الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

متلازمة القولون العصبي: العلاج بالحمية والبروبايوتيكس

Irritable Bowel Syndrome: Tratment with Diet and Probiotics

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

هلا إبراهيم زكريا **علا عمر الحراكي**

آية الهادي السعودي

إشراف الدكتورة

سلاف فرحات مغربي

2025-2026 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. مقدمة	6
2. وبائيات متلازمة القولون العصبي	7
3. تصنيف متلازمة القولون العصبي:	9
4. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:	10
1.4. الحركة المتغيرة للجهاز الهضمي Altered GI motility:	11
2.4. فرط الحساسية الحشوية Visceral hyperalgesia:	11
3.4. اختلال تنظيم الأمعاء والدماغ، وتنشيط المناعة المخاطية، والميكروبيوم	12
4.4. التغيرات المعوية بعد الإصابة بالعدوى	14
5.4. فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة	15
5. الأسباب:	16
1.5. نمط الحياة والعوامل البيئية:	16
2.5. العوامل الغذائية:	17
6. التشخيص:	19
1.6. التظاهرات السريرية:	19
2.6. اعتبارات التشخيص:	21
3.6. معايير تشخيص متلازمة القولون العصبي:	22
4.6. التاريخ المرضي:	24
5.6. دور الكالبروتكتين في تشخيص متلازمة القولون العصبي:	26
7. التدبير والعلاج:	29
1.7. العلاجات غير الدوائية لجميع أنواع القولون العصبي الفرعية:	29
2.7. العلاجات الدوائية لجميع أنواع القولون العصبي الفرعية:	32
3.7. العلاجات الدوائية لمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك:	34

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
4.7. العلاجات الدوائية لمتلازمة القولون العصبي المصحوب بالإسهال:	37
8. التوصيات الغذائية لمرضى متلازمة القولون العصبي:	39
1.8. النظام الغذائي منخفض الفودماب (FODMAP):	39
2.8. النظام الغذائي المتوسطي:	43
3.8. النظام الغذائي القائم على الألياف القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان:	46
4.8. النظام الغذائي الخالي من الغلوتين:	49
9. دور البروبيوتيك في علاج متلازمة القولون العصبي:	50
1.9. تأثيرات البروبيوتيك في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي:	51
10. استخدام البريبايوتيك في متلازمة القولون العصبي:	57
11. المركبات التكافلية (الساينبيوتك) كعلاج لمتلازمة القولون العصبي:	59
الحالات السريرية	60
الاستبيان:	66
المراجع	72

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
5-Hydroxytryptamine (Serotonin)	HT–5	5–هيدروكسي تريبتامين (سيروتونين)
American College of Gastroenterology	ACG	الكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي
American Gastroenterological Association	AGA	الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي
Aryl Hydrocarbon Receptor	AhR	مستقبل الهيدروكربون الأريل
Brain–Gut Psychotherapy	BGP	العلاج النفسي للدماغ والأمعاء
British Society of Gastroenterology	BSG	الجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي
Cognitive Behavioral Therapy for Gastrointestinal Disorders	CBT–GI	العلاج السلوكي المعرفي لأمراض الجهاز الهضمي
Crohn's Disease	CD	داء كرون
Central Nervous System	CNS	الجهاز العصبي المركزي
Corticotropin-Releasing Hormone	CRH	الهرمون المطلق لموجهة القشرة
C-Reactive Protein	CRP	البروتين التفاعلي سي
Disorders of Gut–Brain Interaction	DGBI	اضطرابات تفاعل الأمعاء والدماغ
Esophagogastroduodenoscopy	EGD	تنظير المريء والمعدة والاثني عشر
Enteric Nervous System	ENS	الجهاز العصبي المعوي
Erythrocyte Sedimentation Rate	ESR	معدل ترسيب كريات الدم الحمراء
Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, Polyols	FODMAP	السكريات القابلة للتخمر (أوليجو، ثنائي، أحادي السكاريد والبوليولات)
Gamma-Aminobutyric Acid	GABA	حمض غاما أمينوبوتيريك
Gut-Directed Hypnotherapy	GDH	العلاج بالتنويم المغناطيسي الموجه للأمعاء
Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis	HPA	محور الوطاء–النخامية–الكظر
Inflammatory Bowel Disease	IBD	مرض التهاب الأمعاء
Irritable Bowel Syndrome	IBS	متلازمة القولون العصبي
Irritable Bowel Syndrome with Constipation	IBS–C	متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك
Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea	IBS–D	متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال
Irritable Bowel Syndrome with Mixed bowel habits	IBS–M	متلازمة القولون العصبي المختلطة

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Irritable Bowel Syndrome Quality of Life	IBS-QoL	جودة الحياة لمرضى القولون العصبي
Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System	IBS-SSS	نظام تسجيل شدة القولون العصبي
Irritable Bowel Syndrome Unclassified	IBS-U	متلازمة القولون العصبي غير المصنفة
Postinfection Irritable Bowel Syndrome	PI-IBS	متلازمة القولون العصبي بعد العدوى
Polyethylene Glycol	PEG	بولي إيثيلين غليكول
Randomized Controlled Trial	RCT	تجربة معشاة محكومة
Small Intestinal Bacterial Overgrowth	SIBO	فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	SSRI	مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
Tricyclic Antidepressant	TCA	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات
Ulcerative Colitis	UC	التهاب القولون التقرحي

فهرس الأشكال والجداول:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): انتشار متلازمة القولون العصبي حسب تصنيف روما الرابع.	10
الشكل (2): تصنيف متلازمة القولون العصبي.	11
الشكل (3): فرط الحساسية الحشوية.	13
الشكل (4): محور الدماغ والأمعاء.	15
الشكل (5): أعراض متلازمة القولون العصبي.	22
الشكل (6): دور الكالبروتكتين في الفيزيولوجيا المرضية لمرض التهاب الأمعاء	29
الشكل (7): الأغذية الغنية (اليمين) والفقيرة (اليسار) بمركبات الفودماب	43
الشكل (8): النظام الغذائي المتوسطي.	45
الشكل (9): الأغذية الحاوية على الألياف القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان.	49
الشكل (10): الأغذية الخالية من الغلوتين.	51
الشكل (11): تأثيرات البروبيوتيك في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي.	52
الشكل (12): تأثير البروبيوتيك على الحاجز المعوي.	56
الشكل (13): دور البروبيوتيك في فرط الحساسية الحشوية.	58
الجدول (1): معدل انتشار متلازمة القولون العصبي دوليًا، أعلى وأدنى المعدلات التقديرية	19
الجدول (2): المعايير التشخيصية المستخدمة لتشخيص متلازمة القولون العصبي	23
الجدول (3): مقارنة بين المعايير المستخدمة لتشخيص متلازمة القولون العصبي	29
الجدول (4): تصنيف الأطعمة بناءً على محتواها من الفودماب.	42
الجدول (5): أطعمة النظام الغذائي المتوسطي ومدى استهلاكها.	44

1. مقدمة introduction :

متلازمة القولون العصبي (IBS: Irritable Bowel Syndrome) هي اضطراب مزمن في الجهاز الهضمي، تشكل عبئًا عالميًا كبيرًا. يبلغ معدل انتشار الاضطراب 11٪ في جميع أنحاء العالم؛ ومع ذلك، يمكن أن يختلف الانتشار بشكل كبير بين البلدان ويعتمد على المعايير التشخيصية أو التعريفية المستخدمة، ومنهجية الدراسة، والعوامل الاجتماعية الثقافية الفردية.

ومع ذلك، فإن متلازمة القولون العصبي هي اضطراب الجهاز الهضمي الأكثر تشخيصًا ولها تأثيرات بالغة ليس فقط على الصحة ولكن أيضًا على جودة الحياة. تتأثر جودة الحياة سلبًا بمتلازمة القولون العصبي، وخاصة في الأشخاص الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال [1]. تقدر الدراسات القائمة على السكان انتشار متلازمة القولون العصبي بنسبة 4-11٪ [2] ومعدل حدوث متلازمة القولون العصبي بنسبة 1-2٪ سنويًا. تعتبر متلازمة القولون العصبي سابع أكثر الأمراض تشخيصاً لدى أطباء الرعاية الأولية.

تتضمن متلازمة القولون العصبي تغييرات في عادات التبرز التي تسبب آلام البطن أو عدم الراحة؛ ومع ذلك، هناك غياب لخلل عضوي أساسي أو عملية مرضية. هناك أربعة أنواع فرعية من القولون العصبي: الإسهال السائد (IBS-D: Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea)، والإمساك السائد (IBS-C: Irritable Bowel Syndrome with Constipation)، والمختلط (IBS-M: Irritable Bowel Syndrome with Mixed bowel habits)، وغير المصنف (Unclassified).

غالبًا ما يتم تشخيص متلازمة القولون العصبي بناءً على معايير روما بحيث يحدث ألم البطن في يوم واحد على الأقل في الأسبوع في الأشهر الثلاثة الماضية، بالإضافة لوجود معيارين على الأقل من المعايير التالية فيما يتعلق بالألم: مرتبط بالتغوط، مرتبط بتغير في وتيرة التبرز، مرتبط بتغير في مظهر البراز [3]. تعتبر الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي معقدة، وتشمل، على سبيل المثال لا الحصر، اضطرابات الحركة، وفرط حساسية الألم الحشوي، والالتهاب، وتفاعلات الدماغ والأمعاء، والضائقة النفسية الاجتماعية. ونظرًا لتعقيد الفيزيولوجيا المرضية الكامنة وراء متلازمة القولون العصبي، تهدف طرق العلاج إلى استهداف التغيرات المرضية المختلفة التي تسبب هذه المتلازمة. يمكن أن يكون العلاج صعبًا بسبب النمط الظاهري غير المتجانس للاضطراب، وغالبًا ما تتكرر الأعراض على الرغم من العلاج [4].

2. وبائيات متلازمة القولون العصبي:

تقدر الدراسات القائمة على السكان انتشار متلازمة القولون العصبي (IBS) بنسبة 4.1٪ (معايير روما الرابعة) و10.1٪ (معايير روما الثالثة) أو حتى 11٪ ومعدل الإصابة بمتلازمة القولون العصبي بنسبة 1–2٪ سنويًا [5]. وتعتبر هذه المتلازمة أكثر سابع الأمراض تشخيصاً لدى أطباء الرعاية الأولية.

تؤدي متلازمة القولون العصبي إلى زيادة تكاليف الرعاية الصحية المباشرة وغير المباشرة سواءً على مستوى الشخص أو المجتمع. من بين الأشخاص المصابين بالقولون العصبي، يسعى حوالي 30٪ للوصول إلى الرعاية الطبية. تشير التقديرات إلى أن 10٪ من الإحالات إلى أخصائي أمراض الجهاز الهضمي تتعلق بهذه المتلازمة [6].

يختلف انتشار متلازمة القولون العصبي بشكل ملحوظ بين البلدان، حيث تم الإبلاغ عن أدنى معدل للإصابة في جنوب آسيا (7٪) وأعلى معدل للانتشار في أمريكا الجنوبية (21٪). أشارت دراسة أجراها كويجلي عام 2018 إلى أن أقل معدل انتشار في آسيا كان في الصين (6٪) وكان معدل الانتشار الأعلى في اليابان (15٪) وكوريا الجنوبية (16٪).

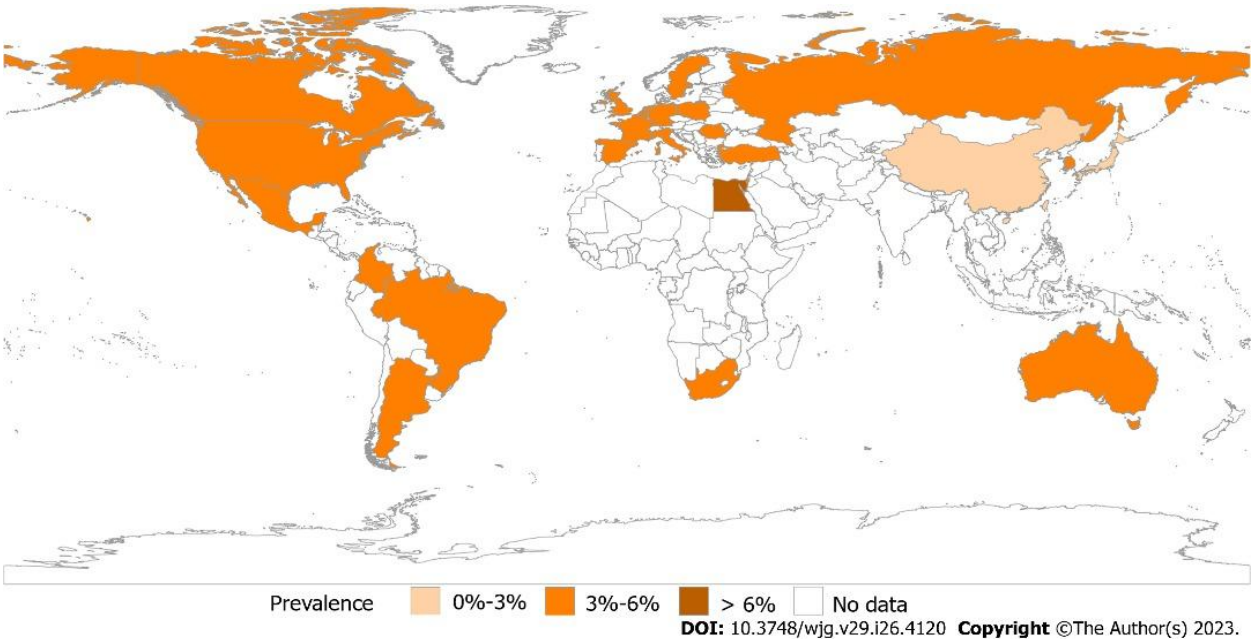
وجدت مؤسسة روما في عام 2017 أن هناك تباينًا كبيرًا بين دراسات انتشار متلازمة القولون العصبي. في نفس العام، اقترحت مراجعة الأدبيات في جميع أنحاء العالم أن أقل معدل انتشار للمتلازمة كان في فرنسا (1.1٪) وأعلى معدل كان في المكسيك (35.5٪)؛ كان معدل الانتشار 7.1٪ في الولايات المتحدة / أوروبا / أستراليا / نيوزيلندا [7]. تتأثر المراهقات والشابات بشكل شائع بمتلازمة القولون العصبي.

في الدول الغربية، تكون النساء أكثر عرضة للإصابة بمتلازمة القولون العصبي بمقدار 2–3 مرة من الرجال، على الرغم من أن الذكور في شبه القارة الهندية يمثلون 70–80٪ من مرضى القولون العصبي.

غالبًا ما يلاحظ المرضى أعراض المتلازمة في مرحلة الطفولة. أفاد حوالي 50% من الأشخاص المصابين بمتلازمة القولون العصبي أن الأعراض ظهرت قبل سن 35 عامًا. ظهور الأعراض في وقت لاحق من العمر لا يستبعد الإصابة بمتلازمة القولون العصبي، ولكن ينبغي أن يدفعنا إلى البحث عن مسببات عضوية.

الجدول (1): معدل انتشار متلازمة القولون العصبي المبلغ عنه دوليًا، أعلى وأدنى المعدلات التقديرية

Country	Lowest estimated prevalence	Highest estimated prevalence
France	1.1	4.7
Thailand	–	5.7
Netherlands	–	5.8
Hong Kong	3.7	6.6
Italy	–	7.2
Iran	–	7.1
South Africa	–	8.1
Norway	–	8.4
Bangladesh	–	8.5
Turkey	6.3	10.2
Singapore	2.3	11.0
Israel	2.9	11.4
People's Republic of China	0.8	11.5
Germany	–	12.5
Australia	4.4	13.0
Pakistan	–	13.3
Canada	–	13.5
Japan	6.1	14.0
Spain	3.3	14.1
Romania	–	14.4
Sweden	12.5	15.0
South Korea	6.6	15.5
Malaysia	–	15.6
Finland	5.1	16.4
Brazil	–	17.0
New Zealand	3.3	18.8
Russia	–	19.0
Columbia	–	19.9
USA	3.0	20.4
Taiwan	17.5	22.1
UK	6.1	21.6
Greece	–	21.4
Peru	15.0	24.0
Croatia	–	28.2
Iceland	17.2	30.9
Nigeria	–	31.6



DOI: 10.3748/wjg.v29.i26.4120 Copyright ©The Author(s) 2023.

الشكل (1): انتشار متلازمة القولون العصبي حسب تصنيف روما الرابع.

3. تصنيف متلازمة القولون العصبي:

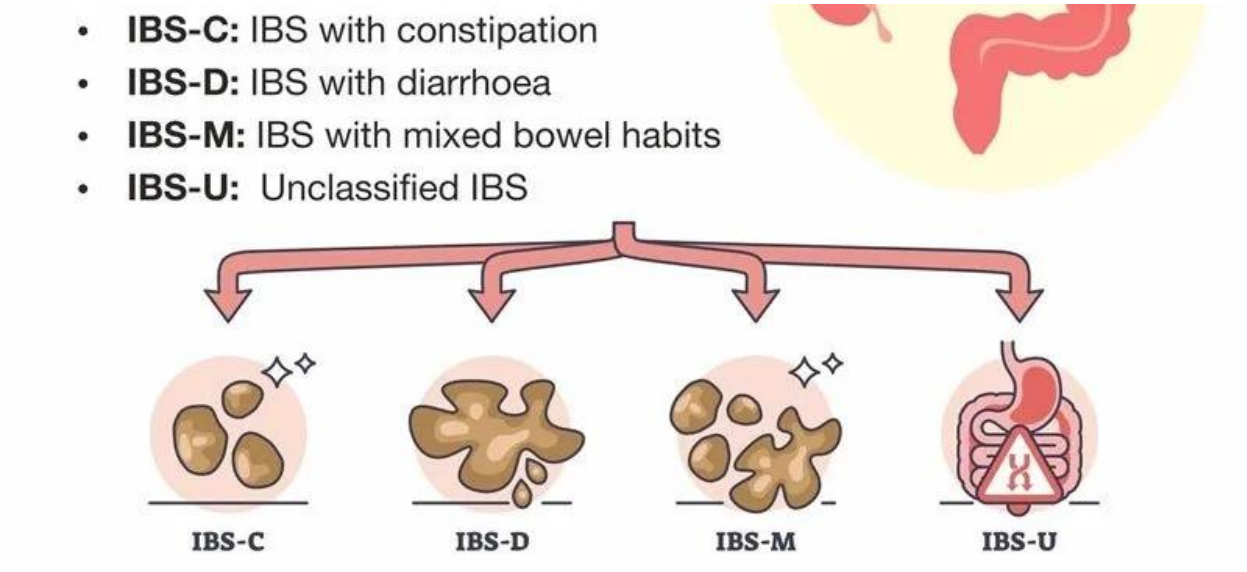
على الرغم من أن الصورة السريرية لمتلازمة القولون العصبي شديدة التباين، فإن الأعراض الشائعة تشمل ألمًا في البطن، واضطرابًا في عادات التبرز، وانتفاخًا، و/أو تمددًا في البطن.

تم تصنيف متلازمة القولون العصبي إلى الأنواع التالية بناءً على نسبة قوام البراز باستخدام مقياس بريستول للبراز (1–7 — حيث يشير الرقم الأصغر إلى قوام أكثر صلابة):

- ❖ النوع الذي تكون فيه أعراض الإسهال هي السائدة(IBS–D)
- ❖ النوع الذي تكون فيه أعراض الإمساك هي السائدة(IBS–C)
- ❖ النوع المختلط(IBS–M)
- ❖ النوع غير المصنف(IBS–U)

على أن يتم التصنيف كالتالي: إذا كان أكثر من 25% من مرات التبرز تُصنف على أنها إسهال، فإن الحالة تُحدد على أنها (IBS–D)، وإذا كان أكثر من 25% من البراز صلبًا، فإن الحالة تُصنف على أنها (IBS–C).

يجب الأخذ بعين الاعتبار أن 75% من المرضى يغيرون التصنيف الفرعي خلال عام واحد، وحوالي 30% ينتقلون بين (IBS–D) و (IBS–C). بالإضافة لذلك، وتحديدًا لأغراض التجارب السريرية، يمكن تحديد شدة متلازمة القولون العصبي باستخدام نظام تسجيل شدة القولون العصبي (IBS–SSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System) إلى: خفيفة، ومتوسطة، وشديدة [8].



الشكل (2): تصنيف متلازمة القولون العصبي.

4. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

حسب النظريات التي درست الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي (IBS) فإن الفيزيولوجيا المرضية لهذه المتلازمة تنطوي على ثلاثة عناصر أساسية وهي الحركة المتغيرة للجهاز الهضمي، وفرط الحساسية للألام الحشوية، والاضطرابات النفسية. وفي الآونة الأخيرة، أصبح من المفهوم الآن أن متلازمة القولون العصبي هي اضطراب في تفاعل الأمعاء والدماغ (DGBI: Disorders of Gut–Brain Interaction).

تتفق النظريات على وجود آلية موحدة، على الرغم من وجود أسباب أساسية متعددة قد تشمل الحركة المتغيرة للجهاز الهضمي، واختلال توازن ميكروبات الأمعاء، وفرط الحساسية الحشوية، ومحفزات الطعام، والتهاب الغشاء المخاطي ورد الفعل المناعي بعد العدوى [9]. الترابط بين الأمعاء والدماغ هو المفتاح الأساسي لفهم متلازمة القولون العصبي.

1.4. الحركة المتغيرة للجهاز الهضمي Altered GI motility:

غالبًا ما تلاحظ الحركة المتغيرة في متلازمة القولون العصبي. ومع ذلك، لا يوجد تغير واحد في الحركة في جميع المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي. يعاني 25–75% من مرضى القولون العصبي يعانون من هذه الاضطرابات.

تشمل اضطرابات الحركة سرعة مرور الغذاء بالأمعاء الدقيقة وهو ما يعرف بمتلازمة القولون العصبي المرتبطة بالإسهال (IBS–D) وبطء مرور الغذاء أو ما يعرف بمتلازمة القولون العصبي المرتبطة بالإمساك (IBS–C)، وزيادة وتيرة وسعة الانقباضات في الإحشاء المترافقة مع آلام البطن، وانقباضات كبيرة للقولون بعد الوجبات، والإجهاد.

بالإضافة إلى المنعكس المعدي القولوني، وتسارع حركة الأمعاء والقولون بالكامل في متلازمة القولون العصبي المرتبطة بالإمساك ولكن ليس في متلازمة القولون العصبي المرتبطة بالإسهال. أثبتت دراسات أحدث أن العبور القولوني يكون أبطأ بشكل ملحوظ لدى مرضى القولون العصبي المترافق مع الإمساك مقارنة بمرضى القولون العصبي المترافق مع الإسهال أو المختلط أي تناوب الإسهال والإمساك (IBS–M) ولم يتم العثور على أي ارتباط بين أوقات العبور القولوني بين المرضى [10].

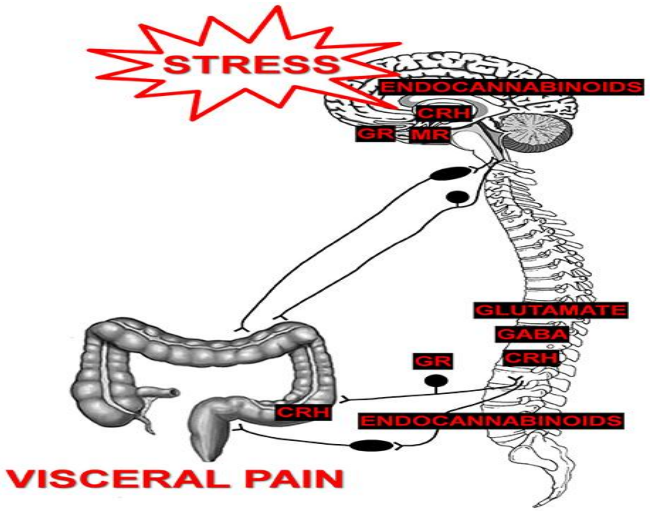
حددت دراسات أخرى باستخدام التصوير الومضاني القولوني أن العبور القولوني يكون سريعاً لدى مرضى القولون العصبي المترافق مع الإسهال و20% من المرضى المصابين بالقولون العصبي المترافق مع الإمساك [11]. يرتبط اختلال العبور القولوني بشدة وسوء الأعراض مثل الانتفاخ والغازات وآلام البطن.

2.4. فرط الحساسية الحشوية Visceral hyperalgesia:

يعد فرط الحساسية الحشوية أمر شائع في مرض القولون العصبي. تتميز متلازمة القولون العصبي بوجود حساسية زائدة للحركة الطبيعية والألم الحشوي. يصف المرضى المتأثرون بالمتلازمة أن الألم يبدأ حشوياً ثم ينتشر عبر الجلد.

