت مزاج قبل و بعد از درمان به تفکیک گروه‌های درمانی و علائم غالب، تهران، ۱۳۷۹

دفعات اجابت مزاج / قوام مدفوع	گروه های درمانی	قبل از درمان	بعد از درمان	P Value
نورتریپتیلین	یبوست (n=۲٤)	۲/٦۷± ۰/٤۱	٦/۳۳± ۱/۱۳	۰
	اسهال (n=۲۲)	۲۰/٦٤± ۳/۷٦	۱۲/۲۳± ۲/۲۹	۰/۰۰۱
	نرمال (n=۲۳)	٦/۸۷± ۱/۲۵	۷/٤۸± ۱/۳	NS
فلوکستین	یبوست (n=۱۵)	۲/۵٦± ۰/۳۷	۱۲± ۲/۲۱	۰/۰۱۲
	اسهال (n=۱٦)	۲۰/۲۷± ۳/۸۲	۱۲/۲۷± ۳/۲۵	NS
	نرمال (n=۱۹)	٦/۷٤± ۱/۱۷	۱۰± ۲/۱۱	۰/۰۰۸
آمی تریپتیلین	یبوست (n=۱۳)	۲/۳۱± ۰/۳۱	٦/۵٤± ۱/۲٤	۰/۰۰۳
	اسهال (n=۱۹)	۱۷/۲٦± ۳/۲۹	۱۱/۷۹± ۲/۰۷	۰/۰۰۲
	نرمال (n=۲۲)	٦/۹۱± ۱/۳	۷/۷۳± ۱/۱	NS

دفعات اجابت مزاج (قبل و بعد از درمان) بیماران یبوستی در گروه‌های درمانی مقایسه گردید و نتایج آن در جدول ۵ نشان داده شده است. با انجام آزمون ANOVA و Tukey-HSD مشخص شد که فلوکستین به طور معنی‌داری دفعات اجابت مزاج را نسبت به TCA ها بیشتر افزایش می‌دهد ($p<0/04$) ولی تفاوت بین آمی‌تریپتیلین و نورتریپتیلین با هم معنی‌دار نبود (NS). همچنین در بیماران اسهالی با توجه به عدم تاثیر معنی‌دار فلوکستین و تاثیر معنی‌دار آمی‌تریپتیلین و نورتریپتیلین مقایسه‌ای انجام نگرفت.

جدول ۵: تغییرات دفعات اجابت مزاج قبل و بعد از درمان در بیماران یبوستی به تفکیک گروه‌های درمانی، تهران، ۱۳۷۹

گروه های درمانی	تغییرات دفعات اجابت مزاج قبل وبعداز درمان
فلوکستین (n=۵۰)	-۹/۴۴± ۱/۹۶
نورتریپتیلین (n=۶۹)	-۳/۶۷± ۰/۴۹
آمی تریپتیلین (n=۵۴)	-۴/۲۳± ۰/۶

امتیاز (Score) درد در گروه‌های درمانی سه گانه قبل و بعد از درمان مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج در هر گروه قبل و بعداز درمان با آزمون Wilcoxon Signed Ranks Test مقایسه گردید که این تفاوت در هر سه گروه معنی‌دار بود. تفاضل درد قبل و بعد از درمان در سه گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت، یعنی هیچ یک از داروها نسبت به دیگری ارجحیتی در کاهش درد نداشت.

نفخ قبل و بعد از درمان در هر گروه تغییر معنی‌داری پیدا کرد (p<۰/۰۰۱). اما میزان تفاوت آن‌ها در سه گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (NS).

وضعیت عمومی بیماران (general performance) قبل و بعداز درمان در گروه‌های درمانی سه‌گانه و همچنین تغییرات امتیاز متغیر GP قبل و بعداز درمان در گروه‌های درمانی سه‌گانه با یکدیگر مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری مشاهده نشد (NS) یعنی هیچ یک از داروها در بهبود GP نسبت به سایر داروها برتری نداشتند.

در ۵۴ بیمار دریافت کننده آمی‌تریپتیلین، ۴۹ نفر (۹۰/۷٪) عوارض پوستی، نورولوژیک، گوارشی، خلقی، عضلانی، اسکلتی و عمومی نشان داد. این عوارض در گروه نورتریپتیلین ۶۸/۱٪ و در گروه فلوکستین ۶۸٪ بود که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۵). عوارض عمده هریک از گروه‌ها در جدول ۶ آورده شده نشان می‌دهد که میزان عوارض گوارشی و نورولوژیک در مصرف کنندگان فلوکستین کمتر از سایر گروه‌ها است.