ثبت أن الطعام يحفز محور الدماغ والأمعاء مما يؤدي إلى الشعور بالألم في حالة متلازمة القولون العصبي. على وجه الخصوص، قد تؤدي الحساسية الميكانيكية والكيميائية للأمعاء إلى إطلاق ببتيدات الأمعاء بشكل كبير وتغيير الإشارات العصبية الواردة والصادرة.

بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تنشيط المناعة المخاطية بسبب الطعام والميكروبات إلى فرط الحساسية الحشوية من خلال آليات تعتمد على الخلايا البدينة وأخرى مستقلة عنها. يؤدي تنشيط الخلايا البدينة في الأمعاء الدقيقة والغليظة في متلازمة القولون العصبي إلى زيادة إنتاج الهيستامين والبروتياز والبروستاغلاندين، مما يحفز الأعصاب الموضعية ويؤثر على الإشارات الواردة عبر العقدة الجذرية الظهرية، مما يؤدي إلى فرط الحساسية الحشوية [12].



الشكل (3): فرط الحساسية الحشوية.

3.4. اختلال تنظيم الأمعاء والدماغ، وتنشيط المناعة المخاطية، والميكروبيوم

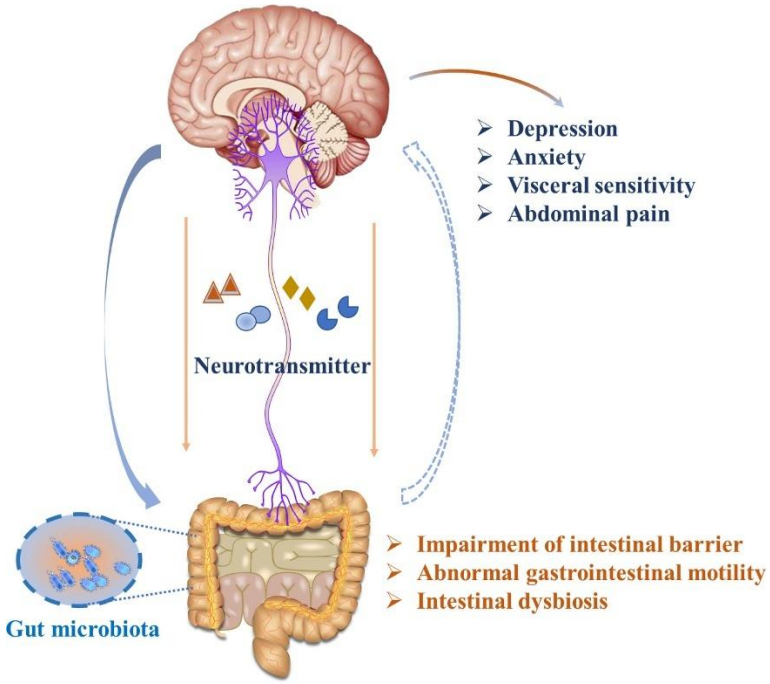
يتضمن محور الأمعاء والدماغ الجهاز العصبي المعوي [ENS: Enteric Nervous System]، والجهاز العصبي المركزي [CNS: Central Nervous System]، وجدار الأمعاء، ومحور الوطاء – الغدة النخامية – الغدة الكظرية [HPA: Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis]. وكما أظهرت الدراسات، توجد علاقة ثنائية الاتجاه بين الجهاز العصبي المعوي والجهاز العصبي المركزي.

تؤثر الإشارت العصبية الصادرة من الجهاز الهضمي على الجهاز العصبي المركزي، والنخاع الشوكي، والعصب المبهم مما يؤدي إلى تغير الإفراز المعوي، وحركة الأمعاء، والإحساس الحشوي، والجهاز المناعي [13]. تؤدي زيادة حساسية الخلايا العصبية والتنشيط المناعي العصبي لظهور تأثيرات متعددة، مثل تحفيز مستقبلات الألم التي تؤدي إلى فرط الحساسية الحشوية.

يؤدي فرط نشاط مناطق الجهاز العصبي المركزي، مثل القشرة الأمامية، واللوزة، والدماغ المتوسط، وزيادة نفاذية الغشاء المخاطي، وزيادة استجابة الأمعاء وتحريرها للهرمون المطلق لموجهة القشرة (CRH)، وانخفاض حجم القشرة الجبهية الأمامية، إلى انخفاض آليات المعاوضة [14]. يزداد استقلاب التربتوفان في متلازمة القولون العصبي ويرتبط بتغيرات ميكروبية مثل زيادة نسبة Firmicutes/Bacteroides، وزيادة نسبة ال Streptococcus و Ruminococcus، وانخفاض Lactobacillus و Bifidobacterium [15].

نظرًا لأن 5-هيدروكسي تريبتامين (5-Hydroxytryptamine: 5-HT) يتم تصنيعه من التربتوفان، يتم تحفيز إنتاج 5-HT وزيادة حجم المستقبلات من خلال التغيرات في ميكروبات الأمعاء. لوحظ أيضًا أن الأحماض الصفراوية الثانوية تحفز إنتاج 5-HT. يؤدي تحفيز مستقبلات 5-HT1 و5-HT4 في نهايات الأعصاب الواردة إلى الأمعاء إلى تغيير الحركة المعوية وتغير الإفراز المعوي، كما يؤدي تحفيز 5-HT3 إلى زيادة فرط الحساسية الحشوية. باستخدام تسلسل rRNA، وجد أن مرضى القولون العصبي السويديين لديهم ميكروبات معوية مماثلة للأشخاص الأصحاء، ومع ذلك كان هناك تباين كبير في مستوياتها. لاحظت دراسة أخرى أن المرضى المصابين بالقولون العصبي، لديهم ميكروبات معوية مماثلة للمجموعة الشاهدة ولكن كان لدى بعض المرضى نسب أقل من البكتيريا العصوية ونسب أعلى من البكتيريا متينة الجدار. قد يؤدي التغير الميكروبي السابق إلى زيادة التخمر المعوي وبالتالي قد يؤدي إلى تطور الأعراض [16].

وجدت دراسة أجريت عام 2023 أن التنوع الميكروبي كان أقل في مرضى القولون العصبي، على الرغم من عدم وضوح ما إذا كان هذا الأمر سببًا لمتلازمة القولون العصبي أو نتيجة لتغيير النمط الغذائي. في متلازمة القولون العصبي، قد تحدث تغيرات في عملية استقلاب النواقل العصبية والوسائط المعوية، مثل الدوبامين وحمض غاما أمينوبوتيريك (GABA: Gamma-Aminobutyric Acid) والهيستامين. قد تكون زيادة نفاذية الأمعاء أكبر لدى جميع الأفراد المصابين بأنواع فرعية من متلازمة القولون العصبي مقارنة بالأفراد الأصحاء [17].



الشكل (4): محور الدماغ والأمعاء.

4.4. التغيرات المعوية بعد الإصابة بالعدوى Postinfection (PI) intestinal changes:

كشفت الخزعات كاملة السُمك المأخوذة من الأمعاء الدقيقة عن تسلل الخلايا الليمفاوية إلى الضفيرة المعوية ولوحظ وجود الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة في مجموعة من المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي [18]. كان التنكس العصبي للضفيرة المعوية موجودًا أيضًا في بعض المرضى.

تشير الأبحاث التي درست متلازمة القولون العصبي المرتبطة (PI-IBS: Postinfection Irritable Bowel Syndrome) إلى أن بعض الجينات البكتيرية تزيد من قابلية الإصابة بـ PI-IBS. تسببت هذه الجينات في زيادة الضراوة، وتعزيز الالتصاق والغزو وإفراز الإنترلوكين IL-8 وعامل نخر الورم ألفا (TNFα) في الخلايا القولونية، وزيادة قابلية الإصابة بـ PI-IBS بسبب سلالات أخرى تفتقر إلى هذه الجينات [19].

تشمل التغيرات في ميكروبات الأمعاء الدقيقة التي تظهر في متلازمة القولون العصبي الناتج عن PI انخفاض عدد بكتيريا متينات الجدار، وارتفاع عدد البكتيريا العصوية والمطثيات، وانخفاض نسبة البكتيريا متينة الجدار/البكتيريا العصوية.

تشمل التغيرات المرضية التي تظهر في متلازمة القولون العصبي الناتج عن PI تغيرات ظهارية تتمثل في زيادة كثافة خلايا الكرومافين المعوية، مما يؤدي إلى زيادة إفراز السيروتونين، وزيادة الخلايا المناعية، وخلل التوازن البكتيري، وزيادة إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات، وتسلل الخلايا البدينة الظهارية، وتعطيل الحاجز الظهاري مما يؤدي إلى زيادة نفاذية الغشاء المخاطي، وزيادة إنتاج الأحماض الصفراوية، وفقدان الخلايا العصبية المعوية [20].

5.4.فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة (SIBO) Small intestinal bacterial overgrowth:

يتم تعريف فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة على أنه وجود أكثر من 105 من البكتيريا لكل مل من سائل الشفط الصيامي. ونظرًا لأن هذه الطريقة مرهقة وباضعة، فإن اختبارات التنفس المتاحة بسهولة باستخدام اللاكتولوز والغلوكوز والهيدروجين تُستخدم في الغالبية العظمى من الدراسات المتعلقة بمتلازمة القولون العصبي [21].

في الآونة الأخيرة، أصبح اختبار التنفس للكشف عن الميتان متاحًا، ويستخدم بشكل خاص في مرضى متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإسهال. أجريت دراسة في عام 2024، تم فيها تحديد تسلسل الحمض النووي الريبي البكتيري S16 لسائل الشفط المأخوذ من الاثني عشر لدى المرضى الذين يعانون من أعراض ويخضعون لتنظير المريء والمعدة والاثني عشر (EGD: Esophagogastroduodenoscopy)، أشارت الدراسة إلى أن فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة قد يتم تعريفه من خلال نمو الجراثيم عند زراعة سائل الاثني عشر على أغار ماكونكي.

حددت هذه الدراسة أن فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة يمكن تعريفه بوجود 103 أو أكثر من المستعمرات (CFU) لكل مل من السائل الصيامي للاثني عشر. عند هذا الحد، تحفزت المسارات الاستقلابية الميكروبية التي تؤدي لتخمير الكربوهيدرات وإنتاج الهيدروجين وكبريتيد الهيدروجين وزادت الأعراض عند هذا الحد [22].

حدد دليل الكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (ACG: American College of Gastroenterology) لعام 2020 فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة سريريًا بأنه "وجود أعداد زائدة من البكتيريا في الأمعاء الدقيقة تسبب أعراض في الجهاز الهضمي". تشمل الأعراض النموذجية لدى غالبية المرضى الشعور بالنفخة والغازات وانتفاخ البطن وتطبل البطن والإسهال. تم وصف عدد لا يحصى من الأعراض الأخرى بما في ذلك الغثيان والإمساك والتعب وضعف التركيز [23].

بالإضافة لذلك، تلاحظ المضاعفات الغذائية في حالات فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة، مثل انخفاض فيتامين ب 12 وارتفاع حمض الفوليك والإسهال الدهني وسوء امتصاص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون وفقدان الوزن.

5. الأسباب:

1.5. نمط الحياة والعوامل البيئية:

1.1.5. الإجهاد:

يعد كل من القلق والاكتئاب من السمات السريرية الشائعة لدى الأشخاص الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي وهما موجودان في ثلثي حالات اضطراب الجهاز الهضمي. وبغض النظر عما إذا كان المرض النفسي يسبق أو يتبع تطور مرض الجهاز الهضمي الوظيفي، فمن الواضح أن الحالة النفسية تساهم في زيادة شدة الأعراض.

على سبيل المثال، يعد الإجهاد المزمن في الحياة مؤشرًا قويًا لشدة الأعراض لدى الأشخاص الذين تم تشخيصهم بمتلازمة القولون العصبي ويمكن أن يؤدي غياب الإجهاد إلى تحسن الأعراض بمرور الوقت [24]. ولأن اختلال تنظيم محور الدماغ والأمعاء يمكن أن يؤثر على السمات المرضية الرئيسية لمتلازمة القولون العصبي، بما في ذلك فرط الحساسية الحشوية وحركة القولون والتغيرات في ميكروبات الأمعاء، فقد تكون الاضطرابات النفسية من الأسباب الرئيسية لتطور الأعراض لدى بعض الأفراد. وبالتالي، يمكن النظر إلى الأمراض النفسية والإجهاد المزمن كعوامل مساهمة مهمة وأهداف علاجية محتملة [25].

2.1.5. اضطراب الساعة البيولوجية:

يمكن أن يؤثر اضطراب الساعة البيولوجية على العديد من وظائف الجهاز الهضمي مثل الحركة المعوية، والحساسية الحشوية، والوظيفة المناعية، وسلامة الحاجز المعوي. في مجموعة من الأشخاص الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي، يمكن أن يساهم اضطراب الساعة البيولوجية بشكل كبير في تطور الأعراض. كما لوحظ أن اضطرابات النوم ترتبط بظهور أعراض الجهاز الهضمي [26].

بالإضافة لذلك، يرتبط اضطراب الساعة البيولوجية بسبب العمل بزيادة شدة متلازمة القولون العصبي بغض النظر عن جودة النوم. وجد أن 6-هيدروكسي ميلاتونين، وهو مؤشر سريري يدل على اضطراب الساعة البيولوجية، قد تغير لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وتم اقتراح استخدامه كمؤشر حيوي مفيد عند العلاج بالميلاتونين [27]. وقد ثبت أن العلاج بالميلاتونين يؤدي إلى تحسن سريري عند إعطائه للأشخاص الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي واضطرابات النوم، بغض النظر عن تأثيره على الحالة المزاجية والنوم. تشير التجارب السريرية أن إعطاء الميلاتونين في الأشخاص المصابين بمتلازمة القولون العصبي قد حسن وقت العبور القولوني، وقلل من آلام البطن، وحسن أعراض القولون العصبي وقلل شدتها [28].

3.1.5. الخمول البدني:

من المعروف أن الخمول البدني أو النشاط البدني القليل يساهم في حدوث مجموعة واسعة من الأمراض المزمنة ولكن مساهمته في أمراض الجهاز الهضمي لا تحظى بالاهتمام الكافي. يشير عدد من الدراسات إلى أن قلة النشاط البدني قد يلعب دورًا مهمًا في تطور أعراض القولون العصبي. وجدت الدراسات السريرية أن زيادة النشاط البدني يمكن أن يحسن إفراغ المعدة وعبور الغازات المعوية ويقلل من انتفاخ البطن [29].

بالإضافة لذلك، وجد أن القيام بالتمارين الرياضية وزيادة النشاط البدني لدى مرضى القولون العصبي، يقلل بشكل كبير من أعراض الجهاز الهضمي في غضون 12 أسبوعًا وتقلل من الأعراض النفسية على المدى الطويل. وبالمثل، قلل كل من اليوجا والمشي من الأعراض الهضمية والنفسية لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة القولون العصبي [30].

2.5. العوامل الغذائية:

1.2.5. زيادة تناول الكربوهيدرات:

في الآونة الأخيرة، تركز علاجات متلازمة القولون العصبي من خلال النظام الغذائي على تقييد تناول السكريات القابلة للتخمر، بالإضافة لتقييد تناول ثنائيات وأحاديات السكاريد، والبوليولات في النظام الغذائي وهو ما يعرف بالنظام الغذائي منخفض ال (FODMAP: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides,، والذي يعمل عن طريق تقليل إنتاج الغازات في الأمعاء الدقيقة والقولون [31].

وبالمقارنة مع النظام الغذائي الغربي القياسي، يؤدي النظام الغذائي منخفض ال FODMAP إلى تحسن كبير في شدة الأعراض، مما يشير إلى أن هناك مجموعة من المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي قد يستفيدون من تناول كميات أقل من الكربوهيدرات القابلة للتخمر [32].

2.2.5. فرط الحساسية للطعام:

قد تلعب فرط الحساسية للطعام التي يسببها الجهاز المناعي دورًا في تطور أعراض متلازمة القولون العصبي من خلال آليات عديدة تختلف عن فرط الحساسية الناجم عن الغلوبولين المناعي (IgE). تشير الدراسات إلى أن فرط الحساسية للطعام يلعب دورًا في تطور متلازمة القولون العصبي في مجموعة من الأشخاص.

أفاد حوالي 50% من مرضى القولون العصبي أن أطعمة معينة تسبب أو تزيد من أعراض القولون العصبي. ومع ذلك، فإن حساسية الطعام المرتبطة بالغلوبولين المناعي Ig E غير شائعة في حالة متلازمة القولون العصبي. وبالتالي، من المحتمل أن تحدث الأعراض الناجمة عن الطعام نتيجة لعدم تحمل الطعام نفسه أو بسبب الحساسية تجاهه [33].

يمكن للمنتجات الغذائية أن تسبب خلل في التوازن المعوي، مما يؤدي إلى ظهور أعراض متلازمة القولون العصبي. قد يؤدي تفاعل ميكروبات الأمعاء مع المنتجات الغذائية إلى تغيير انتقال الإشارات العصبية الواردة والصادرة، وإفراز البروتينات (على سبيل المثال، HT-5، والهيستامين، والتربتامين، والبروتياز)، وإطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهاب [34].

3.2.5. حساسية الغلوتين:

تتميز حساسية الغلوتين بظهور أعراض في الأمعاء وخارج الأمعاء عند تناول الأطعمة المحتوية على الغلوتين، وهذه الأعراض تشبه بشكل كبير أعراض متلازمة القولون العصبي. من غير الواضح ما إذا كان الغلوتين هو الذي يساهم في ظهور الأعراض المعوية أو ما إذا كانت الأعراض ناتجة عن مكونات أخرى للقمح [35]. وجدت تجربة خاضعة للرقابة درست نظام غذائي يحتوي على الغلوتين بالمقارنة مع نظام غذائي خالي من الغلوتين لدى مرضى القولون العصبي أن التعرض للغلوتين يزيد من تواتر حركة الأمعاء ونفاذية الأمعاء الدقيقة.

بالإضافة لذلك، وجدت دراسة أن تناول نظام غذائي خالي من الغلوتين من قبل مرضى القولون العصبي الذين يعانون من الإسهال السائد دون وجود اضطرابات هضمية أخرى أن 71٪ استجابوا جيدًا لهذا النظام الغذائي [36]. وجد أن إعادة تناول الغلوتين بعد اتباع نظام غذائي خالي من الغلوتين أدى إلى تفاقم الأعراض بشكل كبير في غضون أسبوع واحد. كما وجد أن الغلوتين يمكن أن يسبب أعراضًا وظيفية في الجهاز الهضمي مماثلة لأعراض متلازمة القولون العصبي وهذا يؤدي إلى تأخر تشخيص وعلاج متلازمة القولون العصبي [37].

4.2.5. نقص فيتامين د:

يعاني البالغون والأطفال المصابون بمتلازمة القولون العصبي من نقص فيتامين د مقارنة بالأشخاص الذين لا يعانون من متلازمة القولون العصبي. يمكن أن يلعب نقص فيتامين د دورًا في تطور متلازمة القولون العصبي بسبب تأثيره على جوانب مختلفة من وظيفة الجهاز الهضمي بما في ذلك التهاب الغشاء المخاطي وسلامة الخلايا الظهارية وتكوين ميكروبيوم الأمعاء [38].

قدم تقرير حالة دليلاً أوليًا على أن علاج نقص فيتامين د يمكن أن يحسن أعراض الجهاز الهضمي في متلازمة القولون العصبي. بعد ذلك، وجدت دراسات أخرى تحسنًا كبيراً في أعراض القولون العصبي لدى الأشخاص الذين يتناولون فيتامين د مقارنة بالدواء الوهمي [39]. من المهم التأكد من نسب فيتامين د وعلاج نقص فيتامين د بشكل روتيني لدى الأشخاص الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي.

6. التشخيص:

1.6. التظاهرات السريرية:

يعد قضاء الوقت في أخذ تاريخ المريض بدقة هو المفتاح الرئيسي لتشخيص متلازمة القولون العصبي (IBS). يجب مناقشة الأعراض الجسدية والنفسية نظرًا للتفاعل المعقد بينهما في اضطراب تفاعلات الأمعاء والدماغ (DGBIs). حاليًا، قد يكون تفسير عام 2021 لمعايير روما الرابعة هو الأكثر إفادة في الممارسة السريرية؛ يتم تشخيص متلازمة القولون العصبي إذا استمرت الأعراض التي نص عليها إجماع روما الرابع لمدة 8 أسابيع على الأقل (لذلك فهي مزمنة) وعندما تتداخل مع الأنشطة اليومية، أو تسبب القلق، أو تتداخل مع جودة الحياة [40].

تتضمن الأعراض ما يلي:

- ❖ تغير عادات التبرز (الإجهاد و/أو الإلحاح)
- ❖ سيال مخاطي غير دموي
- ❖ انتفاخ البطن (هذا العرض شائع في متلازمة القولون العصبي ولكنه غير مطلوب للتشخيص)

يساعد استخدام مقياس بريستول في تحديد شكل البراز لدى المرضى [41] يتضمن المقياس سبعة أنواع من البراز تتراوح من البراز الصلب والمتكتل إلى البراز السائل المائي. من المفيد أيضًا توضيح المحفزات المعروفة للمريض، بما في ذلك الأنشطة الحياتية و/أو الأطعمة. يجب مناقشة الأعراض غير المتوافقة مع المرض، حيث قد تشير إلى وجود مرض عضوي كامن والحاجة إلى إجراء تشخيص سريع. تشمل الأعراض غير المتوافقة ما يلي:

- ❖ بداية المرض بعد سن 45 عامًا
- ❖ الأعراض الحادة (تعتبر متلازمة القولون العصبي مرض مزمن).
- ❖ الأعراض الليلية
- ❖ فقدان الشهية أو فقدان الوزن غير المبرر أو الحمى
- ❖ نزيف المستقيم
- ❖ الإسهال غير مؤلم أو دهني

يتم تشخيص متلازمة القولون العصبي بعد العدوى بناءً على معايير روما الرابعة والتي أشارت لوجود الأعراض التالية [42]:

- ❖ التهاب المعدة والأمعاء، والذي يتم تشخيصه من خلال زرع عينة براز من مريض يعاني من أعراض
- ❖ وجود اثنين من الأعراض التالية: الحمى أو الإقياء أو الإسهال
- ❖ الظهور الحاد لأعراض متلازمة القولون العصبي دون ظهور أعراض سابقة
- ❖ تطور الأعراض إما فور الشفاء من التهاب المعدة والأمعاء أو في غضون 30 يومًا من شفاء الأعراض الحادة



الشكل (5): أعراض متلازمة القولون العصبي.

2.6. اعتبارات التشخيص:

تتضمن متلازمة القولون العصبي عددًا لا يحصى من الأعراض المعوية التي قد تؤدي إلى استيفاء المريض لمعايير تشخيص متلازمة القولون العصبي. يجب على الطبيب أن يأخذ في الاعتبار التاريخ المرضي والقيام بالفحص البدني، ووجود أو غياب الأعراض أو الأعراض غير النمطية، وأي بيانات متاحة للمساعدة في صياغة التشخيص التفريقي. يشمل التشخيص التفريقي على سبيل المثال لا الحصر، ما يلي:

- مرض التهاب الأمعاء (IBD: Inflammatory Bowel Disease)
- مرض الاضطرابات الهضمية
- العدوى المعوية، حساسية الطعام أو عدم تحمله
- نقص ثنائي السكاريد المعوي (الفركتيز، اللاكتاز، السكراز، الأيزومالتاز)
- أورام الغدد الصماء العصبية، الآثار الجانبية للأدوية
- فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة (SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth)
- التهاب المرارة الحاد أو التهاب البنكرياس المزمن

3.6. معايير تشخيص متلازمة القولون العصبي:

تم إنشاء لجنة إجماع وتم تحديث معايير روما التشخيصية باستمرار لتوفير تشخيص موحد للبحث والممارسة السريرية. تم إصدار معايير روما النسخة الرابعة لتشخيص متلازمة القولون العصبي في عام 2016؛ وهي تتطلب أن يكون لدى المرضى آلام بطنية متكررة في المتوسط لمدة يوم واحد على الأقل في الأسبوع خلال الأشهر الثلاثة السابقة والتي ترتبط باثنين أو أكثر من الأمور التالية [43]:

- ❖ صعوبة التغوط
- ❖ التغير في وتيرة التغوط
- ❖ تغير في شكل البراز أو مظهره

في عام 2021، اقترحت معايير روما أنه يمكن تشخيص متلازمة القولون العصبي إذا استمرت الأعراض لمدة 8 أسابيع على الأقل (وبالتالي فهي مزمنة) أو إذا تداخلت مع الأنشطة اليومية أو تسببت بالقلق أو خفضت من جودة الحياة. كما ذكرنا سابقًا، تتضمن الأعراض الداعمة ما يلي:

- ❖ تغير طبيعة التبرز (الإجهاد و/أو الإلحاح)
- ❖ وجود نزف مخاطي غير دموي
- ❖ انتفاخ البطن (شائع في القولون العصبي ولكن ليس مطلوبًا للتشخيص)

قد يُرى أربعة أنماط معوية مع القولون العصبي، وتظل ضمن تصنيف روما الرابع، على النحو التالي [43]:

القولون العصبي–D (الإسهال السائد)

القولون العصبي–C (الإمساك السائد)

القولون العصبي–M (الإسهال والإمساك المختلط)

القولون العصبي–U (غير مصنف)

الجدول (2): المعايير التشخيصية المستخدمة لتشخيص متلازمة القولون العصبي

معيار التشخيص	الأعراض والعلامات والفحوص المخبرية المضمنة في المعايير
Manning (1978)	يتم تعريف متلازمة القولون العصبي بناءً على الأعراض الموضحة أدناه دون وصف مدة الأعراض. لم يتم ذكر عدد الأعراض التي يجب أن تكون موجودة لتشخيص متلازمة القولون العصبي ، ولكن وجدود ثلاث أعراض إيجابية هي الأكثر استخدامًا:
	آلام البطن التي تقل عند التغوط
	زيادة عدد مرات التبرز
	براز أكثر ليونة
	خروج المخاط عبر المستقيم
	الشعور بعدم التفريغ الكامل بعد التبرز
	ألم في البطن، أو انتفاخ البطن، أو عدم انتظام حركة الأمعاء
	آلام البطن
	تناوب الإمساك والإسهال بالتناوب
	العلامات التي تستبعد متلازمة القولون العصبي (كل منها يحددها الطبيب):
	النتائج الجسدية غير الطبيعية و/أو التاريخ المرضي المميز لأي تشخيص آخر غير متلازمة القولون العصبي
	معدل ترسيب كريات الدم الحمراء > 20 مم/2 ساعة
	زيادة عدد الكريات البيضاء > 10000/مل مكعب
	فقر الدم (الهيموجلوبين < 12 للنساء أو < 14 للرجال)
	إذا كان المريض يعاني من نزيف في المستقيم
Rome I (1990)	ألم أو انزعاج في البطن يخف مع التغوط، أو يرتبط بتغير في عدد مرات التبرز أو قوام البراز،
	بالإضافة إلى وجود اثنين أو أكثر من الأعراض التالية لمدة 3 أيام
	تغير وتيرة التبرز
	تغير شكل البراز
	تغير مرور البراز
	خروج المخاط
	الشعور بالانتفاخ

معيار التشخيص	الأعراض والعلامات والفحوص المخبرية المضمنة في المعايير
Rome II (1999)	انزعاج أو ألم في البطن يرتبط مع اثنين الأعراض التالية لمدة 12 أسبوعًا (لا يلزم أن تكون متتاليتين):
	يختفي مع التغوط
	يرتبط ظهوره بتغير في وتيرة التبرز
	يرتبط ظهوره بتغير في شكل البراز
Rome III (2006)	آلام أو انزعاج متكرر في البطن لمدة ثلاثة أيام في الشهر خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة، ويرتبط باثنين أو أكثر من الأعراض التالية:
	تحسن الأعراض بعد التغوط
	ظهور الأعرض مرتبط بتغيير في وتيرة التبرز
	ظهور الأعرض مرتبط بتغيير في شكل البراز

4.6. التاريخ المرضي:

عادة ما يساعد التاريخ المرضي في تحديد الاختبارات اللازمة لتشخيص متلازمة القولون العصبي (IBS). يساعد تحديد النوع الفرعي لمتلازمة القولون العصبي لدى المريض، وخاصة ما إذا كان الإسهال أو الإمساك هو السائد، في تحديد الخطوات التالية. في متلازمة القولون العصبي (D)، يوصى بإجراء اختبار مصلي لتحديد وجود الداء البطني (celiac disease) حيث يتم قياس مستويات الغلوبولين المناعي النسيجي (IgA) في المصل يعد الداء البطني من الاضطرابات الهضمية الشائعة، حوالي 1.4٪ من الأشخاص في أمريكا الشمالية مصابون بهذا المرض.

بالإضافة إلى ذلك، غالبًا ما يستوفي المرضى المصابون بالداء البطني معايير متلازمة القولون العصبي (D). وبالتالي، يجب فحص المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي (D)، أو متلازمة القولون العصبي المختلطة/المتناوبة [44]. الأفراد المصابون بالداء المعوي الالتهابي (IBD) لديهم معدل أعلى من الإصابة بمتلازمة القولون العصبي مقارنة بالأشخاص الأصحاء. قد لا تكون الأعراض موجودة لدى المرضى الذين يستوفون معايير تشخيص متلازمة القولون العصبي الذين تم اكتشاف إصابتهم بالداء المعوي الالتهابي.

لذلك، في مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يعانون من الإسهال، يجب قياس مستويات الكالبروتكتين أو اللاكتوفيرين في البراز وهي علامات تدل على الالتهاب المعوي، وإذا كانت مرتفعة، فهي تدعم احتمال الإصابة بالتهاب الأمعاء. عندما يكون هناك انخفاض في مستويات البروتين التفاعلي سي CRP: C-Reactive Protein (≤0.5) أو مستوى الكالبروتكتين 40 ميكروغرام / غرام أو أقل يتم استبعاد الداء المعوي الالتهابي بشكل كامل [98]. قد يكون تنظير القولون مفيدًا أيضًا في المرضى المعرضين للإصابة بالتهاب القولون المجهري. تشير إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (ACG) لعام 2021 إلى أن عوامل الخطر تشمل العمر 60 عامًا أو أكبر، والجنس الأنثوي، و"الإسهال الأكثر شدة".

بينما لا يُنصح بإجراء اختبار روتيني للبراز بحثًا عن مسببات الأمراض في متلازمة القولون العصبي، فإن بعض عوامل الخطر تدعم إجراء اختبارات محددة. إذا كانت هناك عوامل خطر للإصابة بالجيارديا يوصى باختبار البراز. تشمل المواقف الشائعة للتعرض العالي للجيارديا السفر إلى البلدان النامية، وسوء جودة المياه، والتخييم [44].

لا يُنصح بإجراء تنظير القولون الروتيني للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 45 عامًا عند عدم ظهور أعراض أو علامات إنذار (على سبيل المثال، التغوط الدموي، البراز الأسود، فقدان الوزن غير المقصود، التاريخ العائلي للإصابة بمتلازمة القولون العصبي، سرطان القولون، أو أمراض الجهاز الهضمي الأخرى). لا يُنصح بإجراء اختبار روتيني لحساسية الطعام ما لم تحدث أعراض متسقة ومتكررة .تشمل الأعراض المتسقة الغثيان والإقياء والإسهال وآلام البطن. لا تزداد احتمالية الإصابة بحساسية الطعام لدى مرضى القولون العصبي مقارنة بالسكان بشكل عام. يعد عدم تحمل الطعام شائعًا في القولون العصبي. تشير التقديرات إلى أن 84٪ من مرضى القولون العصبي يبلغون عن أعراض مرتبطة بالطعام مقارنة بـ 20٪ من عامة السكان [45].

ترتبط شدة أعراض القولون العصبي بعدد من الأطعمة المبلغ عنها ذاتيًا والتي تسبب القولون العصبي، وتم الإبلاغ عن عدم تحمل الكربوهيدرات في 70٪ من هؤلاء المرضى. تحاكي الأعراض النموذجية لسوء امتصاص الكربوهيدرات (اللاكتوز والفركتوز والسكروز والإيزومالتوز) الأعراض الشائعة في القولون العصبي، مثل الإسهال وانتفاخ البطن والغثيان والإمساك وآلام البطن. اقترحت المبادئ التوجيهية الأوروبية المنشورة في عام 2022 أن اختبار تنفس الكربوهيدرات (carbohydrate breath testing) مفيد في تشخيص المرضى الذين يعانون من أعراض نموذجية [46].

يشير رأي الخبراء الأمريكي أيضًا إلى أن اختبار التنفس المبكر للكربوهيدرات قد يكون فعالاً من حيث الوقت والتكلفة في المرضى الذين يعانون من أعراض نموذجية. قد يكون مفيدًا أيضًا في مرضى القولون العصبي الذين لا يستجيبون لنظام غذائي منخفض الفودماب (السكريات القليلة القابلة للتخمير والسكريات الثنائية والسكريات الأحادية والبوليولات) [47].

قد يتم إجراء اختبار تنفس الميتان والهيدروجين (H2) للمساعدة على التشخيص. إذا كانت نسبة الهيدروجين مرتفعة فهذا يشير إلى سوء هضم السكر الذي تم اختباره. يجب مراعاة العوامل التي قد تغير النتائج (على سبيل المثال، الاستخدام الأخير للمضادات الحيوية، استخدام الملينات) قبل الاختبار [48].

يعتبر فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة (SIBO) أكثر انتشارًا لدى مرضى القولون العصبي بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء [49]. وجد تحليل تلوي ومراجعة منهجية أجريت عام 2020 أن احتمالية الإصابة بال SIBO أكثر ب 4.9 لدى مرضى القولون العصبي مقارنةً بالمجموعة الشاهدة. يتم تشخيص فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة عن طريق اختبار تنفس الهيدروجين واختبار تنفس الميثان.

يتم تشخيص المزيد من مرضى القولون العصبي بـ SIBO باستخدام اختبارات التنفس بدلاً من أخذ عينات من الأمعاء الدقيقة. نظرًا لأن اختبار التنفس الإيجابي للغلوكوز أو اللاكتولوز–H2 أو الميتان يرتبط غالبًا بالاستجابة للعلاج، فإن اختبار التنفس له قيمة تشخيصية وتنبؤية مهمة في متلازمة القولون العصبي. قد يكون لدى المرضى المصابين بفرط نمو البكتيريا المعوية الدقيقة الشديد، وعادةً الأشخاص الذين يعانون من حالات مرضية مصاحبة تسبب خلل الحركة أو التغيرات التشريحية، نتائج مخبرية تتفق مع سوء الامتصاص بما في ذلك انخفاض مستويات فيتامين ب 12 وفيتامين د، فضلاً عن نقص الحديد. بينما تزداد مستويات حمض الفوليك بسبب البكتيريا [50].

5.6. دور الكالبروتكتين في تشخيص متلازمة القولون العصبي:

الكالبروتكتين هو بروتين مرتبط بالكالسيوم يبلغ وزنه الجزيئي 36 كيلو دالتون، وله دور تنظيمي في العمليات الالتهابية. يعد الكالبروتكتين مركب مستقر ومقاوم للتحلل البكتيري في البراز [51].

عند حدوث تلف التهابي في الغشاء المخاطي المعوي، تزيد مستويات بروتين كالبروتكتين ويتم إطلاقه في تجويف الأمعاء. لذلك، قد يكون الكالبروتكتين علامة حيوية غير جراحية تشير لوجود الالتهاب المعوي. بالإضافة لذلك، قد يكون الكالبروتكتين البرازي علامة مفيدة لتشخيص ومتابعة مرض التهاب الأمعاء (IBD).

أظهرت الدراسات السابقة أن تركيز كالبروتكتين البرازي في المرضى المصابين بمرض التهاب الأمعاء، بما في ذلك التهاب القولون التقرحي (UC: Ulcerative Colitis) ومرض كرون (CD)، أعلى بكثير من تركيزه في المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي(IBS). وقد ارتبطت مستويات الكالبروتكتين البرازي بنشاط المرض في الخزعات القولونية من المرضى المصابين بالتهاب القولون التقرحي ومرض كرون. لذلك، يعتبر الكالبروتكتين مؤشرًا للالتهاب المعوي [52].

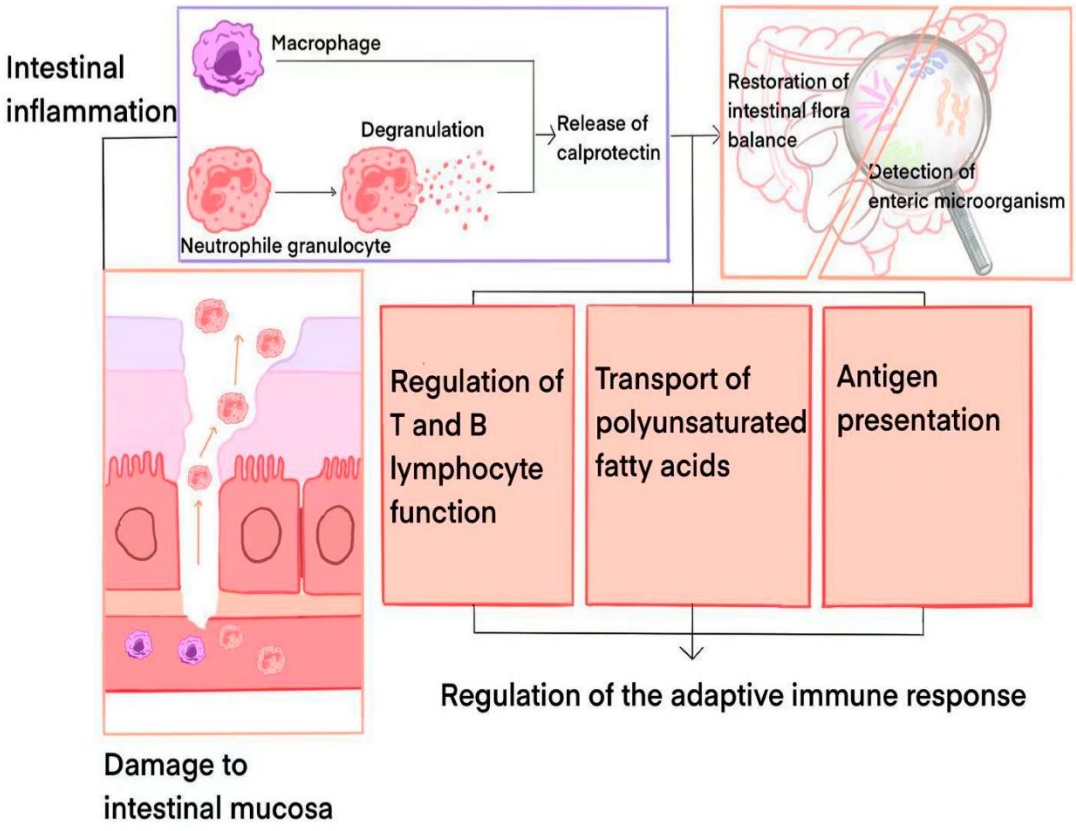
وقد تم الإبلاغ عن أن تراجع مستويات الكالبروتكتين البرازي يعد مؤشرًا تنبؤيًا لشفاء الغشاء المخاطي لدى مرضى التهاب الأمعاء؛ لذلك، يعد الكالبروتكتين البرازي مقياسًا مهمًا عند علاج التهاب الأمعاء. وعلى الرغم من أن التنظير الداخلي هو المعيار الذهبي لتشخيص الالتهاب المعوي، إلا أن هذا الإجراء جراحي وغير مناسب للاستخدام المتكرر. يوجد ارتباط بين تركيز الكالبروتكتين البرازي وعدد العدلات ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بنشاط المرض [53].

وجد أن مستويات البروتين التفاعلي سي والكالبروتكتين في البراز ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء أعلى بشكل ملحوظ لدى المرضى المصابين بداء كرون والتهاب القولون التقرحي مقارنة بمستويات الأشخاص الأصحاء. بالإضافة لذلك، وجد أن الكالبروتكتين في البراز قد يكون علامة محتملة للالتهاب المعوي من أجل التفريق بين مرض التهاب الأمعاء والقولون العصبي لدى المرضى.

لوحظ وجود فرق كبير في مستويات البروتين التفاعلي سي والكالبروتكتين في البراز بين مرضى القولون العصبي والأشخاص المصابين بالتهاب الأمعاء؛ ومع ذلك، لم يتم تحديد أي فرق كبير في معدل ترسيب كرات الدم الحمراء بين هؤلاء المرضى. يمكن استخدام مستويات الكالبروتكتين في البراز للتمييز بين مرض التهاب الأمعاء والقولون العصبي وفقًا لحساسيته العالية ونوعيته وقيمته التنبؤية الإيجابية وقيمته التنبؤية السلبية المرتفعة مما يسمح باستبعاد مرض التهاب الأمعاء لدى المرضى غير المشخصين الذين يعانون من آلام في البطن أو إسهال[54] .

الجدول (3): مقارنة بين المعايير المستخدمة لتشخيص متلازمة القولون العصبي

	IBD (n=58)		IBS (n=26)		
Parameter	**Mean ± SD**	**Range**	**Mean ± SD**	**Range**	**P-value**
CRP (mg/dl)	0.851±1.200	0.014–4.900	0.16±0.23	0.010–1.040	<0.0001
ESR (mm/h)	18.14±21.16	2–104	9.11±4.02	5–22	0.220
Faecal calprotectin (µg/g)	694.8±685.0	30–1810	85.8±136.1	30–622	<0.0001



الشكل (6): دور الكالبروتكتين في الفيزيولوجيا المرضية لمرض التهاب الأمعاء

7. التدبير والعلاج:

1.7. العلاجات غير الدوائية لجميع أنواع القولون العصبي الفرعية:

طورت الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (AGA: American Gastroenterological Association)، والكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (ACG: American College of Gastroenterology)، والجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي (BSG: British Society of Gastroenterology) إرشادات عامة للعلاج يمكن استخدامها في جميع أنواع متلازمة القولون العصبي، كما قدمت الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي العصبي والحركة (ESNM: European Society of Neurogastroenterology and Motility) توصيات محددة لعلاج كل نوع فرعي [55].

تتكون التدخلات العلاجية الأولية الموصوفة ضمن هذه الإرشادات في المقام الأول من تثقيف المريض الشامل بالتزامن مع تغييرات نمط الحياة (على سبيل المثال، ممارسة الرياضة، والحد من التوتر، وتعديل النظام الغذائي). بالإضافة إلى إنشاء علاقة قوية بين الطبيب والمريض وهو أمر بالغ الأهمية لتقليل المخاوف.

يجب على الأطباء طمأنة مرضاهم بأنهم ليسوا وحدهم من يخضع لعلاج متلازمة القولون العصبي والاعتراف بالقلق الذي قد يسببه هذا المرض المزمن. يجب تشجيع المرضى على مناقشة مخاوفهم واهتماماتهم بصراحة، حيث أن القيام بذلك يوفر بيئة داعمة ويمكن أن يساعد في تخفيف القلق [56]. بالإضافة لذلك، ينبغي توجيه المرضى للحفاظ على نظرة واقعية لحالتهم.

1.1.7. ممارسة الرياضة:

وجد أن ممارسة الرياضة يساعد في تقليل شدة أعراض متلازمة القولون العصبي. في إحدى التجارب السريرية (RCTs:)، تم تقسيم المشاركين إلى مجموعات، مجموعة النشاط البدني، حيث تم توجيههم لزيادة مستويات التمارين الرياضية، والمجموعة الشاهدة، حيث حافظ المشاركون على نمط حياتهم المعتاد [57].

من بين المشاركين في مجموعة النشاط البدني، شهد 43٪ تحسنًا سريريًا بعد إكمال 20 إلى 60 دقيقة من التمارين الرياضية لمدة ثلاثة أيام على الأقل في الأسبوع على مدى فترة 12 أسبوعًا.

في المقابل، أبلغ 8٪ فقط من المشاركين في مجموعة التمارين عن تفاقم الأعراض، بالمقارنة مع 26٪ أظهروا تحسنًا و23٪ أبلغوا عن تفاقم الأعراض في المجموعة الشاهدة.

وجدت مراجعة منهجية لـ 14 تجربة سريرية شملت ما مجموعه 683 مريضًا بمتلازمة القولون العصبي أن النشاط البدني، مثل اليوجا والتاي شي والتمارين الهوائية، تحسن بشكل كبير من أعراض الجهاز الهضمي. كما توصلت مراجعة منهجية أخرى إلى استنتاجات مماثلة وأفادت أن النشاط البدني يحسن أعراض متلازمة القولون العصبي [58].

تشير هذه النتائج إلى إمكانية ممارسة التمارين الرياضية كخيار علاجي لمتلازمة القولون العصبي ومع ذلك، فإن أحد المعوقات المحتملة لاستخدام التمارين الرياضية كطريقة علاج لمتلازمة القولون العصبي هو انخفاض الالتزام. وجدت دراسة BE-FIT-IBD الرصدية المقطعية أنه من بين 219 مريضًا مصابًا بمرض التهاب الأمعاء (IBD)، كان 42.9٪ غير نشطين جسديًا، وشارك 4.1٪ فقط في تمارين تزيد النشاط البدني المعزز للصحة [59].

تضمنت الحواجز الشائعة أمام القيام بالنشاط البدني لدى هؤلاء المرضى الخوف من تفاقم المرض والمخاوف من أن التمرين قد يؤدي إلى تفاقم حالتهم بعد التشخيص. وبالتالي هناك حاجة إلى أن يشجع مقدمو الرعاية الصحية القيام بالتمارين الرياضية كجزء من علاج متلازمة القولون العصبي.

2.1.7. العلاج النفسي الذي يستهدف الدماغ والأمعاء Brain–Gut Psychotherapy:

يلعب تقليل التوتر دورًا مهمًا في تقليل أعراض متلازمة القولون العصبي، مع ظهور العلاجات النفسية للدماغ والأمعاء (BGPs: Brain–Gut Psychotherapy) مثل العلاج السلوكي المعرفي لأمراض الجهاز الهضمي (CBT-GI: Cognitive Behavioral Therapy for Gastrointestinal Disorders) والعلاج بالتنويم المغناطيسي الموجه للأمعاء (GDH: Gut-Directed Hypnotherapy) كنهج للعلاج [60].

صُممت العلاجات النفسية للدماغ والأمعاء لاستهداف الفيزيولوجيا المرضية المرتبطة بخلل تنظيم محور الأمعاء والدماغ، وهي تخدم غرضًا مزدوجًا لمرضى القولون العصبي: أولاً، تساعد في تخفيف أعراض القولون العصبي المرتبطة ارتباطًا وثيقًا بالتوتر؛ ثانيًا، تعالج القلق، وهو مرض مشترك شائع [61].

نظرًا لأن التوتر مرتبط بالعديد من الأعراض التي يعاني منها مرضى متلازمة القولون العصبي، فإن العلاج النفسي للدماغ والأمعاء هو استراتيجية محتملة لتقليل الأعراض. وجد أحد التحليلات التلوية أن فائدة التدخلات النفسية أدت إلى تقليل الحاجة للعلاج وقللت من شدة بعض الأعراض [62].

وجد تحليل تلوي آخر لـ 42 تجربة معشاة قارنت العلاجات السلوكية أن هذه العلاجات حسنت آلام البطن في القولون العصبي مقارنة بالمجموعات الشاهدة؛ ومع ذلك، لم يكن أي تدخل علاجي متفوقًا بشكل كبير على غيره [63]. نظرًا لأن المرضى الذين يسعون للحصول على الرعاية هم غالبًا الأكثر قلقًا بشأن أعراضهم، فإن BGP تقدم بديلاً منخفض المخاطر وطويل الأمد للعلاجات الدوائية، مما يجعلها خيارًا فعالًا للعديد من مرضى القولون العصبي.

CBT-GI هو الشكل الأكثر دراسة على نطاق واسع ويركز على تغيير السلوكيات والأفكار التي تزيد من تفاقم أعراض القولون العصبي [64]. تشمل التقنيات الرئيسية تمارين الاسترخاء وإعادة صياغة الإدراك لتقليل الأفكار المزعجة والتجارب السلوكية لتقليل الخوف. يمكن أن يعزز العلاج السلوكي المعرفي الناجح للجهاز الهضمي قبول التشخيص ويقلل من إدراك الألم ويحسن من الحالة النفسية.

يوجد أكثر من 30 تجربة معشاة تدعم استخدام العلاج السلوكي المعرفي للجهاز الهضمي لعلاج متلازمة القولون العصبي ضمن أشكال مختلفة، بما في ذلك الخيارات الفردية والجماعية والقائمة على الويب والخيارات الذاتية. على سبيل المثال، وجدت إحدى الدراسات أن مرضى القولون العصبي الذين يتلقون العلاج السلوكي المعرفي في المنزل أو في العيادة أظهروا تحسنًا كبيرًا ومستدامًا في أعراض الجهاز الهضمي مقارنة بالأشخاص الذين تم تثقيفهم حول المتلازمة [65].

استمرت هذه الفوائد بشكل ملحوظ بعد 12 شهرًا أثناء إعادة التقييم في دراسة متابعة. أظهرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي للعلاج السلوكي المعرفي القائم على الإنترنت تأثيرات متوسطة إلى كبيرة على شدة الأعراض ونوعية الحياة. يجمع GDH بين تقنيات التنويم المغناطيسي التقليدية والاقتراحات المستهدفة لتعديل فرط الحساسية الحشوية وتحسين وظيفة الأمعاء وتخفيف أعراض القولون العصبي [66].