جدول ۶: توزیع مبتلایان به سندروم روده تحریک پذیر برحسب بروز عوارض به تفکیک گروه‌های درمانی، تهران، ۱۳۷۹

عوارض / گروه های دارویی	گوارشی	نورولوژیک	کل عوارض
آمی تریپتیلین (n=۵۴)	(۵۹/۳) ۳۲	(۵۳/۷) ۲۹	(۹۰/۷) ۴۹
نورتریپتیلین (n=۶۹)	(۳۶/۲) ۲۵	(۱۵/۹) ۱۱	(۶۸/۱) ۴۷
فلوکستین (n=۵۰)	(۱۶) ۸	(۱۲) ۶	(۶۸) ۳۴

بحث

تحقیق نشان داد که نسبت مبتلایان زن به مرد در سندروم روده تحریک پذیر ۱/۷ به ۱ بود. این یافته با نتایج سایر تحقیقات هماهنگی دارد. همچنین اکثر بیماران این مطالعه را افراد میانسال با میانگین سنی ۳۵ سال تشکیل می‌دهند. در این مطالعه شایع‌ترین شکایات اصلی بیماران به ترتیب شیوع شامل درد، یبوست، اسهال و یبوست متناوب و نهایتا اسهال بود.

داروی فلوکستین در بیماران یبوستی به طور مؤثری دفعات اجابت مزاج را افزایش می‌داد ولی در بیماران اسهالی بی‌تاثیر بود. هر دو داروی آمی‌تریپتیلین و نورتریپتیلین در بیماران یبوستی و اسهالی به طور مؤثری دفعات اجابت مزاج را به ترتیب زیاد و کم نمودند (به محدوده طبیعی نزدیک نمودند). در بیماران یبوستی فلوکستین مؤثرتر از آمی‌تریپتیلین و نورتریپتیلین بود به طوری که دفعات اجابت مزاج در این دسته از بیماران بیشتر افزایش یافت.

با توجه به عوارض آنتی‌کولینرژیک سه‌حلقه‌ای‌های ضد افسردگی (مثل یبوست) انتظار می‌رفت که این

داروها دفعات اجابت مزاج را در بیماران یبوستی کاهش دهند ولی نتایج خلاف این امر را نشان داد که احتمالا می‌تواند ناشی از سایر اثرات درمانی (مثل اثرات سایکولوژیک) این داروها باشد.

با توجه به این که فلوکستین یک مهار کننده بازجذب سروتونین می‌باشد انتظار اثرات اگونیستی سروتونرژیک از این دارو می‌رفت (با اثر بر روی گیرنده 5HT4). یافته فوق با نتایج سایر تحقیقات هماهنگی دارد.

هر سه گروه دارویی به طور مؤثری درد را در بیماران تخفیف دادند و از این بابت فلوکستین نسبت به آمی‌تریپتیلین ونورتریپتیلین ارجحیتی نداشت (و بالعکس). همچنین هر سه گروه دارویی به طور مؤثری نفخ را در بیماران کاهش دادند و از این نظر نیز هیچ یک از داروها نسبت به داروهای دیگر ارجحیتی نداشت. در هر سه گروه دارویی وضعیت عمومی (GP) بیماران به طور مؤثری بهبود یافت و تفاوت بارزی بین گروه‌های درمانی از این بابت وجود نداشت.

آمی‌تریپتیلین در این مطالعه به طور مشخصی عوارض بیشتری نسبت به فلوکستین ونورتریپتیلین داشت که این یافته با نتایج سایر تحقیقات همخوانی دارد ولی عوارض فلوکستین و نورتریپتیلین تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند.

با توجه به مطالب فوق الذکر به نظر می‌رسد در بیمارانی که با تابلوی غالب یبوست مراجعه می‌نمایند استفاده از فلوکستین با توجه به تاثیر بیشتر و عوارض کمتر مطلوب‌تر باشد. ولی با توجه به عدم تاثیر فلوکستین در بیماران اسهالی استفاده از این دارو در این گروه از بیماران توصیه نمی‌گردد و بهتر است که از داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای در این گروه سود برده شود.

References:

1- Blynn R, Friedman L. IBS. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 14th ed. McGraw Hill. 1998.

2- Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office based practice in the United States. Gastroenterology 1991; 100(4):998-1005.

3- White head WE, Burnelt CK, Cook EW, et al. Impact of irritable bowel syndrome in quality of life. Dig Dis Sci1996; 41: 2248.

4- Pratkr JR, et al. Irritable bowel syndrome; definitive diagnostic criteria help focus symptomatic treatment. Postgrad Med 2000; 107(3): 203-7.

5- Michael MJ, et al. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome; a randomized placebo controlled trial. Lancet 2000; 355 (9269): 1033-40.

6- Scarpignato C, Pelosini I. Management of irritable bowel syndrome; Novel approaches to the pharmacology of gut motility. Can J Gastroenterology 1999; 13: 50-65.

7- Bush ES, Mayer SE. 5-Hydroxy Tryptamine (seratonine) Receptor; Agonists and Antagonists. In: Joel F, et al (eds.). The pharmacological Basis of Therapeutic. 9th ed. NewYork, Mc Graw Hill, 1996.

8- Haslee WL, Owyang C. Irritable bowel syndrome. In: Yamada Textbook of Gastroenterology. 3rd ed Lippincott Williams & Wilkins. 1999.

9- Manning AP, Thompson WG, Hacton KW, et al. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. BMJ 1978; 2: 633.