في حين أظهرت بعض الدراسات التي تستخدم أدوات معتمدة مثل نظام تقييم شدة القولون العصبي (IBS-SSS) انخفاضًا كبيرًا في شدة الأعراض، إلا أن دراسات أخرى لم تجد أي فرق مقارنة بالمجموعات الشاهدة [67]. كما تباينت تحسنات جودة الحياة التي أبلغ عنها المرضى على نطاق واسع عبر الدراسات، مع وجود تناقضات في النتائج تُعزى إلى الاختلاف في الجداول الزمنية المتبعة واختلاف طرق العلاج. وفي النهاية يعتبر العلاج السلوكي المعرفي للجهاز الهضمي وGDH خياران غير دوائيان متميزان وفعالان في علاج متلازمة القولون العصبي، ويمكن الاختيار بينهما حسب تفضيلات المريض وحالته.

2.7. العلاجات الدوائية لجميع أنواع القولون العصبي الفرعية:

1.2.7. مضادات التشنج

تعتبر مضادات التشنج أحد العلاجات الدوائية التي اقترحتها الجمعية الأمريكية للطب الباطني وجمعية القولون العصبي البريطانية من أجل علاج متلازمة القولون العصبي. توصي الجمعية الأوروبية للطب الباطني باستخدام مضادات التشنج في حالة متلازمة القولون العصبي مع الإسهال ولكنها لم توصي بها في القولون العصبي المترافق مع الإمساك.

يُعتقد أن هذه الأدوية تخفف من آلام البطن والتشنجات عن طريق تقليل تقلصات العضلات الملساء في الجهاز الهضمي [68]. تشمل مضادات التشنج الدوائية المتوفرة في الولايات المتحدة الديسيكلومين والهيوسيامين والهيوسين.

أظهرت مراجعة كوكرين تحسنًا كبيرًا في أعراض القولون العصبي باستخدام مضادات التشنج، ولكن تم اعتبارها دليلاً منخفض الجودة بسبب ارتفاع خطر التحيز. وعلى العكس من ذلك، لا توصي الجمعية الأمريكية للطب الباطني باستخدام مضادات التشنج، مشيرة إلى أن العديد من الدراسات التي أوصت باستخدامها قليلة الجودة وغير محدثة [69].

2.2.7. زيت النعناع:

يملك زيت النعناع، وهو علاج مثلي (homeopathic remedy)، فعالية كبيرة في تخفيف الأعراض. ويُعتقد أن فعاليته تنبع من خصائصه المضادة للتشنج والالتهابات [70]. ويوصي كل من ACG وAGA باستخدام زيت النعناع كبديل لمضادات التشنج الدوائية.

توصي BSG بزيت النعناع كعلاج مساعد لجميع أنواع القولون العصبي الفرعية وتوصي ESNM به لعلاج متلازمة القولون العصبي المصحوبة بإسهال. وأظهرت العديد من التجارب المعشاة تحسنًا كبيرًا في أعراض القولون العصبي عند تناول زيت النعنع مقارنةً بالعلاج الوهمي، مع الأخذ بعين الاعتبار أن آثاره الجانبية ضئيلة ومقبولة وهي مماثلة للآثار التي يسببها العلاج الوهمي [71].

أظهرت دراسة معشاة أخرى تحسنًا سريريًا مهمًا للأعراض باستخدام مقياس IBS-SSS. ووجد تحليل تلوي حديث أن زيت النعناع يقدم فوائد كبيرة للوقاية من الأعراض المستمرة لمتلازمة القولون العصبي.

3.2.7. مضادات الاكتئاب:

أظهرت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) أيضًا فعالية كبيرة في تحسين أعراض متلازمة القولون العصبي. يُعتقد أن فائدتها تنجم عن استهداف مستقبلات النورإبينفرين والدوبامين، وبالتالي تقليل الضائقة النفسية والألم الحشوي. عند الجرعات العالية، قد تبطئ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أيضًا وقت العبور المعوي، مما يقلل من أعراض الإسهال لدى مرضى القولون العصبي المترافق مع الإسهال [72].

توصي BSG وACG بشدة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لتخفيف جميع أعراض متلازمة القولون العصبي. توصي الجمعية الأمريكية للطب الباطني بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بشكل مشروط، بينما تقدم ESNM توصية إجماعية خصيصًا لمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإسهال.

تم اعتبار مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) سابقًا علاجًا محتملًا لمتلازمة القولون العصبي. ومع ذلك، فقد أظهرت التجارب السريرية المعشاة أن فعاليتها محدودة وقد تؤدي إلى تفاقم الأعراض [73].

لاحظ أحد التحليلات التلوية أن مضادات الاكتئاب كانت أكثر قدرة على تحسين آلام البطن مقارنة بالعلاج الوهمي؛ ومع ذلك، فقد نُسب هذا التأثير إلى استخدام TCA وليس SSRIs. وبالتالي، أصدرت AGA وESNM توصيات لمنع استخدام SSRIs، في حين لا تقدم ACG أي توصية لصالح أو ضد استخدامها [74]. توصي BSG بشكل ضعيف بـ SSRIs كعلاج من الخط الثاني لتقليل أعراض لمتلازمة القولون العصبي ولكنها تنصح بالمشورة الدقيقة بشأن الآثار الجانبية المحتملة.

3.7. العلاجات الدوائية لمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك:

1.3.7. الملينات الحلولية:

أول الأدوية التي يجب أخذها في الاعتبار عند علاج متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك هي الملينات التناضحية، مثل البولي إيتيلين غليكول (PEG). تعتبر هذه الملينات فعالة للغاية في علاج الإمساك مجهول السبب. ومع ذلك، وجدت الدراسات أن البولي إيتيلين غليكول لا يقلل بشكل كبير من أعراض متلازمة القولون العصبي بشكل عام، بما في ذلك آلام البطن [75].

وجدت إحدى التجارب المعشاة المحكومة أن البولي إيتيلين غليكول يقلل بشكل كبير من تماسك البراز ويقلل من الإجهاد عند التبرز، ويزيد من وتيرة حركة الأمعاء، لكنه لم يقلل الألم بشكل كبير [76].

على الرغم من ذلك، توصي الجمعية الأمريكية للطب الباطني باستخدام البولي إيتيلين غليكول كعلاج من الخط الأول لعلاج متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك بسبب فعاليته وتوفره.

توصي الجمعية البريطانية للطب الباطني بشكل ضعيف باستخدام البولي إيتيلين غليكول، وتوصي الجمعية الأوروبية للطب الباطني باستخدام البولي إيتيلين جليكول لعلاج الإمساك المزمن ولكن ليس لديها توصية محددة بشأن استخدامه في متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك. على النقيض من ذلك، تقر ACG بفائدة البولي إيتلين غليكول كخيار يمكن الوصول إليه بسهولة وبأسعار معقولة لتخفيف الإمساك المرتبط بمتلازمة القولون العصبي.

2.3.7. منشطات قنوات الكلور:

تعتبر محفزات الإفراز من الركائز الأساسية في العلاج الدوائي لمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك. يؤثر لوبيبروستون، وهو نظير البروستاغلاندين E1، على قنوات الكلور في الظهارة المعوية، مما يزيد من إفراز السوائل ويسرع العبور المعوي [77].

يوصى بدواء اللوبيبروستون لمتلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك لأنه أدى لتحسن الأعراض بشكل كبير. تشمل الآثار الجانبية المبلغ عنها الغثيان والإسهال، ولكن ثبت أن تناول الدواء مع الطعام يقلل من الغثيان. وجد تحليل تلوي لتسع تجارب شملت 1468 مريضًا أن لوبيبروستون يوفر راحة ويقلل من أعراض متلازمة القولون العصبي بشكل شامل بعد 3 أشهر من بدء العلاج، بالإضافة إلى تحسن الانتفاخ البطني بشكل ملحوظ بعد 3 أشهر [78].

في عام 2008، وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج النساء البالغات المصابات بمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك [79]. توصي كل من ACG وAGA وBSG وESNM باستخدام لوبيبروستون لعلاج متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك، على الرغم من أن BSG وAGA توصيان به على وجه التحديد كعلاج من الخط الثاني.

3.3.7. منبهات مستقبلات غوانيلات سيكلاز-سي:

تقدم ACG وBSG توصية قوية باستخدام منبهات مستقبلات غوانيلات سيكلاز-سي، مثل لیناكلوتيد وبليكاناتيد، لعلاج متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإمساك، والتوصيات بناءً على أدلة سريرية موثوقة. يُعتقد أن هذه الأدوية تعمل على تحسين أعراض متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك من خلال تحفيز إفراز السوائل المعوية وتعزيز التمعج، مع إضعاف المستقبلات المسؤولة عن الألم الحشوي [80].

تمت دراسة لیناكلوتيد في تجارب سريرية متعددة من المرحلة الثالثة، حيث أبلغ 34% من المرضى عن تخفيف الأعراض لديهم؛ وكان له معدل نجاح كبير في تخفيف الأعراض في تحليل تلوي لأكثر من 3000 مريض [81]. وبالمقارنة، أظهر بليكاناتيد معدل استجابة بنسبة 26% عبر الدراسات.

4.3.7. منبهات مستقبلات السيروتونين HT4-5

تم استخدام تيجاسيرود، وهو منبه مستقبلات السيروتونين HT4-5 الانتقائية، أيضًا لعلاج متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك ويعمل عن طريق تحفيز إفراز الأمعاء وحركتها وبالتالي تخفيف الإمساك [82]. تم إزالته في البداية من السوق عندما أشارت التحليلات بأثر رجعي إلى أن استخدامه أدى إلى ارتفاع معدل الأحداث الإقفارية القلبية الوعائية.

ومع ذلك، أعيد تقديمه بجرعة أقل لاستخدامه من قبل النساء الأصحاء تحت سن 65 عامًا بدون تاريخ من أمراض القلب والأوعية الدموية. أظهر تيجاسيرود تحسنًا كبيرًا في تخفيف أعراض متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك، حيث أبلغ 52% من المرضى عن انخفاض الأعراض [83].

يعتبر تيجاسيرود علاجًا فعالًا من الخط الثاني لمتلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك من قبل الجمعية البريطانية للأطباء (BSG) بالإضافة إلى ذلك، مثل الأدوية الأخرى في هذه الفئة، يرتبط تيجاسيرود بالإسهال كأثر جانبي شائع بسبب آلية عمله.

4.7. العلاجات الدوائية لمتلازمة القولون العصبي المصحوب بالإسهال:

1.4.7. ناهضات المستقبلات الأفيونية:

يستخدم اللوبيراميد، وهو ناهض لمستقبلات الأفيون المحيطية، بشكل شائع لعلاج متلازمة القولون العصبي المترافق مع الإسهال. فهو يبطئ حركة الجهاز الهضمي من خلال تقليل التمعج كما يملك تأثير مضاد للإفراز [84].

على الرغم من فعاليته في تقليل الإسهال، فقد أظهر اللوبيراميد فعالية محدودة في تحسين الأعراض الأخرى. ووجدت التحليلات المجمعة لدراستين معشاتين أن اللوبيراميد أظهر تحسنًا كبيرًا في وتيرة التبرز ولكن لم يكن هناك تخفيف كبير لأعراض متلازمة القولون العصبي الأخرى [85].

توصي BSG وESNM بشدة باللوبيراميد كمضاد للإسهال في حالة متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال، مع الاعتراف بفعاليته ولكنها قدمت تحذير من الآثار الجانبية المحتملة، بما في ذلك آلام البطن والانتفاخ والإمساك والغثيان. وبسبب هذه الآثار الجانبية، توصي الجمعية الأمريكية للأطباء باللوبيراميد بشكل مشروط، في حين لم تقدم ACG توصية بشأن استخدامه.

2.4.7. مضادات/مثبطات مستقبلات الأفيون المختلطة:

توصي ESNM بشدة باستخدام ايلوكسادولين لعلاج مرضى متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال، بينما يوصي BSG به بشكل ضعيف. ويوصي كل من ACG وAGA بشكل مشروط باستخدام ايلوكسادولين علاج مرضى متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال.

الايلوكسادولين هو أحد محفزات مستقبلات الأفيون من نوع ماو وكابا ومضادات مستقبلات دلتا، وقد ثبتت فعاليته في تجربتين سريريتين من المرحلة الثالثة [86]. وقد أظهر انخفاضًا في آلام البطن اليومية، مع انخفاض يزيد عن 30% في أكثر من نصف أيام التقييم.

كما أظهر ايلوكسادولين زيادة مهمة سريريًا في مقاييس جودة الحياة عند تقييمه باستخدام استبيان IBS-QoL، وهو مقياس لجودة الحياة ويستخدم من أجل اكتشاف التغييرات الناجمة عن العلاج [87]. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للايلوكسادولين الإمساك والغثيان. يُمنع استخدام الإلوكسادولين في المرضى الذين خضعوا لاستئصال المرارة والذين يتناولون أكثر من ثلاث مشروبات كحولية يوميًا، حيث يرتبط استخدامه في الحالات السابقة بالتهاب البنكرياس وتشنج العضلة العاصرة [88]. أظهرت دراسة المرحلة الرابعة تحسنًا كبيرًا في أعراض متلازمة القولون العصبي، على غرار التجارب السريرية السابقة، ولم تحدث أي آثار جانبية خطيرة مرتبطة بالعلاج.

3.4.7. المضادات الحيوية غير الممتصة:

الريفاكسيمين هو دواء آخر يمكن استخدامه في علاج متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال، مع توصية قوية من ACG وESNM. نظرًا لأنه من المفترض أن خلل ميكروبيوم الأمعاء يساهم في التسبب بمتلازمة القولون العصبي، فإن ريفاكسيمين، كمضاد حيوي غير ممتص، يمكن أن يستهدف اختلال التوازن في الميكروبيوم بشكل مباشر [89].

توصي كل من AGA وACG بدورة قصيرة من الريفاكسيمين من أجل علاج متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال. في التجارب السريرية من المرحلة الثالثة التي قيمت فعالية الريفاكسيمين مقارنةً بالدواء الوهمي وجد أن الريفاكسيمين أدى لتحسين جميع أعراض متلازمة القولون العصبي (على سبيل المثال، آلام البطن، قوام البراز)، أفاد أكثر من 40٪ من الأشخاص بتحسن الأعراض في الشهر التالي للعلاج، وهي نتيجة ذات دلالة إحصائية مقارنةً بالدواء الوهمي [90].

وجدت تحليلان تلويان يلخصان خمس تجارب معشاة محكومة أن الريفاكسيمين كان أكثر فعالية من الدواء الوهمي في تخفيف جميع الأعراض. لتقييم التأثيرات طويلة المدى للدواء، درست تجربة لاحقة من المرحلة الثالثة نتائج إعادة العلاج في المرضى الذين استجابوا في البداية للريفاكسيمين. أظهرت هذه التجربة أن نسبة أكبر من المرضى كان لديهم استجابة دائمة بعد إعادة العلاج وخلال عملية إعادة العلاج. كما لوحظ تحسنات كبيرة في آلام البطن ونوعية الحياة. يُعتبر الريفاكسيمين فعالًا وآمنًا [91].

8. التوصيات الغذائية لمرضى متلازمة القولون العصبي:

1.8. النظام الغذائي منخفض الفودماب (FODMAP):

قد تتحول الحركة الطبيعية للأمعاء لدى مرضى متلازمة القولون العصبي إلى حركة غير طبيعية، مما يؤدي إلى حالة تُعرف باسم فرط الحساسية الحشوية. غالباً ما تتفاقم هذه الحالة بسبب تناول أطعمة ذات أسمولالية عالية وامتصاص ضعيف، مثل مركبات فودماب.

تُعرَّف هذه المركبات على أنها كربوهيدرات قصيرة السلسلة لا يتم امتصاصها بشكل جيد ويمكن أن تخمرها ميكروبات الأمعاء. يؤدي هذا التخمر إلى إنتاج الغازات، وتوسع لمعة الأمعاء، وتركيب وسائط عصبية فعالة تعمل على تضخيم الإشارات الناقلة للألم مما يساهم بالتالي في تفاقم الأعراض [92].

تتعلق آلية مرضية إضافية مشاركة في متلازمة القولون العصبي بزيادة نفاذية الحاجز المعوي. قد يسهل هذا الأمر انتقال المستضدات عبر الوصلات المحكمة بين الخلايا الظهارية، مما يؤدي إلى إطلاق سلسلة تفاعلات التهابية تساهم في حدوث الأعراض. بالإضافة لذلك، يمكن أن تعزز التغيرات في ميكروبات الأمعاء عملية تخمر مركبات الفودماب، مما يعدِّل استجابة الجسم ونوع المتلازمة الفرعية، وفي الوقت نفسه يزيد من شدة توسع اللمعة وتنشيط الاستجابات الحشوية [93].

كما أن بعض العناصر الغذائية أو المركبات النشطة بيولوجيًا في الطعام يمكنها تنشيط مستقبلات محددة على الخلايا المعوية، مما يعدّل أيضًا الاتصال بين الأمعاء والجهاز العصبي والجهاز المناعي، أو ما يُعرف باسم محور الأمعاء والدماغ. يمكن لهذه الإشارات أن تؤثر على الحركية المعوية، والحساسية المعوية، ونفاذية الغشاء المخاطي، مما يساهم بشكل أكبر في حدوث الأعراض.

حاليًا، يمثل النظام الغذائي منخفض الفودماب التدخل الغذائي الذي يتمتع بأقوى دليل علمي لإدارة متلازمة القولون العصبي، وهو واحد من أكثر التدخلات التي تمت دراستها على نطاق واسع والمطبق بشكل فعلي في الممارسة السريرية [94].

يستند هذا النوع من الحميات إلى تقليل تناول مركبات الفودماب، وهي كربوهيدرات قابلة للتخمر ذات سلسلة قصيرة لا يتم امتصاصها بالكامل في الأمعاء الدقيقة، لتتخمر لاحقًا بواسطة الميكروبيوم في القولون.

تُنتِج هذه العملية غازات وتجذب الماء إلى لمعة الأمعاء، مما يساهم في ظهور الأعراض الرئيسية لمتلازمة القولون العصبي، بما في ذلك ألم البطن، والانتفاخ، والغازات، والإسهال. يساعد النظام الغذائي منخفض الفودماب في السيطرة على الأعراض، وتقليل ألم البطن والانتفاخ، وتحسين جودة الحياة لدى هؤلاء المرضى [95].

يتألف البروتوكول العلاجي من ثلاث مراحل متميزة [96]:

- ❖ مرحلة الإقصاء (من 2 إلى 8 أسابيع): يتم خلال هذه الفترة تجنب الأطعمة عالية الفودماب واستبدالها بخيارات منخفضة الفودماب من نفس المجموعة الغذائية. إذا لم يُلاحظ أي تحسن سريري خلال هذا الإطار الزمني، يوصى باتباع استراتيجيات علاجية بديلة.
- ❖ مرحلة إعادة الإدخال التدريجي: يتم إعادة إدخال الأطعمة عالية الفودماب بشكل فردي كل يومين إلى ثلاثة أيام لتحديد المحفزات الغذائية المحددة وتقييم درجة التحمل الفردية لكل منها.
- ❖ مرحلة المداومة (الاستمرارية): يتم وضع نظام غذائي شخصي يستبعد فقط الأطعمة غير جيدة التحمل، مع إعادة إدخال جميع الأطعمة التي يتحملها المريض جيداً، بهدف ضمان أن يظل النظام الغذائي متنوعاً ومتوازناً قدر الإمكان.

يمتاز هذا النظام الغذائي بفائدته البالغة لأنه يمكن تخصيصه على نطاق واسع، حيث يتكيف مع تفضيلات المريض واحتياجاته الغذائية، مما يحسن بشكل ملحوظ من جودة الحياة. ومع ذلك، غالباً ما يكون تنفيذ المرحلتين الثانية والثالثة صعباً دون دعم أخصائي التغذية أو اختصاصي مدرب على إدارة هذه الاضطرابات الوظيفية.

أظهر تحليل تلوي حديث أن النظام الغذائي منخفض الفودماب لديه تأثيرات ذات أهمية سريرية في تقليل الأعراض الهضمية، مثل الانتفاخ وتوسع البطن، لدى المرضى البالغين المصابين بمتلازمة القولون العصبي من أي نوع فرعي. وتحديداً، حل في المرتبة الأولى في تحسين مشكلة الانتفاخ مقارنة بالأنظمة الغذائية البديلة، والتي شملت الأنظمة المعتادة، والأنظمة عالية الفودماب، والحميات الغذائية العامة [97].

قارنت دراسة سريرية تأثير ثلاثة أنظمة غذائية (منخفض الفودماب، وخالٍ من الغلوتين، ومتوازن تقليدي) على مرضى متلازمة القولون العصبي. وتبين تفوق النظام الغذائي منخفض الفودماب في تقليل الانتفاخ البطني مقارنة بالنظامين الآخرين.

لذلك، ورغم أن النظام الغذائي منخفض الفودماب يُعد تدخلاً فعالاً على المدى القصير، إلا أنه ينبغي اعتباره جزءاً من استراتيجية غذائية متكاملة، تُصمم خصيصاً وفقاً للخصائص الفردية للمريض ويتم متابعتها بانتظام لضمان تحقيق فوائد مستدامة دون الإضرار بصحة الأمعاء. ويظل الإرشاد الغذائي الذي يقدمه أخصائيون مدربون عاملاً محورياً لنجاح هذا النهج الغذائي.

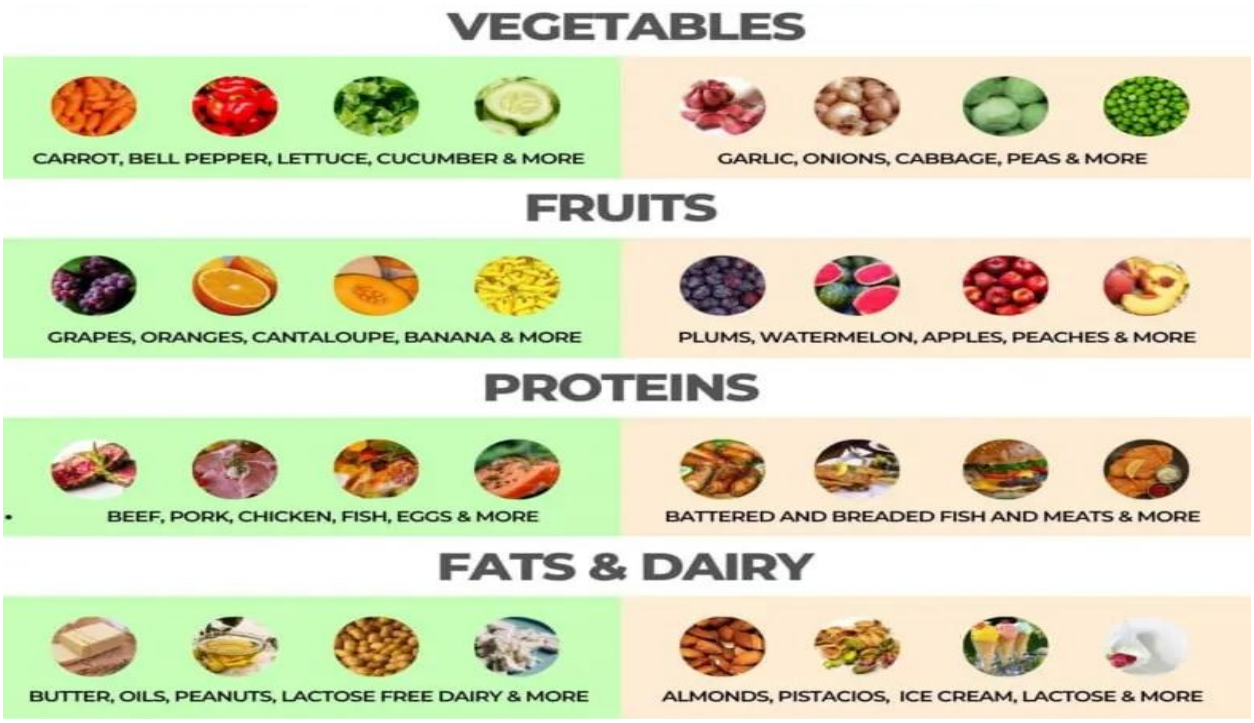
بمجرد تحقيق استجابة جيدة، يمكن دعم المرضى في إعادة إدخال جميع الأطعمة التي يتحملونها بشكل تدريجي، بهدف التحول في النهاية إلى نظام غذائي شخصي يستند إلى الأعراض التي تظهر خلال عملية إعادة إدخال الطعام. وإذا لم يحدث أي تحسن في الأعراض بعد مرور 4 إلى 8 أسابيع، فيجب إيقاف هذا التدخل والنظر في خيارات علاجية بديلة.

يوضح الجدول 4 تصنيفاً للأطعمة بناءً على محتواها من مركبات الفودماب، مقسماً إلى ثلاث فئات رئيسية: أطعمة مسموح بها، وأطعمة يجب تناولها باعتدال، وأطعمة يجب تجنبها. يساعد هذا التمييز في توجيه الخيارات الغذائية لمرضى متلازمة القولون العصبي أو الاضطرابات الهضمية الوظيفية، مما يوفر نهجاً غذائياً أكثر فعالية وتخصيصاً.

الجدول (4): تصنيف الأطعمة بناءً على محتواها من الفودماب.

الصنف	الأطعمة المسموح بها (محتوى منخفض من الفودماب)	الأطعمة التي يجب تناولها باعتدال (محتوى متوسط من الفودماب)	الأطعمة التي يجب تجنبها (محتوى مرتفع من الفودماب)
الخضروات	الكوسا، الجزر، الطماطم، السبانخ، الخس، الخيار، الباذنجان، الفلفل الرومي، الفاصوليا الخضراء، الفجل	الشوندر، الأفوكادو، الفطر، القرع، البروكلي، الكرنب، الذرة الحلوة، البطاطا الحلوة، البازلاء المجمدة	البصل، الثوم، القرنبيط، الكراث، الهليون، الكرنب الأخضر، البصل الأخضر، سيقان البروكلي، الخرشوف
الفواكه	الموز غير الناضج، الفراولة، التوت البري، توت العليق، الكيوي، البرتقال، اليوسفي، العنب، الشمام	الخوخ المجفف، المشمش، التين البابايا، الجريب فروت، الزبيب، النكتارين، الكشمش، الأناناس	التفاح، الإجاص، المانجو، البطيخ، الكرز، الخوخ، البرقوق، التوت المشكل
الحبوب ومشتقاتها	الأرز، الشوفان، الكينوا، الذرة، معكرونة الأرز، خبز خالٍ من الغلوتين، الحنطة السوداء، الدخن	البسكويت المملح يحتوي على كميات قليلة من القمح، مكرونة العدس، حبوب الإفطار الكاملة، دقيق الشوفان، كعكات الذرة	القمح، الشعير، الخبز الأبيض، المعكرونة العادية، البسكويت، حبوب الإفطار المحتوية على عسل/فركتوز، دقيق القمح الطري، المخبوزات
منتجات الألبان	الحليب الخالي من اللاكتوز، الأجبان المعتقة، السمن البلدي، الزبادي الخالي من اللاكتوز، القشطة الخالية من اللاكتوز، الموزاريلا، الشيدر، الفيتا، الحليب النباتي.	الزبادي اليوناني، حليب البقر المخفف، الأجبان الطرية، قشطة الطهي، الريكوتا، زبادي الصويا، حليب الأجبان الزرقاء، اللبن المخمر	حليب البقر، حليب الماعز، الزبادي العادي، القشطة الكاملة، الأجبان الطازجة، الحليب المكثف، حليب الأغنام، المثلجات الصناعية

الصنف	الأطعمة المسموح بها (محتوى منخفض من الفودماب)	الأطعمة التي يجب تناولها باعتدال (محتوى متوسط من الفودماب)	الأطعمة التي يجب تجنبها (محتوى مرتفع من الفودماب)
البروتينات	لحم البقر، الدجاج، الديك الرومي، السمك (التونة، السلمون، القد)، البيض، التوفو، المأكولات البحرية	اللحوم المصنعة المضاف إليها نترات أو دكستروز، اللحم المتبل، البرغر واللحوم المعلبة، التونة المعلبة، النقانق، اللحوم المقلية مسبقًا والمعلبة، المحار المعالج	العدس، الفول، الحمص، فول الصويا، البازلاء المجففة، الأطعمة المدعمة بالبوليوات، شوربات البقوليات الصناعية
المشروبات	الماء، الشاي الأخضر، الشاي الأسود، القهوة الإسبريسو، شاي الأعشاب (النعناع، الزنجبيل، البابونج)، حليب اللوز، حليب الأرز، عصائر الفاكهة المخففة، ماء جوز الهند	البيرة الخفيفة، النبيذ الأحمر أو الأبيض، المشروبات النباتية، القهوة مع حليب خالي من اللاكتوز، عصائر الفاكهة 100%، شاي الماتشا، مشروبات الطاقة الخالية من السكر، مخفوق الفواكه	المشروبات الغازية المحتوية على محليات (مثل السوربيتول، المانيتول)، عصير التفاح، الإجاص أو المانجو، البيرة الداكنة، حليب البقر، المشروبات الكحولية الحلوة، المشروبات الكحولية المحلاة، مشروبات الصويا، المشروبات المحتوية على البوليول
المحليات	السكر الأبيض، السكر البني، شراب القيقب، الغلوكوز، الستيفيا النقية، سكر جوز الهند، شراب الأرز، شراب الذرة، دبس السكر الأسود	العسل (≥ 1 ملعقة صغيرة)، شراب الصبار، ستيفيا مع إريثريتول، المحليات المختلطة، الحلوى الحاوية على ديكسترين، علكة خالية من السكر، الشوكولاتة الداكنة	السوربيتول، المانيتول، الزيليتول، المالتيتول، العسل بكميات كبيرة، محليات مرضى السكر، العلكة المحتوية على بوليوات، الحلوى الخالية من السكر، الشوكولاتة المحشوة



الشكل (7): الأغذية الغنية (اليمين) والفقيرة (اليسار) بمركبات الفودماب

2.8. النظام الغذائي المتوسطي:

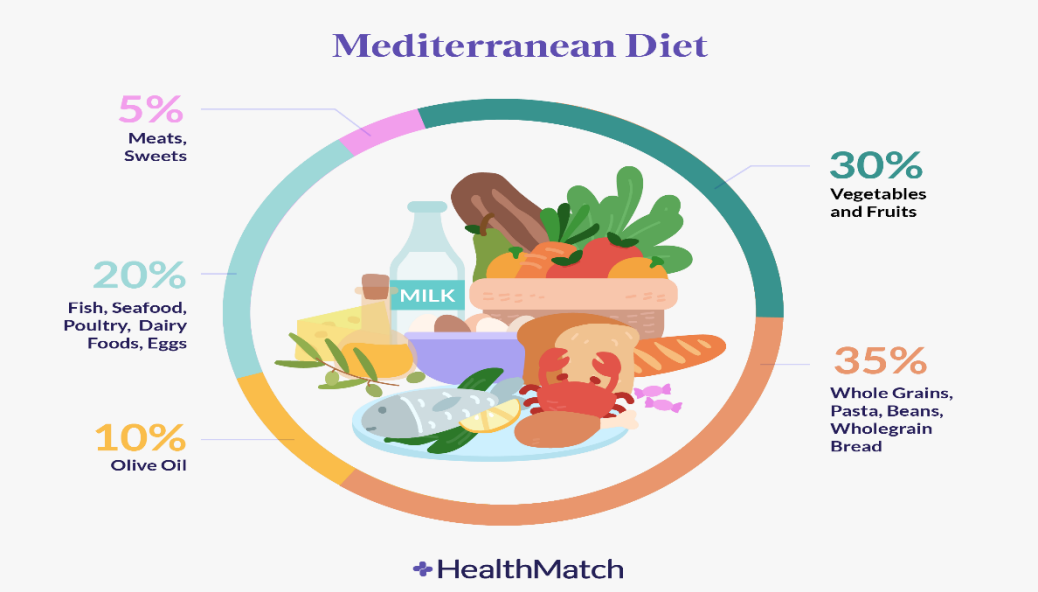
صيغ مصطلح "النظام الغذائي المتوسطي" لأول مرة في ستينيات القرن العشرين على يد العالم الأمريكي أنسيل كيز (وهو عالم أحياء وفيزيولوجيا وأوبئة)، وذلك في أعقاب نتائج "دراسة الدول السبع". أظهرت هذه الدراسة الوبائية أدلة على انخفاض معدل الوفيات ومعدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان بين سكان منطقة البحر المتوسط، مثل إيطاليا واليونان، مقارنة بالشعوب الأخرى [98].

يُمثِّل النظام الغذائي المتوسطي تعميمًا لنمط الغذاء التقليدي لسكان منطقة حوض البحر المتوسط. ويتميز هذا النظام بوفرة وتنوع كبير في الحبوب الكاملة، والخضروات غير النشوية، والبقوليات، والمكسرات، والبذور، والتي كانت تُشكل الأطعمة الأساسية لكل من الرجال والنساء في الثقافات التقليدية. في حين كان يتم استهلاك اللحوم والأسماك والحليب والجبن والبيض بضع مرات فقط في الأسبوع، وكانت تُعتبر أطعمة عالية القيمة (الجدول 5) [99].

الجدول (5): أطعمة النظام الغذائي المتوسطي ومدى استهلاكها.

التفاصيل	الاستهلاك	الفئة الغذائية
الأساس الرئيسي للنظام؛ يُفضل اختيار المنتجات الكاملة والموسمية والمحلية.	يومي	**الحبوب الكاملة والبقوليات**
تناول تشكيلة واسعة ومتنوعة؛ مع التركيز على الخيارات الموسمية والمحلية.	يومي	**الخضروات الطازجة**
تُستهلك كتحلية في الوجبات الرئيسية؛ ويُفضل اختيار أنواع الفاكهة الموسمية.	يومي	**الفاكهة الطازجة**
الماء هو المشروب الرئيسي؛ مع ممارسة النشاط البدني بانتظام.	يومي	**الترطيب والنشاط البدني**
تُحضّر من الفواكه المجففة، زيت الزيتون، والعسل؛ وتُقدّم في الغالب في الاحتفالات.	في المناسبات	**الحلويات**
بشكل رئيسي الأسماك الزيتية الغنية بأحماض أوميغا-3 الدهنية.	باعتدال	**الأسماك**
يتم استهلاكها باعتدال كبدائل للحوم الحمراء واللحوم المصنعة.	اسبوعياً	**الدواجن والبيض**

الفئة الغذائية	الاستهلاك	التفاصيل
مصادر الدهون	يومي	بشكل رئيسي زيت الزيتون البكر الممتاز، المكسرات، والبذور.
منتجات الألبان	محدود	يُفضل المنتجات المخمرة مثل اللبن (الزبادي) المحلي والأجبان؛ مع استخدام محدود للزبدة والقشطة.
اللحوم الحمراء والمصنعة	3-4 مرات شهرياً	يجب تقليل تناولها؛ والاكتفاء بكميات صغيرة عند تناولها.
النبيذ	في المناسبات	غير موصى به، ولكن إذا كان متعارفًا عليه ثقافيًا، فيجب الاقتصار على كميات صغيرة أثناء الوجبات وفي السياقات الاجتماعية المناسبة فقط.



الشكل (8): النظام الغذائي المتوسطي.

أكدت العديد من الدراسات أن الجمع بين النظام الغذائي المتوسطي ونمط الحياة الصحي مفيد للصحة الفردية. لوحظت هذه الفوائد بشكل خاص فيما يتعلق بالأمراض غير السارية المرتبطة بالعمر، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، والاضطرابات العصبية التنكسية، والسرطان، والاكتئاب، والأمراض التنفسية، وهشاشة العظام. بالإضافة لذلك يمثل النظام الغذائي المتوسطي نمط حياة يعزز الأكل الصحي مع الحفاظ على صلة قوية بالاستدامة البيئية والاقتصادية على حد سواء [100].

يرتبط انخفاض الالتزام بالنظام الغذائي المتوسطي بزيادة معدل انتشار متلازمة القولون العصبي. ومع ذلك، فإن بعض الأطعمة النموذجية للنظام المتوسطي قد تفاقم الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من هذه الحالة.

أجريت دراسة سريرية في أستراليا شملت 59 فرداً (29 يتبعون النظام المتوسطي و30 من المجموعة الشاهدة) يعانون من متلازمة القولون العصبي المتوسطة إلى الشديدة، مع ظهور الأعراض على الأقل مرتين في الأسبوع مع وجود ضائقة نفسية. أظهرت النتائج أن النظام الغذائي المتوسطي كان نظاماً سهلاً للتطبيق في الحياة اليومية، مع ارتفاع معدل الالتزام به، وأدى إلى تحسينات كبيرة مقارنة بالمجموعة الشاهدة في الأعراض المعدية المعوية (83% في مجموعة المتوسطي مقابل 37% في المجموعة الشاهدة) وفي أعراض الاكتئاب (62% في مجموعة المتوسطي مقابل 23% في المجموعة الشاهدة) [101].

وفي الوقت نفسه، من المهم الانتباه إلى أن الأطعمة التي تُشكل جزءاً لا يتجزأ من النظام الغذائي المتوسطي غالباً ما ترتبط بظهور أعراض متلازمة القولون العصبي، وذلك لاحتوائها على مستويات عالية من مركبات الفودماب (مثل الفواكه، والخضروات، والبقوليات). على سبيل المثال، قد يؤدي تناول كميات كبيرة من الألياف إلى تفاقم الأعراض لدى مرضى القولون العصبي المترافق مع الإسهال، بينما قد يكون مفيداً للأشخاص الذين يعانون من القولون العصبي المترافق مع الإمساك [102]. غالباً ما تدفع هذه المشكلات المرضى إلى استبعاد أو تقليل تناول مجموعات غذائية معينة يعتقدون أنها المسؤولة عن انزعاجهم. ومع ذلك، إذا تمت هذه الممارسة دون توجيه من قبل متخصص رعاية صحية، فقد تؤدي إلى نقص في التغذية وتؤثر سلباً على الصحة العامة للفرد.

في الواقع، لا ينبغي اعتبار النظام الغذائي بحد ذاته مسؤولاً بشكل مباشر، فهو قابل للتعديل. لهذا السبب، أظهرت الأدلة أن تطبيق النظام الغذائي المتوسطي يجب أن يكون مُصمماً بشكل شخصي، بدعم من أخصائي التغذية، ويجب أخذ تفاقم الأعراض لدى كل فرد بعين الاعتبار.

كما هو معروف، يرتبط الالتزام بنظام غذائي محدد بتغيرات مميزة في ميكروبيوم الأمعاء. في حالة النظام الغذائي المتوسطي، أظهرت تجربة معشاة وجود ارتباط إيجابي بعدة مؤشرات مثل زيادة المرونة البدنية، وتحسين الحالة الصحية، وتقليل هشاشة العظام، خاصة عند كبار السن أو الأفراد المصابين بأمراض مزمنة. بالإضافة لذلك، لوحظ انخفاض المؤشرات الالتهابية مثل بروتين سي التفاعلي والإنترلوكين-17 [103].

يتميز النظام الغذائي المتوسطي بوفرة المركبات المضادة للأكسدة والالتهابات. فالدهون المستهلكة في هذا النظام هي في الغالب أحماض دهنية أحادية غير مشبعة مشتقة من زيت الزيتون البكر الممتاز. كما يمتاز هذا النظام الغذائي بارتفاع أحماض أوميغا-3 الدهنية من الأسماك والمصادر النباتية، مع نسبة منخفضة من أوميغا-6 إلى أوميغا-3. إضافة إلى ذلك، فإن الاستهلاك العالي للألياف والأطعمة المحتوية على مركبات مضادة للأكسدة والبوليفينولات قد يؤدي إلى تأثيرات مضادة للالتهابات على مستوى الأمعاء، وهي منطقة قد لا يكون النظام الغذائي منخفض الفودماب فعالاً فيها.

تُعد القدرة المناعية لهذا النظام الغذائي أمراً مهماً، إضافة إلى قدرته، على زيادة أعداد الكائنات الحية الدقيقة المفيدة للإنسان. وقد أبرزت الأبحاث الحديثة الحاجة إلى تكميل النظام الغذائي منخفض الفودماب بالألياف والبروبيوتيك للحد من الإمساك واختلال الميكروبيوم. ومع ذلك، يمكن تحقيق تأثيرات مشابهة من خلال الاستهلاك الكافي للفواكه والخضروات المسموح بها، والغنية بالبريبايوتيك والمتوافرة بكثرة في النظام الغذائي المتوسطي [104].

أخيراً، وبالنظر إلى الخصائص المميزة لكل من النظام الغذائي المتوسطي والنظام منخفض الفودماب، فإنه من المعروف بشكل مؤكد أن الأول يتمتع بخصائص مضادة للالتهابات، في حين أن الثاني فعال في تخفيف أعراض القولون العصبي ويُستخدم كعلاج خط أول. وقد أبرزت تجربة حديثة مدى ملاءمة بروتوكول غذائي جديد، وهو "النظام الغذائي المتوسطي منخفض الفودماب"، والذي يمكن أن يجمع بين فوائد كلا النظامين ويقلل من قيودهما لتعزيز جودة حياة المريض [105].

3.8. النظام الغذائي القائم على الألياف القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان:

توصي الأكاديمية الوطنية للعلوم بتناول حوالي 20-35 غراماً من الألياف يومياً، على الرغم من أن متوسط الاستهلاك الفعلي يقل عادةً عن هذا المعدل بكثير.

تُعرف الألياف الغذائية بأنها سكريات متعددة غير نشوية مصدرها الأطعمة النباتية، ولا يتم هضمها بشكل جيد بواسطة إنزيمات الإنسان. توجد في الحبوب، والفواكه، والخضروات، وكذلك في البذور، والمكسرات، والبقوليات [106].

من المتفق عليه عمومًا أن هذا المصطلح يشير إلى الكربوهيدرات التي لا تتحلل بالماء ولا يتم امتصاصها في الجهاز الهضمي العلوي. وبالطبع، من الضروري التمييز بين هذه الفئة من الكربوهيدرات غير القابلة للهضم والكربوهيدرات القابلة للهضم والامتصاص والتي ترفع سكر الدم، مثل السكريات والنشاء.

يتم تصنيف الألياف الغذائية بشكل شائع إلى ألياف قابلة للذوبان وأخرى غير قابلة للذوبان. تُشكل الأولى (الموجودة في الفواكه والحبوب وغيرها) محاليل لزجة تؤخر إفراغ المعدة والامتصاص في الأمعاء الدقيقة، ويتم تخميرها بواسطة البكتيريا في القولون الصاعد بدرجة أكبر من الألياف غير القابلة للذوبان. أما الألياف غير القابلة للذوبان (مثل السيليولوز، الهيمي سليولوز)، فمن ناحية أخرى، يكون تأثيرها على لزوجة محتويات الأمعاء أقل. يكمن تأثيرها الفيزيولوجي في احتباس الماء وزيادة حجم وكتلة البراز، كما يتم تخميرها بدرجة محدودة جداً. يرتبط استخدام علاج غذائي غني بالألياف بالعديد من الفوائد لدى مرضى متلازمة القولون العصبي، على الرغم من وجود اختلافات في تأثير كل من النوعين من الألياف [107].

يؤدي تخمر الألياف الغذائية بواسطة ميكروبيوم الأمعاء إلى إنتاج أحماض دهنية قصيرة السلسلة، والتي تستخدمها الكائنات الحية الدقيقة نفسها. بشكل عام، تعمل هذه الأحماض الدهنية على تحسين الإجهاد التأكسدي، والالتهاب، واستماتة خلايا الغشاء المخاطي المعوي. بالإضافة إلى ذلك، فإنها تُحدث انخفاضاً في الحساسية الحشوية من خلال تحفيز السيروتونين داخل اللمعة [108].

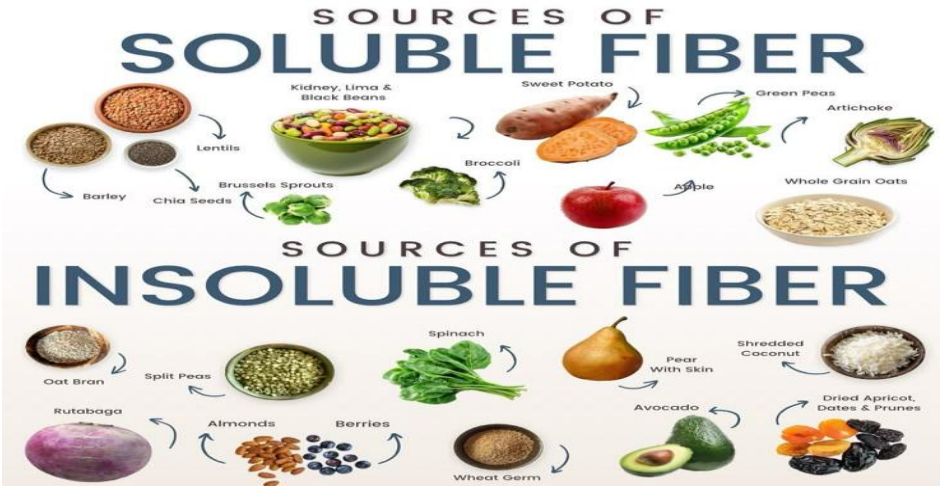
فيما يتعلق بالعلاج الغذائي لمتلازمة القولون العصبي، يبدو أن الألياف الغذائية ترتبط بتحسينات في جميع الجوانب، مثل ألم البطن، والانتفاخ، وعملية الهضم، وتغيرات عادة التبرز لكنها تعمل بشكل محدد على الجهاز العصبي لمحور الأمعاء والدماغ، وتسبب تغيرات في درجة الحموضة، وتؤثر على الضغط داخل لمعة الأمعاء، وتحفز إفراز السيروتونين [109].

بالإضافة لذلك، فإن التوصية الأولى لمريض الإمساك المزمن غالباً ما تكون اعتماد نظام غذائي غني بالألياف. لذلك، يمكن أن يكون هذا النهج مفيداً بشكل خاص للمرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإمساك. قيمت دراسة حالة–شاهد (شملت 90 حالة و355 شاهداً) المدخول الغذائي للأفراد باستخدام استبيان تكرار الطعام، ووجدت أدلة على أن ارتفاع تناول الألياف الغذائية كان مرتبطاً بشكل عكسي مع أعراض متلازمة القولون العصبي النموذجية، وبالتالي ارتبط بانخفاض خطر الإصابة بهذه الحالة.

كما حددت دراسة مقطعية شملت 998 فتاة (16% منهن مصابات بمتلازمة القولون العصبي)، واعتمدت على استبيان تكرار الطعام، وجود ارتباط سلبي بين تناول الألياف واحتمالية الإصابة بمتلازمة القولون العصبي. وتحديداً، كان الخاضعات السليمات هن من استهلكن كمية أعلى بشكل ملحوظ من الألياف القابلة للذوبان [110]. وعليه، فقد تم التأكيد في كثير من الأحيان على أن المكملات بالألياف لدى مرضى متلازمة القولون العصبي تؤدي إلى تحسن في الأعراض الإجمالية. فبينما تزيد الألياف غير القابلة للذوبان من حجم البراز، فإن الألياف القابلة للذوبان، التي تخضع للهضم الأنزيمي بواسطة اليكروبيوم، تعزز زيادة نسبة الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة في البراز، مما قد يساعد على تغذية الغشاء المخاطي للأمعاء وتحسين إنتاج المخاط [111].

إلى يومنا هذا، لا تزال التوصية الغذائية الأكثر قبولاً لعلاج متلازمة القولون العصبي هي النظام الغذائي منخفض الفودماب، كما رأينا سابقاً. ومع ذلك، قد يؤدي اتباع هذا النظام الغذائي إلى تناول غير كافٍ للألياف لدى المرضى، لذا يمكن أن تكون المكملات الغذائية مفيدة، خاصة في المراحل الأولى جداً من اتباع النظام.

كما يتم استكشاف آفاق جديدة، مثل إثراء أطعمة النظام الغذائي الغربي الشائعة بأنواع من الألياف مفيدة لمتلازمة القولون العصبي، والتي يمكن أن تصبح جزءاً من النظام الغذائي للأفراد الذين يتبعون حمية منخفضة الفودماب. فقد حددت الأبحاث الحديثة أليافاً مثل السيليولوز وصمغ الغوار والتي لا تُصنف ضمن مركبات الفودماب ويمكن لمرضى متلازمة القولون العصبي تناولها دون أن تثير الأعراض النموذجية. وتتميز هذه الألياف بقابليتها المنخفضة للتخمر، وهي غير قابلة للذوبان [112].



الشكل (9): الأغذية الحاوية على الألياف القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان.

4.8. النظام الغذائي الخالي من الغلوتين:

الداء البطني (الداء الزلاقي) هو اعتلال معوي دائم، تسببه مادة الغلوتين، وهو مصطلح جامع للبروتينات الموجودة في القمح، والشعير. تحتوي هذه البروتينات على نسبة عالية من مركبات تحفز الاستجابة المناعية الموجودة في الداء البطني [113].

يتضمن النظام الغذائي الخالي من الغلوتين استبعاد جميع الحبوب المحتوية على الغلوتين، مثل القمح، والشعير، والشوفان. بينما يُسمح بالحبوب الخالية من الغلوتين بشكل طبيعي مثل الأرز، والذرة، والكينوا، والدخن. يمكن تناول الشوفان إذا كان مُعتمداً بأنه خالٍ من الغلوتين، على الرغم من أن بعض الأصناف قد تثير استجابة مناعية لدى الأفراد المصابين بالداء الزلاقي [114].

اختبرت دراستان سريريتان تأثير النظام الغذائي الخالي من الغلوتين على مرضى متلازمة القولون العصبي. وجدت الدراسة الأولى (شملت 34 مريضاً) أن مرضى المتلازمة الذين تحسنت أعراضهم بشكل جيد أثناء اتباع النظام الخالي من الغلوتين عانوا من تفاقم ملحوظ في الأعراض عند إعادة إدخال الغلوتين. وهذا يشير إلى أن الغلوتين قد يكون محفزاً لبعض مرضى متلازمة القولون العصبي.

أما الدراسة الثانية (شملت 72 مريضاً) فقامت بملاحظة مرضى يتبعون النظام الخالي من الغلوتين لمدة 6 أسابيع، ثم تم تقسيمهم إلى مجموعتين: إحداهما تلقت غلوتين مسحوق والأخرى تلقت علاجاً وهمياً. في مجموعة الغلوتين، تحسنت جميع الأعراض في البداية مع النظام الخالي من الغلوتين، ولكنها ساءت بشكل ملحوظ بعد أسبوع واحد فقط من إعادة إدخال الغلوتين [115].

تمت دراسة النظام الغذائي الخالي من الغلوتين كعلاج محتمل لمتلازمة القولون العصبي المترافق مع الإسهال. أظهرت بعض الدراسات أن مرضى هذا النوع قد شهدوا تحسناً في وتيرة التبرز والأعراض المعدية المعوية بعد 6 أشهر من اتباع النظام الخالي من الغلوتين. ووجدت دراسة أخرى أن 71% من مرضى المتلازمة المترافقة مع الإسهال أبلغوا عن تحسن بعد 6 أسابيع من اتباع هذا النظام [116].

أخيراً، فحصت دراسة فعالية ثلاثة أنظمة غذائية مختلفة في تحسين جودة الحياة لمرضى متلازمة القولون العصبي: النظام الغذائي منخفض الفودماب، والنظام الخالي من الغلوتين، ونظام غذائي متوازن.

اتبع كل مجموعة من المرضى أحد هذه الأنظمة لمدة 4 أسابيع. وأظهرت النتائج أن الأنظمة الثلاثة أدت إلى انخفاض كبير في شدة الأعراض، والانتفاخ، وألم البطن، فضلاً عن تحسن في جودة الحياة. ومع ذلك، فإن 11% فقط من المرضى فضلوا النظام الخالي من الغلوتين.

بالإضافة لذلك عند مقارنة الآثار الجانبية للمنتجات الخالية من الغلوتين بتلك الخاصة بالأدوية المعتمدة لعلاج متلازمة القولون العصبي، إلى جانب التكاليف المرتفعة للأخيرة، يتضح أن العلاج القائم على النظام الخالي من الغلوتين أقل سميةً بشكل ملحوظ. يستطيع المرضى تكييف تفضيلاتهم الغذائية الشخصية بسهولة من خلال اتباع إرشادات بسيطة، مما يجعل النظام الخالي من الغلوتين خياراً سهل المنال ومستداماً لإدارة الأعراض [117].



الشكل (10): الأغذية الخالية من الغلوتين.

9. دور البروبيوتيك في علاج متلازمة القولون العصبي:

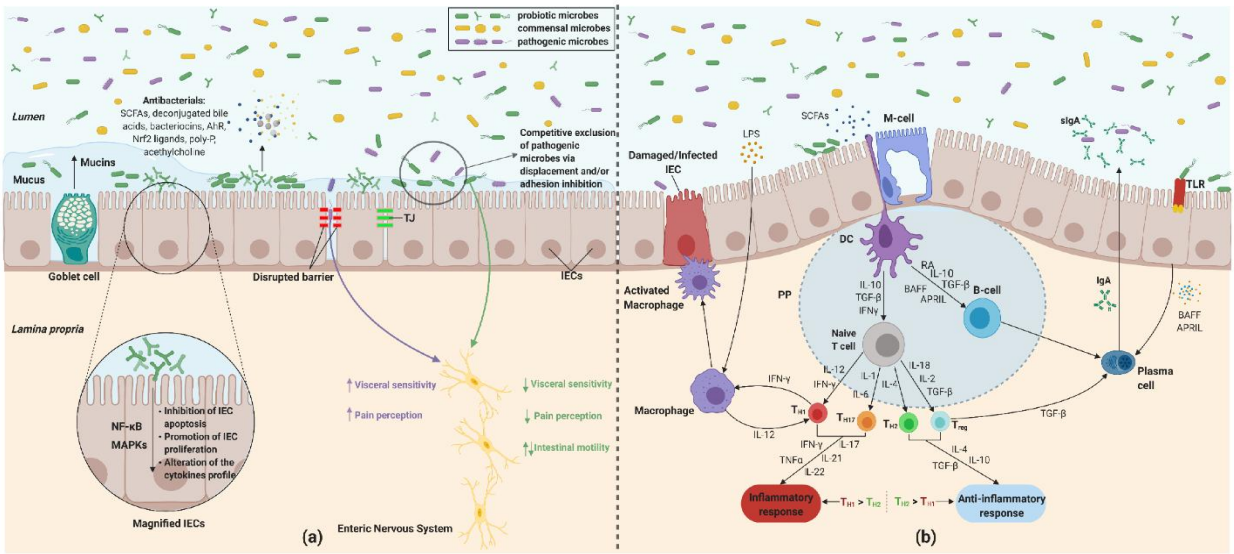
تُبرز الدراسات الحديثة والأدلة السريرية أهمية ميكروبيوم الأمعاء في الآلية المرضية لمتلازمة القولون العصبي، مما قاد إلى استخدام أنواع جديدة من العلاجات، مثل البريبايوتيك، والبروبيوتيك، والسايبيوتيك، والتي تهدف إلى تعديل ميكروبيوم الأمعاء لتحسين حالة مرضى المتلازمة [118].

يوجد العديد من الآليات التي تعمل من خلالها البروبيوتيك، والبريبايوتيك، والسايبيوتيك في تحسين صحة المصابين بمتلازمة القولون العصبي، بما في ذلك تعديل ميكروبيوم الأمعاء، وتغيير وظيفة الحاجز المعوي، والتعديل المناعي المعوي، وتقليل فرط الحساسية الحشوية واضطراب الحركة المعدية المعوية، والتواصل بين ميكروبيوم الأمعاء والدماغ.

1.9. تأثيرات البروبيوتيك في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي:

تم تعريف البروبيوتيك من قبل منظمة الأغذية والزراعة (الفاو) ومنظمة الصحة العالمية على أنه "كائنات دقيقة حية، عند إعطائها بكميات كافية، تمنح فائدة صحية للمضيف" [119]. تُظهر هذه الكائنات تأثيرات فيزيولوجية مفيدة متعددة على مستوى الأمعاء، وبالتالي يمكن استخدامها كعلاج لمتلازمة القولون العصبي.

تشمل آليات عمل البروبيوتيك تعديل ميكروبيوم الأمعاء عن طريق التنافس وتثبيط التصاق مسببات الأمراض بالظهارة المعوية من خلال إنتاج الباكتيريوسينات والأحماض الدهنية قصيرة السلسلة والمواد الخافضة للتوتر السطحي الحيوية؛ وتحسين وظيفة الحاجز المعوي للغشاء المخاطي ، وزيادة طبقة المخاط، وإنتاج بروتينات الوصلات المحكمة؛ والتأثيرات المضادة للالتهابات عن طريق كبح السيتوكينات المؤيدة للالتهاب؛ وتحسين المناعة المعوية من خلال تحفيز إنتاج الغلوبولين المناعي A؛ وتعزيز التواصل بين الأمعاء والدماغ كما هو موضح في الشكل أدناه [120].



الشكل (11): تأثيرات البروبيوتيك في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي.

1.1.9. تعديل ميكروبيوم الأمعاء:

أصبح تأثير وأهمية ميكروبيوم الأمعاء في صحة المضيف أكثر وضوحًا مع اكتشاف أن الاختلالات أو الانحرافات في الميكروبيوم، المعروفة أيضًا باسم "اختلال التوازن الميكروبي"، تلعب دورًا مهمًا في اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية، مثل الإسهال المعدي والإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية، وحساسية الطعام، والإكزيما التأتبية، ومتلازمة الأمعاء الالتهابية، ومتلازمة القولون العصبي [121].

تعتمد آليات البروبيوتيك المشاركة في تعديل ميكروبيوم الأمعاء على قدرة سلالات البروبيوتيك أو مجموعاتها على تثبيط أو التدخل في عملية التصاق السلالات الممرضة. ومع ذلك، هذه ليست سوى واحدة من الآليات. تلعب التباينات على مستوى السلالة والنوع والجنس دورًا مهمًا في تحديد مستوى التصاق وخصائص المنافسة على الالتصاق لدى البروبيوتيك.

أظهرت عدة دراسات قدرة سلالات بروبيوتيك محددة على تثبيط التصاق سلالات ممرضة مثل المطثية العسيرة (Clostridium difficile)، والسالمونيلا (Salmonella)، والإشريكية القولونية (Escherichia coli)، واللستيريا المستوحدة (Listeria monocytogenes)، والمكورة العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus)، والعصوانية البرازية (Bacteroides vulgatus) بشكل تنافسي [122]. لوحظ أن تثبيط التصاق البكتيريا الممرضة بواسطة سلالات البروبيوتيك يتحقق عبر عرقلة فراغية على مستوى مستقبلات مسببات الأمراض المعوية، والإقصاء التنافسي للمغذيات ومواقع الالتصاق المخاطية، وعن طريق إجراء تعديلات في الميوسينات (البروتينات المخاطية) المعوية.

يعتبر إنتاج مواد متنوعة مضادة للميكروبات مثل البكتيريوسينات، والأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، والأحماض الصفراوية غير المقترنة، آليةً أخرى مهمة للبروبيوتيك تساهم في تعديل ميكروبيوم الأمعاء. تشكل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة مثل حمض البوتيريك، والبروبيونيك، واللاكتيك، والأسيتيك، جزءًا من المركبات الناتجة بعد استقلاب الكربوهيدرات بواسطة البكتيريا البروبيوتيكية، وتعمل على خفض درجة الحموضة (pH) الإجمالية في الأمعاء الدقيقة، مما يثبط نمو البكتيريا الممرضة [123].

يُعد حمضا الأسيتيك واللاكتيك أقوى الأحماض العضوية التي تنتجها البروبيوتيك، حيث يظهران نشاطًا تثبيطيًا قويًا ضد العديد من أنواع البكتيريا، بما في ذلك الأنواع سالبة الجرام من عائلتي الإمعائيات (Enterobacteriaceae) والزائفات (Pseudomonadaceae)، وذلك من خلال خفض درجة الحموضة داخل الخلية وبتجمُّع الشكل المُؤَيَّن للأحماض العضوية داخل الخلايا الممرضة، مما يؤدي في النهاية إلى موتها [124].

بالإضافة إلى ذلك، وجدت بعض الدراسات أن البروبيوتيك تملك نشاط مضاد للفطريات حيث وجد أن الأحماض الدهنية المشبعة التي تفرزها البروبيوتيك تثبط نمو العفن والخمائر بتراكيز مثبطة دنيا تتراوح بين 100 و10 ميكروغرام لكل ملليلتر [125]. البكتيريوسينات أو الببتيدات المضادة للميكروبات هي جزيئات موجبة الشحنة تحتوي على 30–60 حمضاً أمينياً، تمنع تكاثر عوامل ممرضة مُحددة من خلال التأثير على مستوى الغشاء البلازمي الخاص بها. يتلخص التأثير القاتل للبكتيريا الذي تمارسه البكتيريوسينات بشكل رئيسي في تكوين مسام في الغشاء، وهو أمر ضار بالخلايا المستهدفة، وتثبيط تركيب الجدار الخلوي [126].

يعتمد إنتاج البكتيريوسينات عادة على سلالات البكتيريا المنتجة لحامض اللاكتيك، حيث يتم الحصول على النيسين من Lactococcus lactis، والبلانتاريسين من Lactobacillus plantarum، واللاكتاسين B من Lactobacillus acidophilus. وقد تم التأكيد على التأثير التثبيطي لبعض البكتيريوسينات التي تنتجها L. plantarum و L. acidophilus ضد عدة عوامل ممرضة. تتمكن بكتيريا البروبيوتيك أيضاً من تركيب مشتقات أحماض الصفراء، المعروفة باسم الأحماض الصفراوية غير المقترنة، والتي تظهر نشاطاً مضاداً للميكروبات أقوى مقارنة بأملاح الصفراء الأصلية [127].

2.1.9. التعديلات في وظيفة الحاجز المعوي:

يُمثل الحاجز المعوي آلية دفاعية وظيفتها حماية الكائن الحي من البيئة المحيطة والحفاظ على سلامة الظهارة، وهو يتواصل باستمرار مع الميكروبات المعوية والمحتويات الموجودة في اللمعة. تساهم عدة وسائل دفاعية في هذه الآلية، من أهمها الوصلات المحكمة بين الخلايا الظهارية، والطبقة المخاطية، وإنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات.

يؤدي اختلال هذه الوظيفة إلى اختراق البكتيريا والمستضدات للطبقة تحت المخاطية، مما يؤدي إلى اضطرابات أو أمراض معوية مختلفة [128]. تمت دراسة آثار البروبيوتيك على الحاجز المعوي على نطاق واسع، مع ظهور نتائج إيجابية فيما يتعلق بزيادة التعبير عن الميوسين وإفرازه من قبل الخلايا الكأسية، وزيادة التعبير عن البيتا–ديفينسين وإفرازه في المخاط بواسطة الخلايا الظهارية، وتعزيز استقرار الوصلات المحكمة.

الخلايا الكأسية، التي توجد على طول القناة الهضمية وعلى الأسطح المخاطية الأخرى، مسؤولة عن إفراز بروتينات الميوسين التي تشكل الطبقة المخاطية في اللمعة أو تتركز على غشاء الخلية. يستطيع الجسم البشري التعبير عن إفراز 18 بروتيناً سكرياً من نوع الميوسين، من بينها بروتين MUC2 السكري الذي يُعد البروتين السكري السائد المُفرَز في مستوى مخاط الأمعاء الدقيقة والغليظة. تشكل بقايا السيستين الغنية بالكبريت روابط ثنائية الكبريت داخل الجزيء وبين الجزيئات، مشكلة الهيكل البنائي للطبقة المخاطية، بينما تمنح مجموعات السكاريد (الجليكان) الميوسينات مقاومة للتحلل البروتيني بالإضافة إلى طابع محب للماء [129].

يجب على البكتيريا المعوية الممرضة اختراق الطبقة المخاطية للوصول إلى الخلايا المعوية أثناء العدوى، وبالتالي تمثل الطبقة المخاطية الحاجز الأول. يعد تعزيز إفراز المخاط إحدى آليات عمل البروبيوتيك التي تحسن وظيفة الحاجز وتعمل على إقصاء مسببات الأمراض.

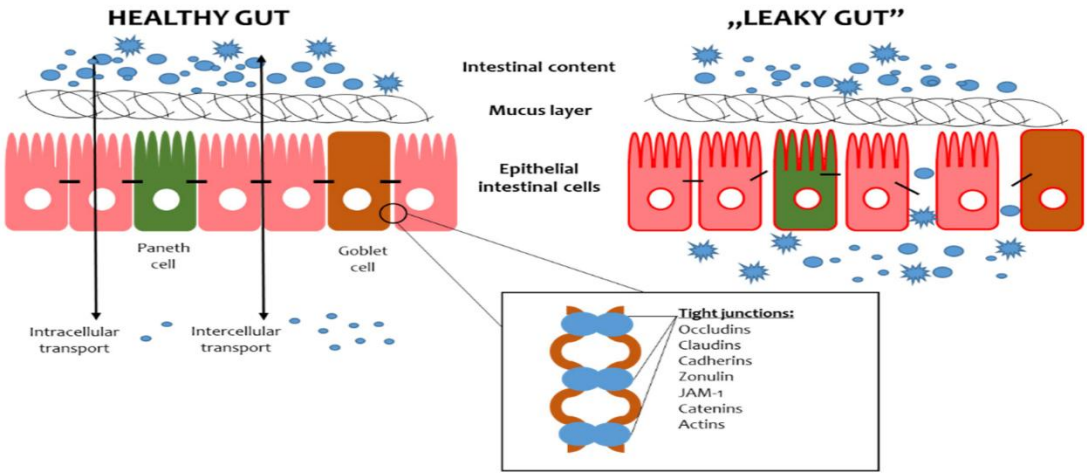
أظهرت الدراسات المُخبرية زيادة في التعبير عن الميوسين، خاصة MUC2 وMUC3 وذلك باستخدام أنواع مختلفة من بكتيريا Lactobacillus البروبيوتيكية، ولكن هذه الزيادة كانت تعتمد بشكل كبير على التصاق البروبيوتيك بطبقات الخلايا. بينما أظهرت دراسة أخرى أن مستخلص خلايا السلالة L. acidophilus (التي لا تعتمد على الالتصاق) أدى إلى زيادة التعبير عن MUC2 [130].

تشكل الوصلات داخل الخلايا مكونات أخرى هامة للحاجز المعوي، وهي معقدات بروتينية بين الخلايا الظهارية المجاورة تشكل حاجز انتشار نصف نفوذ. تتكون هذه المعقدات الخلوية من الوصلات المُلتحمة، والوصلات الفجوية، والوصلات المحكمة، حيث تشكل الأخيرة الأكثر قميةً ومسؤولةً عن التحكم في نفوذية الخلايا.

تمتلك بعض سلالات البروبيوتيك مثل Bifidobacterium lactis وLactobacillus acidophilus وLactobacillus rhamnosus وLactobacillus salivarius خصائص مفيدة تساعد في الحفاظ على وظيفة الحاجز المعوي أو تعزيزها.

أظهرت الدراسات أن سلالتي L. acidophilus R0052 و L. rhamnosus R0011 تخففان من نفاذية الأمعاء التي تسببها بكتيريا E. coli الممرضة [131]. في حين أن المستخلصات الخالية من الخلايا (المحضّرة من مزارع البكتيريا) لسلالات B. lactis 420 و B. lactis HN019 و L. acidophilus تحسن من سلامة الوصلات المحكمة بين الخلايا الظهارية المعوية التي لم تتعرض للضعف أصلاً.

وقد أثبتت دراسات عديدة أن المعالجة المسبقة بسلالات بروبيوتيك تمنع الانخفاض في مقاومة الحاجز والتعديلات في الوصلات المحكمة الناجمة عن الإجهاد أو العدوى أو السيتوكينات. كما أظهرت سلالات بروبيوتيك أخرى قدرتها على تعديل وظيفة الحاجز الظهاري بشكل مباشر، حيث قللت بشكل مستقل من نفاذية الخلايا وزادت من مقاومتها [132].



الشكل (12): تأثير البروبيوتيك على الحاجز المعوي.

3.1.9. التعديل المناعي المعوي:

من المعروف أن البروبيوتيك تؤثر على القناة الهضمية والنسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء من خلال التأثير على الاستجابة المعوية والجهاز المناعي، وذلك عبر تحفيز إفراز مستقلبات تنشط عامل نخر الورم-ألفا، مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، والبروتينات المُفرَزة (البروتينات خارج الخلوية)، والإندول، والحويصلات خارج الخلوية، وتنشيط مسارات إشارات عامل النسخ النووي كابا بي في الخلايا المعوية؛ وتحويل الخلايا التائية إلى النوع Th1 [133].

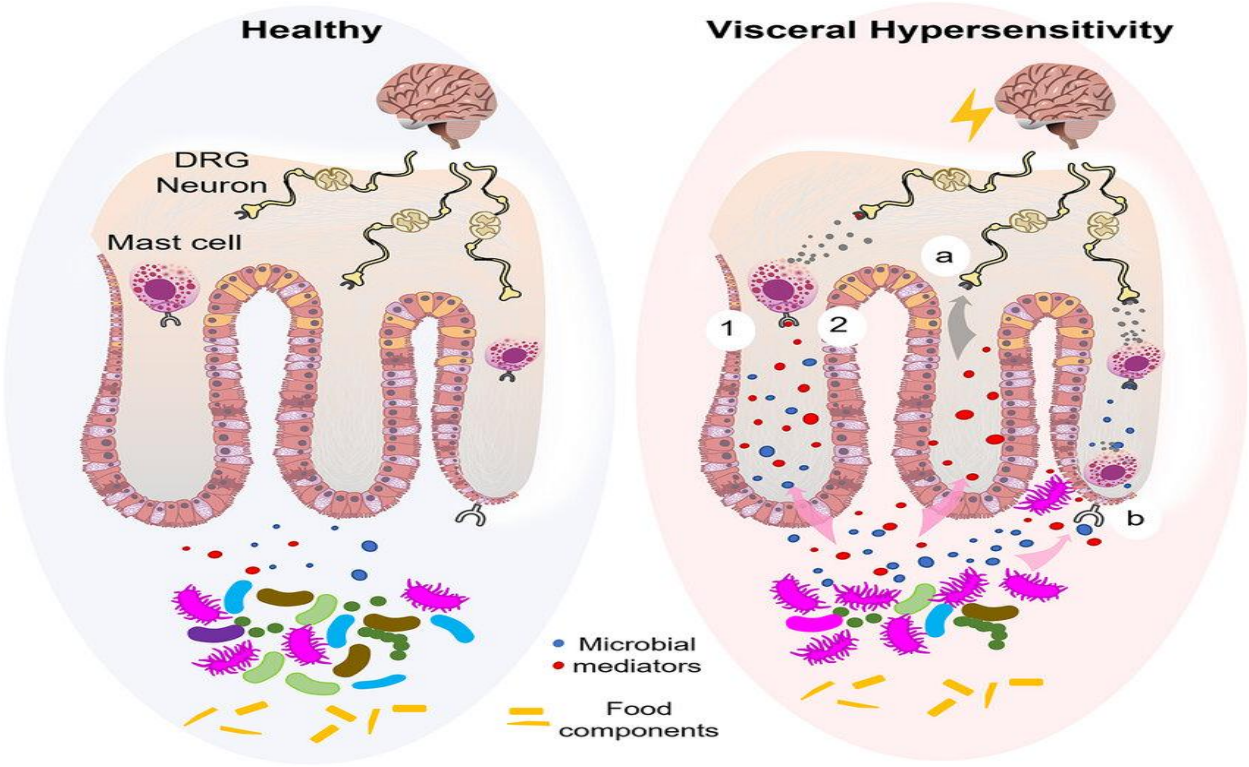
بالإضافة إلى ذلك، سلطت دراسات جديدة الضوء على قدرة البروبيوتيك على تحفيز الجهاز المناعي المعوي من خلال تنشيط مسار مستقبل الهيدروكربون الأريل، المعروف كمنظم مهم للالتهاب. يتعرف مستقبل AhR على الجزيئات الصغيرة البيئية لكل من المواد الغريبة الحيوية والمركبات الكيميائية الطبيعية مثل مشتقات التربتوفان. تقوم البكتيريا المنتجة لحمض اللاكتيك بتنشيط المسار المستجيب للمواد الغريبة Nrf2، والذي يرتبط أيضًا بالاستجابات الوقائية للخلية ضد الإجهادات الخلوية البيئية [134].

وقد وجد أن البيفيدوبكتيريا، وتحديدًا السلالة Bifidobacterium longum، تُظهر تأثيرات مناعية تنظيمية عبر تحفيز الخلايا التائية التنظيمية وتخفيف تنشيط عامل النسخ النووي كابا بي. حيث أظهرت هذه السلالة تحفيزًا للخلايا التائية التنظيمية في البشر، إلى جانب تقليل مؤشرات الالتهاب في مرضى يعانون من أمراض مختلفة مثل متلازمة التعب المزمن، والصدفية، والتهاب القولون التقرحي، أو متلازمة القولون العصبي [135].

4.1.9. البروبيوتيك وفرط الحساسية الحشوية:

فرط الحساسية الحشوية هو عرض يتميز بالحاجة الملحة للتبرز، والانتفاخ، وآلام البطن، يرتبط فرط الحساسية الحشوية أيضًا بالالتهاب الدقيق للغشاء المخاطي المعوي. في متلازمة القولون العصبي لدى المرضى، يُعترف بفرط الحساسية الحشوية كأحد المعايير التشخيصية للاستجابات المرتبطة بالألم. بالإضافة لذلك، يعد فرط الحساسية الحشوية جانبًا فيزيولوجيًا مرضياً مهمًا في متلازمة القولون العصبي قد يكون متورطًا في اختلال مجموعة واسعة من العمليات مثل العمليات المناعية، والعصبية، والغدد الصماء، والعمليات الاستقلابية [136].

أظهرت سلالات Lactobacillus قدرة على تعديل فرط الإحساس الحشوي وتخفيف استجابات الألم الحشوي، وذلك عن طريق زيادة التعبير عن مستقبلات الأفيونات والكانابينويد في الخلايا المعوية وتثبيط قنوات الصوديوم. بالإضافة لذلك، أظهرت دراسات حدوث تثبيط لفرط الحساسية الحشوية المرتبط بالالتهاب بعد إعطاء L. paracasei، بالإضافة إلى استجابة مضادة للالتهابات واضحة وتثبيط مسارات الألم الواردة [137].



الشكل (13): دور البروبيوتيك في فرط الحساسية الحشوية.

10.استخدام البريبايوتيك في متلازمة القولون العصبي:

تم تعريف البريبايوتيك بأنه ركيزة يتم استخدامها انتقائيًا من قبل كائنات المضيف الدقيقة مما يمنحه فوائد صحية". باختصار، يشير مصطلح البريبايوتيك إلى مواد غذائية غير حية مثل الفركتان (مثل الإينولين)، والسكريات المتعددة غير القابلة للهضم، والسكريات قصيرة السلسلة، والتي تحفز بشكل تفضيلي نمو عدد محدود من البكتيريا المعززة للصحة في القولون وتُحدث فوائد صحية قد تشمل تأثيرات مفيدة على الجهاز الهضمي، والوظائف الإدراكية، والصحة القلبية، وقوة العظام [138].

نظرًا لتفاوت تفضيلات ميكروبيوم الأمعاء لمصادر الطاقة المختلفة، يمارس النظام الغذائي التأثير الأقوى والأكثر مباشرة على تركيبة ميكروبيوم الأمعاء. يؤدي تخمير البريبايوتيك إلى تكوين أحماض دهنية قصيرة السلسلة مثل البوتيرات أو البروبيونات المعروفة بخصائصها المضادة للالتهابات وفعاليتها في تقليل التهاب القولون [139].

تُعد انتقائية البريبايوتيك تجاه بكتيريا معينة جانباً مهماً، حيث يتم استخدام البريبايوتيك بشكل انتقائي من قبل بكتيريا محددة في الأمعاء، تشمل بشكل رئيسي أجناس المُلبِّنات (Lactobacillus spp.)، و البفيدوبكتيريا (Bifidobacterium spp.)، و Faecalibacterium prausnitzii، و Anaerostipes spp.، و Bilophila spp.، والعديد من البكتيريا الأخرى المرتبطة بالصحة والتي يمكن تعزيز نموها عبر استخدام البريبايوتيك.

بينما تُخمر الألياف مثل السيليلوز بدرجة ضعيفة في الأمعاء الغليظة، وتستطيع عدد قليل جداً من البكتيريا استخدامه، فإن البكتين من ناحية أخرى، قد يكون أكثر استخداماً من قبل البكتيريا مقارنة بالعديد من أنواع البريبايوتيك المستخدمة حالياً، بما في ذلك الفركتو–أوليغوساكاريدات ، وقد أظهر أنه بريبايوتيك واعد في تعزيز البكتيريا المضادة للالتهابات في القولون [140].

تكتسب الآثار السريرية لخاصية الانتقائية أهمية كبيرة؛ لأنها تُخفِّض احتمالية نمو مسببات الأمراض، أو الكائنات الحية الدقيقة المنتجة للغازات، مثل أجناس المطثية (Clostridium spp.)، مما يمنع بذلك الآثار الجانبية غير المرغوب. ووفقاً لأحدث تعريف للسايبيوتيك (التركيبة التكافلية)، فإن البريبايوتيك لا يحتاج بالضرورة إلى أن يكون له تأثير تآزري مع سلالة البروبيوتيك المُعطاة، بل يمكن أن يكون مكملاً لها.

أبرزت نتائج التجارب السريرية عامل الجرعة كعامل حاسم؛ حيث يمكن للجرعات المنخفضة إلى المتوسطة من البريبايوتيك أن تخفف الأعراض، في حين قد تزيد الجرعات العالية من الانتفاخ لدى مرضى متلازمة القولون العصبي. لذلك، وبالنظر إلى الآثار السلبية للنظام الغذائي عالي الألياف على هؤلاء المرضى، ومراعاة الدراسات السريرية والتي أظهرت أن النظام الغذائي منخفض الفودماب يقلل من أعراض المتلازمة مقارنة بالمجموعة الشاهدة [141]، فإنه ليس من المستغرب أن يؤدي الاستهلاك المرتفع للبريبايوتيك إلى تفاقم الأعراض.

11. المركبات التكافلية (السينبيوتك) كعلاج لمتلازمة القولون العصبي:

المنتجات السينبيوتيكية هي منتجات تحتوي على كل من البريبايوتيك والبروبيوتيك، وبالتالي تعمل بشكل تآزري. في المنتج السينبيوتيك، تم تصميم المكون البريبايوتيك لتحفيز نمو البكتيريا بشكل انتقائي، وبالتالي يمكن استخدامه في حال عدم فعالية البروبيوتيك أو عندما يحدث تموت كبير للبروبيوتك. بالإضافة إلى ذلك، قد تحفز أيضًا نمو بعض البكتيريا المتعايشة في الجهاز الهضمي.

في البشر، تملك المنتجات السينبيوتيكية مجموعة من التأثيرات، بما في ذلك زيادة أعداد البكتيريا المفيدة للصحة، وتحسين المناعة، وانخفاض حالات العدوى المكتسبة من المستشفيات لدى المرضى بعد الجراحة [142]. تُستخدم السابنبيوتك كمكملات غذائية وعلاجية، حيث تكمن التأثيرات التآزرية للسابنبيوتك في انتقائية البروبيوتيك لاستقلاب البريبايوتيك، مما يضمن بقاءه وتطوره في القناة الهضمية. يوجد طريقتان عامتان يمكن للسابنبيوتك من خلالهما تحسين تأثيرات مكوناتها:

السابنبيوتك التكميلية: وهي مكملات يتم فيها اختيار المكونات بشكل مستقل، حيث يكون كل مكون مسؤولاً عن تأثيره الخاص، وفي هذه الحالة لا يتم استقلاب البريبايوتيك بالضرورة بشكل تفضيلي بواسطة سلالة البروبيوتيك وقد يتم تخميره بواسطة ميكروبيوم المضيف.

السابنبيوتك التآزرية: وفيها يتم اختيار البريبايوتيك على وجه التحديد كركيزة لسلالات البروبيوتيك ويهدف إلى دعم نموها [143]. يستند تطوير السابنبيوتك إلى حساسية البروبيوتيك تجاه التقلبات في متطلبات النمو مثل درجة الحموضة، والأكسجين، ودرجة الحرارة، مما يجعلها غير قادرة على البقاء في الجهاز الهضمي البشري دون وجود البريبايوتيك [144]. ومن المعروف أن البريبايوتيك يعزز نمو وأنشطة البروبيوتيك.

نظرًا للتأثيرات المعوية للبروبيوتيك وتآزرها مع البريبايوتيك، ركَّزت عدة دراسات سريرية على اختبار كفاءة ونتائج استخدام السابنبيوتك كعلاج لمتلازمة القولون العصبي. وعلى الرغم من أن هذا البحث لا يزال في مراحله المبكرة ويحتاج إلى مزيد من البيانات الحاسمة مع اختبار تنوع أكبر من المركبات التكافلية، فإن معظم التجارب السريرية سجلت نتائج إيجابية تجاه تحسين أعراض المتلازمة. تظهر غالبية الدراسات السريرية التي بحثت في الآثار المفيدة لمركبات سابنبيوتك مختلفة لمرضى المتلازمة تحسينات ملحوظة في أعراض المتلازمة، مثل انخفاض شدة عادات التبرز والانتفاخ البطني، أو من خلال زيادة مستويات الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة.

الحالات السريرية:

الحالة الأولى:

الجنس: ذكر

العمر: ٣٠ سنة

الوزن: ٩٠ كغ

العمليات الجراحية: لا يوجد

الشكوى: تشنجات دائمة حول البطن وتزداد بعد تناول الوجبات الرئيسية.

الأدوية الحالية: Anti-spa

الإجراءات اللازمة:

تم طلب إجراء تحاليل شاملة لتقصي الحالة الصحية واتخاذ الخطوات المناسبة.

التحاليل:

- T.S.H
- CBC
- Ferritin
- Vit.D3

وتبين بعدها أن نتيجة التحاليل عند المستوى الأدنى الطبيعي.

أما عن العلاج فقد تم عن طريق عدة خطط متتالية:

١ – ممارسة الرياضة

٢ – الابتعاد عن البقوليات والشيبسات والوجبات السريعة

٣ – تناول مشروبات دافئة لتهدئة المغص. (كالكمون والشمر)

٤ – اتباع حمية غنية بالألياف (كالكوسا والقرع)

٥ – شرب كوب ماء فاتر عند الاستيقاظ لتسهيل حركة الأمعاء.

مدة العلاج: شهر ونصف

مدى الاستجابة:

الوزن الحالي: ٨٥

الأدوية الحالية: لا يوجد

الحالة الصحية:

نشاط بدني أكبر + تشنج أقل

حركة الجسم أخف عما سبق بسبب نزول الوزن واتباع الحمية المناسبة

الحالة الثانية:

الجنس: أنثى.

العمر: ٣٨ سنة.

الوزن: ٦٠ كغ.

الطول: ١٥٥

الأدوية الحالية: لا يوجد

الشكوى: غازات مستمرة في البطن مع تطبل + قلق متزايد في الآونة الأخيرة + خمول و إرهاق دائم.

تم طلب التحاليل اللازمة:

- B12
- D3
- Ferritin
- CBC
- T.S.H

التحاليل كالآتي:

- فيتامين دال ٨
- مخزون الحديد ١٥
- الغدة الدرقية ٢.٥
- الخضاب ١١

تم وضع المريضة تحت خطة علاجية ووقائية معاً؛ لمدة أسبوعين ضمن الآتي :

- بيض مسلوق ٢ يومياً.
- وجبة سمك مرة في الأسبوع.
- سلطة جرجير يومياً .
- قطعة دجاج مشوية بالفرن مرتين بالأسبوع.
- سبانخ + رز بشعيرية مرة بالأسبوع .

ملاحظة: تم استبدال خبز القمح بخبز الشوفان بشكل يومي.

النتائج بعد أسبوعين:

الوزن الحالي: ٥٩ كغ

الاستجابة الأولية:

تحسن ملحوظ في الحالة النفسية وازدياد في النشاط البدني.

تم الالتزام بخطة جديدة لمدة شهر :

تقسيم الوجبات الغذائية الرئيسية إلى ٥ وجبات بفارق ساعتين بين كل وجبة؛

النتائج بعد شهر:

الوزن ٥٧ كغ

الوضع الحالي:

هجمة القولون العصبي أصبحت بنسبة بسيطة جداً و بفارق زمني كبير .

التحاليل الحالية ضمن الحد الأدنى الطبيعي؛ الاستجابة لا بأس بها.

الحالة الثالثة:

الجنس: أنثى.

العمر: ١٨ سنة

الوزن: ٥٠ كغ

الطول: ١٦٠ سم

العمليات الجراحية: لا يوجد

الأدوية الحالية: مرخي عضلي + مهدئات نفسية + منظم لضربات القلب

الشكوى بلسان المريضة: من فترة وعم عاني من تسرع بالقلب مع نغزة و ضيق تنفس و لهثة من أقل مجهود و تعب بالأعصاب و ضعف بالذاكرة بما إني بكالوريا ماعم استفيد من الدراسة لوقت طويل بنسى كل شي بالإضافة للأرق المستمر المزعج؛و إمساك .

(بعد الاستماع للحالة المرضية و معرفة كل ما يحيط بالمريضة من عوامل وأسباب للتوتر و مهيجات للقولون العصبي ؛ تم دمج العلاج النفسي مع الحمية الغذائية)

١ – ممارسة التنفس العميق بشكل يومي .

٢ – تناول الشوكولا الداكنة أو الكاكاو (هرمون السعادة)

٣ – اتباع نظام رياضي يعتمد على تمارين بسيطة لتخفيض مستوى الكورتيزول وبالتالي تخفيف التوتر والقلق.

٤ – تناول الجوز لتحسين الأداء الذهني و التين المجفف لتفادي عسر الهضم .

٥ – الالتزام بمشروبات خاصة لزيادة الاسترخاء و التقليل من القلق (البابونج والشعير)

٦ – إيقاف استخدام الموبايل قبل النوم بساعتين على الأقل ليساعد المريضة بالاستغراق بالنوم .

الوضع الصحي الحالي بعد متابعة شهر بالتعليمات :

تحسن ملحوظ بالحالة النفسية وتم الاستغناء عن المرخي العضلي والمهدئ النفسي بعد استشارة الطبيب.

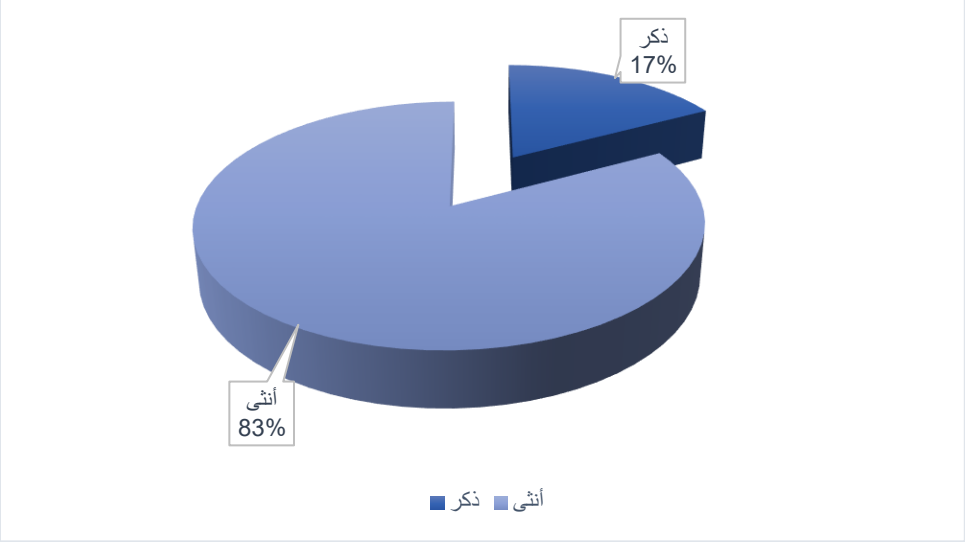
– اللهثة اختفت تماماً والأرق أخف بنسبة ٧٠ ٪

– حركة الأمعاء أفضل وتمت معالجة الإمساك.

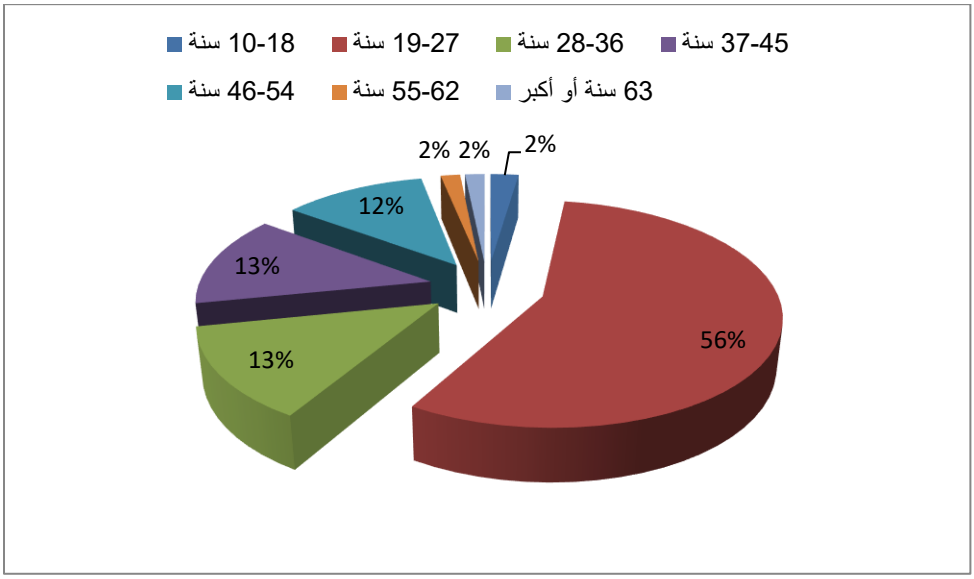
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار متلازمة القولون العصبي في المجتمع ومدى تأثيره على الأشخاص، كيفية التشخيص والأعراض الأكثر شيوعاً بالإضافة لمعرفة دور الأنظمة الغذائية وفعاليتها في تقليل أعراض المتلازمة ودور البروبيوتيك والبريبايوتيك في العلاج. بلغ عدد المشاركين 128 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

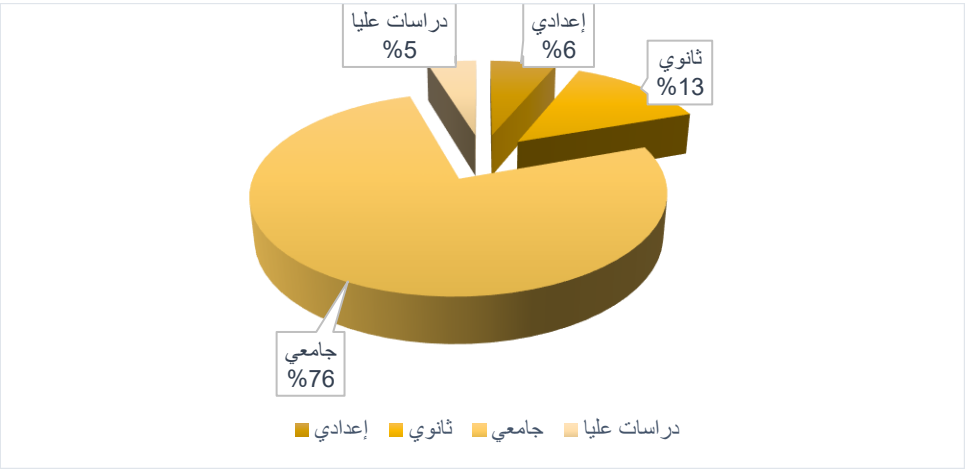
1. تقسيم عينة الاستبيان بحسب الجنس:



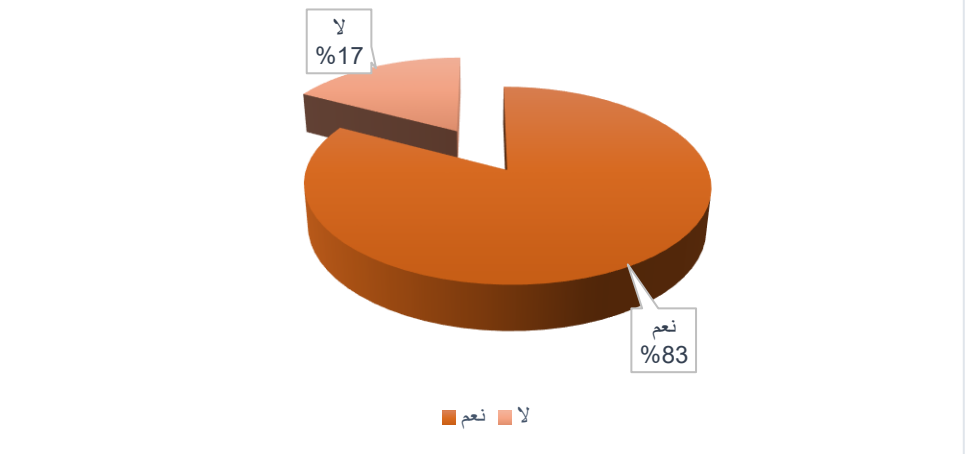
2. تقسيم عينة الاستبيان بحسب العمر:



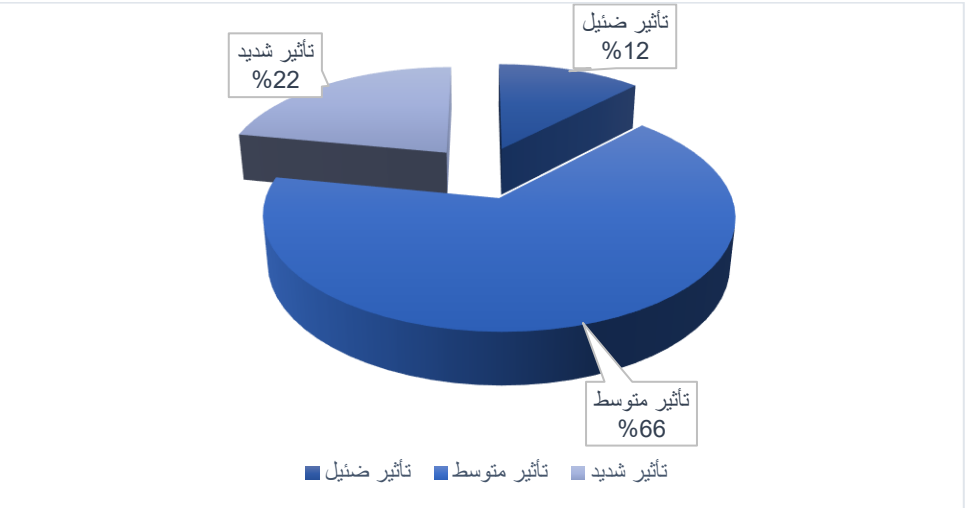
3. تقسيم عينة الاستبيان بحسب الدرجة التعليمية:



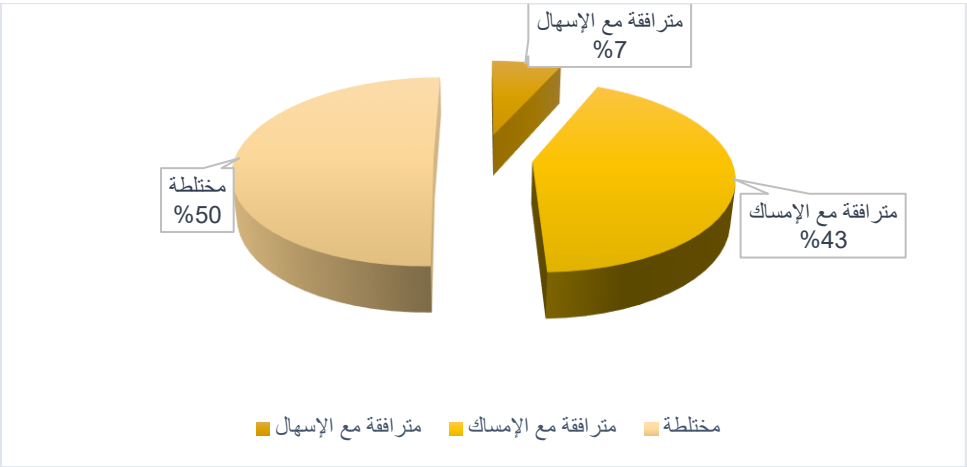
4. هل يعاني أحد الأشخاص المحيطين بك من متلازمة القولون العصبي؟



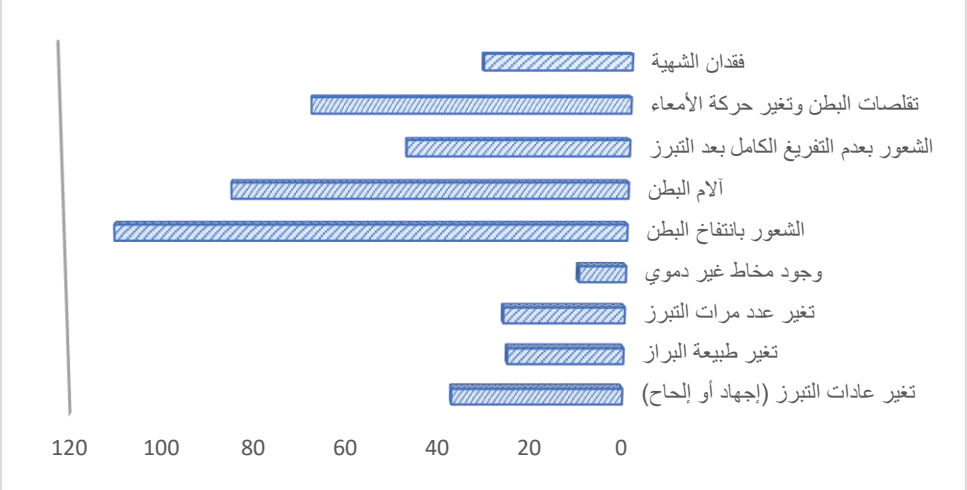
5. إذا كان جواب السؤالين السابقين نعم، ما مدى تأثير المرض على جودة حياة المريض؟



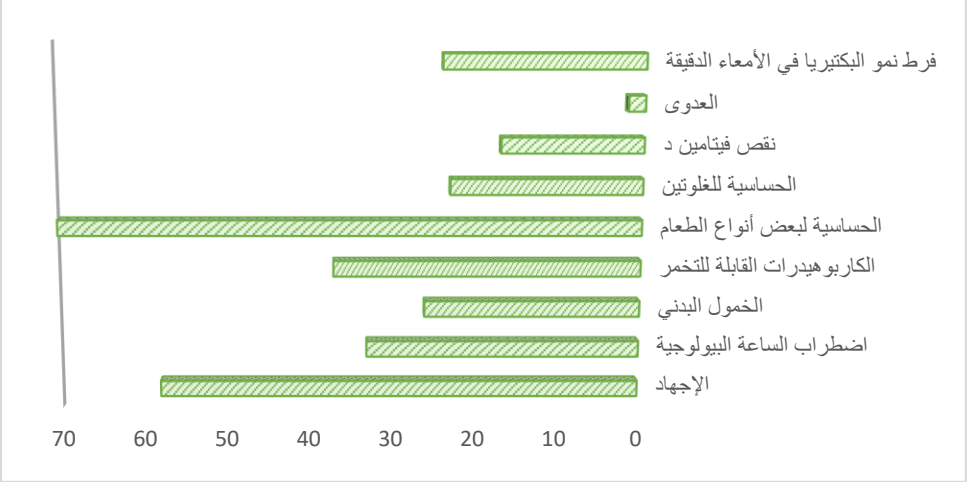
6. ما نوع متلازمة القولون العصبي التي يعاني منها المريض؟



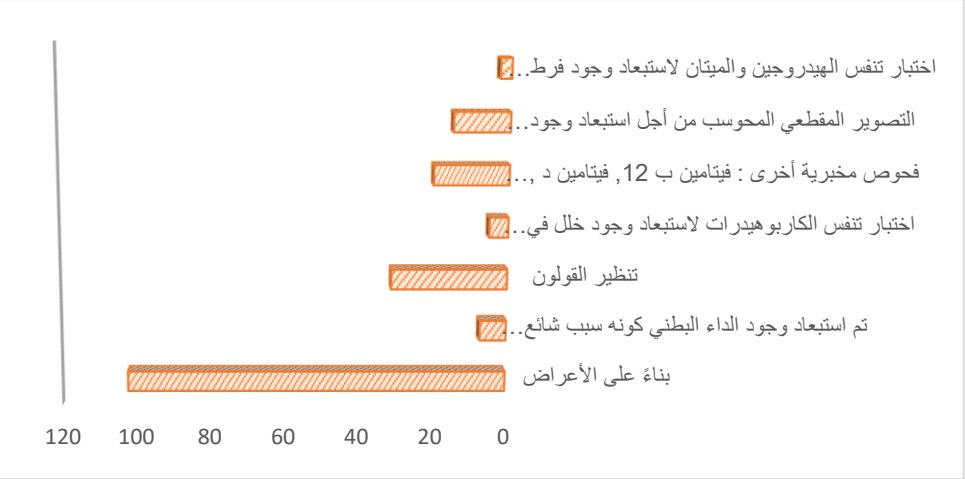
7. ما هي الأعراض التي يعاني منها المريض؟



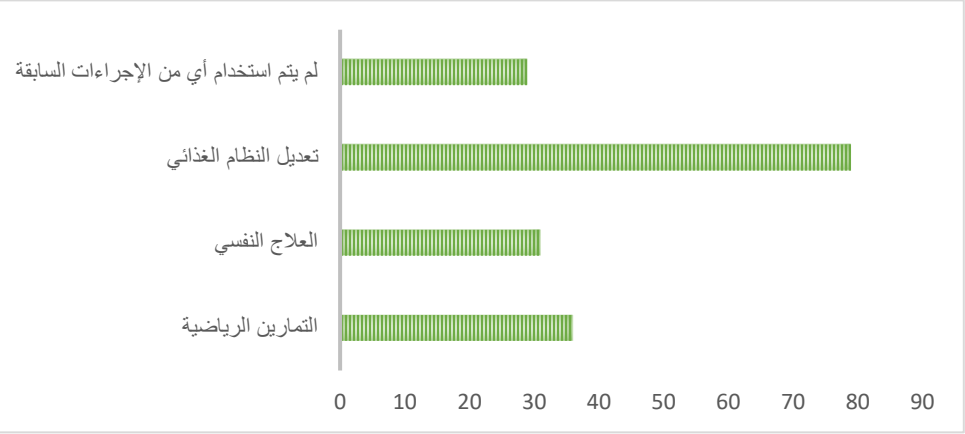
8. برأيك ما هي أسباب متلازمة القولون العصبي؟



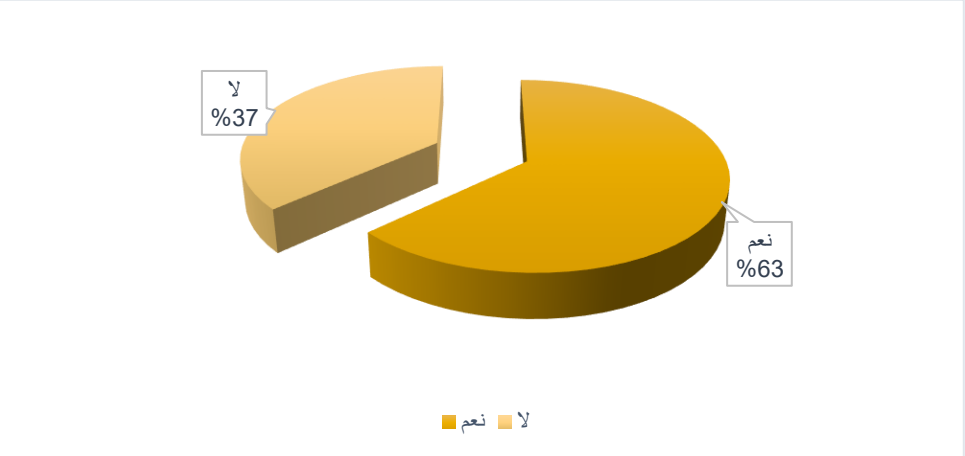
9. كيف تم تشخيص المرض؟



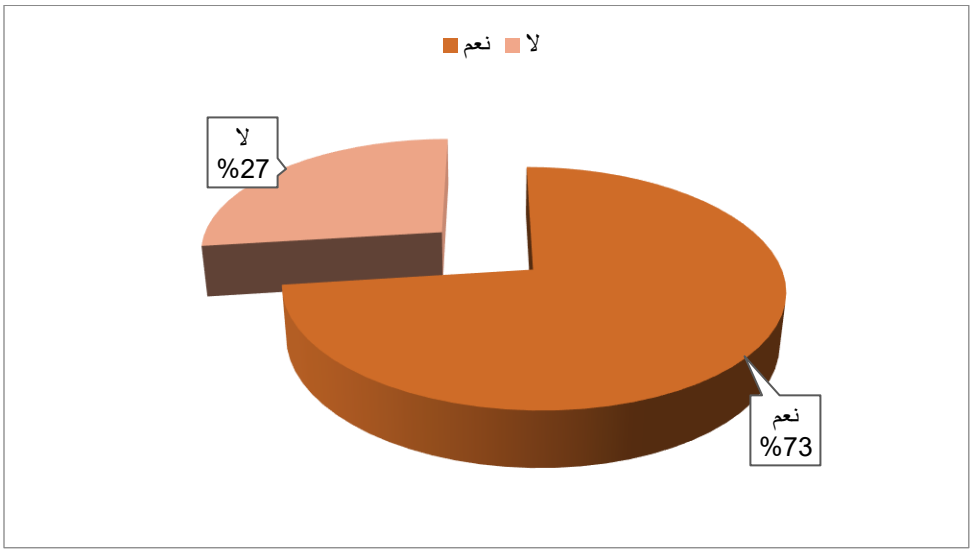
10. هل تم استخدام إجراءات غير دوائية في خطة العلاج؟



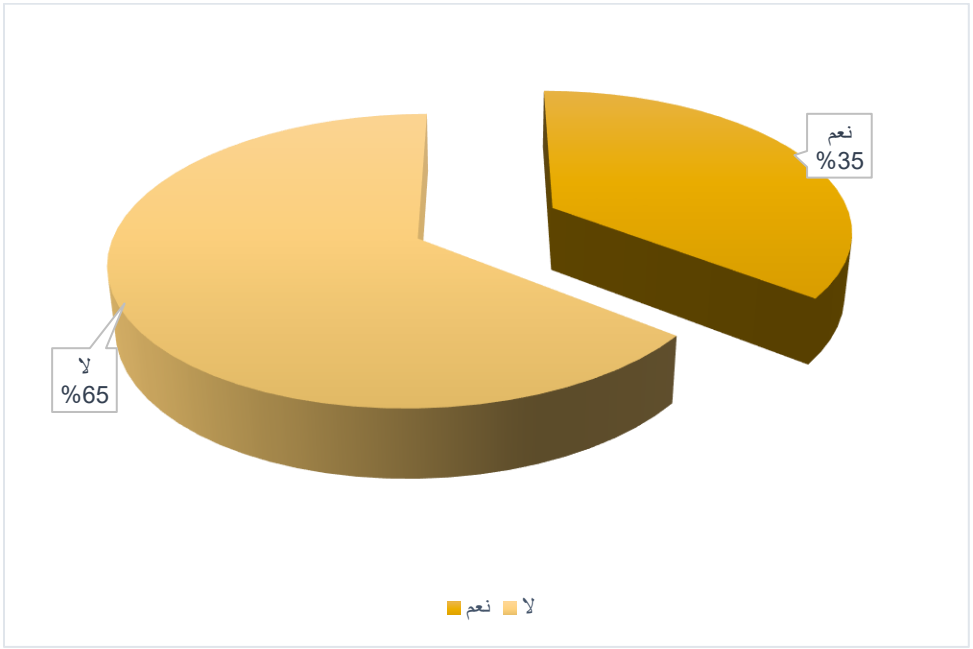
11. هل سمعت من قبل بالبروبيوتيك والبيريبايوتيك (البكتيريا الحية النافعة التي تتواجد في بعض أنواع الأطعمة والمشروبات والمكملات الغذائية)؟



12. في حال استخدامك لهذا العلاج هل تعتقد أنه يمكن استخدام البروبيوتيك في علاج متلازمة القولون العصبي؟



13. حسب معلوماتك هل من الممكن حدوث شفاء كامل من متلازمة القولون العصبي؟



References

1. Black, C.J.; Ford, A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 473–486.
2. Chang L, Lembo A, Sultan S. Spotlight: IBS treatment. Gastroenterology. 2022 July. 163(1):153.
3. Rome Foundation. Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs. Available online: https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/ (accessed on 20 June 2024).
4. Berry, S.K.; Chey, W.D. Integrated Care for Irritable Bowel Syndrome: The Future Is Now. Gastroenterol. Clin. N. Am. 2021, 50, 713–720.
5. Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology. 2022 Jul. 163(1):118-36.
6. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. Frontline Gastroenterol. 2014 Oct. 5(4):266-71.
7. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. Gut. 2017 Jun. 66(6):1075-82.
8. Francis, C.Y.; Morris, J.; Whorwell, P.J. The irritable bowel severity scoring system: A simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997, 11, 395–402.
9. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009 May. 136(6):1979-88.
10. 20. DuPont AW, Jiang ZD, Harold SA, et al. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. Digestion. 2014. 89(2):119-23.
11. Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. Neurogastroenterol Motil. 2011 Jan. 23(1):8-23.
12. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. J Neurogastroenterol Motil. 2016 Oct 30. 22(4):558-74.
13. Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol. 2014 Jul 15. 592(14):2967-80.
14. [Guideline] Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. J Gastroenterol. 2021 Mar. 56(3):193-217.
15. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. Front Cell Infect Microbiol. 2018. 8:13.
16. So D, Quigley EMM, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: review of mechanisms and effectiveness. Curr Opin Gastroenterol. 2023 Mar 1. 39(2):103-9.
17. Kim GH, Lee K, Shim JO. Gut bacterial dysbiosis in irritable bowel syndrome: a case-control study and a cross-cohort analysis using publicly available data sets. Microbiol Spectr. 2023 Feb 14. 11(1):e0212522
18. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2002 Dec. 123(6):1972-9.

19. Berumen A, Edwinson AL, Grover M. Post-infection irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am. 2021 Jun. 50(2):445-61.
20. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2019 Jan. 156(1):46-58.e7.
21. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. Gastroenterology. 2020 Oct. 159(4):1526-32.
22. Leite G, Rezaie A, Mathur R, et al, for the REIMAGINE Study Group. Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Feb. 22(2):259-70.
23. [Guideline] Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020 Feb. 115(2):165-78
24. Bennett, E.J.; Tennant, C.C.; Piesse, C.; Badcock, C.A.; Kellow, J.E. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. Gut 1998, 43, 256–261.
25. Konturek, P.C.; Brzozowski, T.; Konturek, S.J. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J. Physiol. Pharmacol. 2011, 62, 591–599.
26. Patel, A.; Hasak, S.; Cassell, B.; Ciorba, M.A.; Vivio, E.E.; Kumar, M.; Gyawali, C.P.; Sayuk, G.S. Effects of disturbed sleep on gastrointestinal and somatic pain symptoms in irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016, 44, 246–258.
27. Wisniewska-Jarosinska, M.; Chojnacki, J.; Konturek, S.; Brzozowski, T.; Smigielski, J.; Chojnacki, C. Evaluation of urinary 6-hydroxymelatonin sulphate excretion in women at different age with irritable bowel syndrome. J. Physiol. Pharmacol. 2010, 61, 295–300.
28. Mozaffari, S.; Rahimi, R.; Abdollahi, M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: A systematic review. Curr. Pharm. Des. 2010, 16, 3646–3655. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
29. Matsuzaki, J.; Suzuki, H.; Masaoka, T.; Tanaka, K.; Mori, H.; Kanai, T. Influence of regular exercise on gastric emptying in healthy men: A pilot study. J. Clin. Biochem. Nutr. 2016, 59, 130–133.
30. Shahabi, L.; Naliboff, B.D.; Shapiro, D. Self-regulation evaluation of therapeutic yoga and walking for patients with irritable bowel syndrome: A pilot study. Psychol. Health Med. 2016, 21, 176–188. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Nanayakkara, W.S.; Skidmore, P.M.; O'Brien, L.; Wilkinson, T.J.; Gearry, R.B. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: The evidence to date. Clin. Exp. Gastroenterol. 2016, 9, 131–142. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Marsh, A.; Eslick, E.M.; Eslick, G.D. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nutr. 2016, 55, 897–906.
33. [Guideline] Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2021 Jan 1. 116(1):17-44.
34. Van den Houte K, Bercik P, Simren M, Tack J, Vanner S. Mechanisms underlying food-triggered symptoms in disorders of gut-brain interactions. Am J Gastroenterol. 2022 Jun 1. 117(6):937-46.
35. Volta, U.; Pinto-Sanchez, M.I.; Boschetti, E.; Caio, G.; De Giorgio, R.; Verdu, E.F. Dietary Triggers in Irritable Bowel Syndrome: Is There a Role for Gluten? J. Neurogastroenterol. Motil. 2016, 22, 547–557.

36. Aziz, I.; Trott, N.; Briggs, R.; North, J.R.; Hadjivassiliou, M.; Sanders, D.S. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016, 14, 696–703.
37. Zanwar, V.G.; Pawar, S.V.; Gambhire, P.A.; Jain, S.S.; Surude, R.G.; Shah, V.B.; Contractor, Q.Q.; Rathi, P.M. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: A prospective, randomized, double blinded placebo-controlled trial. Intest. Res. 2016, 14, 343–350.
38. Bashir, M.; Prietl, B.; Tauschmann, M.; Mautner, S.I.; Kump, P.K.; Treiber, G.; Wurm, P.; Gorkiewicz, G.; Högenauer, C.; Pieber, T.R. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. Eur. J. Nutr. 2016, 55, 1479–1489. [Google Scholar] [CrossRef]
39. Abbasnezhad, A.; Amani, R.; Hajiani, E.; Alavinejad, P.; Cheraghian, B.; Ghadiri, A. Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: A randomized double-blind clinical trial. Neurogastroenterol. Motil. 2016.
40. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2022 Mar. 162(3):675-9.
41. [Guideline] Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology. 2022 Jul. 163(1):118-36.
42. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2019 Jan. 156(1):46-58.e7.
43. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30. 23(2):151-63.
44. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, Bengtsson U, Simren M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol. 2013 May. 108(5):634-41.
45. Rana SV, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014 Jun 28. 20(24):7587-601.
46. [Guideline] Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al, for the European H2-CH4-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol J. 2022 Feb. 10(1):15-40.
47. Bosman MHMA, Weerts ZZRM, Snijkers JTW, et al. The socioeconomic impact of irritable bowel syndrome: an analysis of direct and indirect health care costs. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep. 21(10):2660-9.
48. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Am J Gastroenterol. 2020 Feb. 115(2):190-201.
49. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2003 Feb. 98(2):412-9.
50. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. Gastroenterology. 2020 Oct. 159(4):1526-32.

51. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et al: Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 14:669–673. 2008. View Article: Google Scholar: PubMed/NCBI
52. Önal IK, Beyazit Y, Şener B, et al: The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. Turk J Gastroenterol. 23:509–514. 2012.PubMed/NCBI
53. Røseth AG, Aadland E and Grzyb K: Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 39:1017–1020. 2004.PubMed/NCBI
54. Sherwood RA: Faecal markers of gastrointestinal inflammation. J Clin Pathol. 65:981–985. 2012. View Article: Google Scholar: PubMed/NCBI
55. Vasant, D.H.; Paine, P.A.; Black, C.J.; Houghton, L.A.; Everitt, H.A.; Corsetti, M.; Agrawal, A.; Aziz, I.; Farmer, A.D.; Eugenicos, M.P.; et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut 2021, 70, 1214–1240.
56. Saha, L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. World J. Gastroenterol. 2014, 20, 6759–6773.
57. 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, 915–922.
58. Nunan, D.; Cai, T.; Gardener, A.D.; Ordóñez-Mena, J.M.; Roberts, N.W.; Thomas, E.T.; Mahtani, K.R. Physical activity for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2022, 6, CD011497.
59. Gravina, A.G.; Pellegrino, R.; Durante, T.; Palladino, G.; D'onofrio, R.; Mammone, S.; Arboretto, G.; Auletta, S.; Imperio, G.; Ventura, A.; et al. Inflammatory bowel diseases patients suffer from significant low levels and barriers to physical activity: The "BE-FIT-IBD" study. World J. Gastroenterol. 2023, 29, 5668–5682.
60. Keefer, L.; Ko, C.W.; Ford, A.C. AGA Clinical Practice Update on Management of Chronic Gastrointestinal Pain in Disorders of Gut-Brain Interaction: Expert Review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021, 19, 2481–2488.e1.
61. Ford, A.C.; Quigley, E.M.; Lacy, B.E.; Lembo, A.J.; Saito, Y.A.; Schiller, L.R.; Soffer, E.E.; Spiegel, B.M.R.; Moayyedi, P. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2014, 109, 1350–1366.
62. Lackner, J.M.; Mesmer, C.; Morley, S.; Dowzer, C.; Hamilton, S. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. J. Consult. Clin. Psychol. 2004, 72, 1100–1113.
63. Goodoory, V.C.; Khasawneh, M.; Thakur, E.R.; Everitt, H.A.; Gudleski, G.D.; Lackner, J.M.; Moss-Morris, R.; Simren, M.; Vasant, D.H.; Moayyedi, P.; et al. Effect of Brain-Gut Behavioral Treatments on Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Gastroenterology 2024, 167, 934–943.e5.
64. Keefer, L.; Palsson, O.S.; Pandolfino, J.E. Best Practice Update: Incorporating Psychogastroenterology into Management of Digestive Disorders. Gastroenterology 2018, 154, 1249–1257.

65. Lackner, J.M.; Jaccard, J.; Keefer, L.; Brenner, D.M.; Firth, R.S.; Gudleski, G.D.; Hamilton, F.A.; Katz, L.A.; Krasner, S.S.; Ma, C.-X.; et al. Improvement in Gastrointestinal Symptoms After Cognitive Behavior Therapy for Refractory Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 2018, 155, 47–57.
66. Flik, C.E.; Laan, W.; Zuithoff, N.P.A.; van Rood, Y.R.; Smout, A.J.P.M.; Weusten, B.L.A.M.; Whorwell, P.J.; de Wit, N.J. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): A multicentre randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019, 4, 20–31.
67. Wan, Y.P.; Ng, S.M. Hypnotherapy for persons with irritable bowel syndrome: A three-arm randomized controlled trial. Am. J. Clin. Hypn. 2022, 65, 110–135.
68. Khalif, I.L.; Quigley, E.M.; Makarchuk, P.A.; Golovenko, O.V.; Podmarenkova, L.F.; Dzhanayev, Y.A. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). J. Gastrointestin. Liver Dis. 2009, 18, 17–22.
69. Schäfer, E.; Ewe, K. Behandlung des Colon irritabile. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Buscopan plus, Buscopan, Paracetamol und Plazebo bei ambulanten Patienten mit Colon irritabile [The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon]. Fortschr. Med. 1990, 108, 488–492.
70. Cash, B.D.; Epstein, M.S.; Shah, S.M. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. Dig. Dis. Sci. 2016, 61, 560–571.
71. Nee, J.; Ballou, S.; Kelley, J.M.; Kaptchuk, T.J.; Hirsch, W.; Katon, J.; Cheng, V.; Rangan, V.; Lembo, A.; Iturrino, J. Peppermint Oil Treatment for Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Am. J. Gastroenterol. 2021, 116, 2279–2285.
72. Talley, N.J.; Kellow, J.E.; Boyce, P.; Tennant, C.; Huskic, S.; Jones, M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Dig. Dis. Sci. 2008, 53, 108–115.
73. 152. Ford, A.C.; Moayyedi, P.; Chey, W.D.; Harris, L.A.; Lacy, B.E.; Saito, Y.A.; Quigley, E.M.M. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am. J. Gastroenterol. 2018, 113 (Suppl. 2), 1–18.
74. 154. Awad, R.A.; Camacho, S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. Color. Dis. 2010, 12, 1131–1138.
75. Chapman, R.W.; Stanghellini, V.; Geraint, M.; Halphen, M. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. Am. J. Gastroenterol. 2013, 108, 1508–1515.
76. Lacy, B.E.; Levy, L.C. Lubiprostone: A novel treatment for chronic constipation. Clin. Interv. Aging 2008, 3, 357–364
77. Drossman, D.A.; Chey, W.D.; Johanson, J.F.; Fass, R.; Scott, C.; Panas, R.; Ueno, R. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—Results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009, 29, 329–341.
78. Lang, L. The Food and Drug Administration approves lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology 2008, 135, 7.

79. Rao, S.S. Plecanatide: A new guanylate cyclase agonist for the treatment of chronic idiopathic constipation. Therap Adv Gastroenterol. 2018, 11, 1756284818777945.
80. Chey, W.D.; Lembo, A.J.; Lavins, B.J.; Shiff, S.J.; Kurtz, C.B.; Currie, M.G.; E MacDougall, J.; Jia, X.D.; Shao, J.Z.; A Fitch, D.; et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am. J. Gastroenterol. 2012, 107, 1702–1712.
81. Rao, S.; Lembo, A.J.; Shiff, S.J.; Lavins, B.J.; Currie, M.G.; Jia, X.D.; Shi, K.; MacDougall, J.E.; Shao, J.Z.; Eng, P.; et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am. J. Gastroenterol. 2012, 107, 1714–1725.
82. Shah, E.D.; Lacy, B.E.; Chey, W.D.; Chang, L.; Brenner, D.M. Tegaserod for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in Women Younger Than 65 Years Without Cardiovascular Disease: Pooled Analyses of 4 Controlled Trials. Am. J. Gastroenterol. 2021, 116, 1601–1611.
83. King, A.J.; Chang, L.; Li, Q.; Liu, L.; Zhu, Y.; Pasricha, P.J.; Wang, J.; Siegel, M.; Caldwell, J.S.; Edelstein, S.; et al. NHE3 inhibitor tenapanor maintains intestinal barrier function, decreases visceral hypersensitivity, and attenuates TRPV1 signaling in colonic sensory neurons. Am. J. Physiol. Liver Physiol. 2024, 326, G543–G554.
84. Jailwala, J.; Imperiale, T.F.; Kroenke, K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. Ann. Intern. Med. 2000, 133, 136–147.
85. Lembo, A.J.; Lacy, B.E.; Zuckerman, M.J.; Schey, R.; Dove, L.S.; Andrae, D.A.; Davenport, J.M.; McIntyre, G.; Lopez, R.; Turner, L.; et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. N. Engl. J. Med. 2016, 374, 242–253.
86. Chang, L.; Lembo, A.; Sultan, S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014, 147, 1149–1172.e2
87. Barshop, K.; Staller, K. Eluxadoline in irritable bowel syndrome with diarrhea: Rationale, evidence and place in therapy. Ther. Adv. Chronic Dis. 2017, 8, 153–160.
88. Brenner, D.M.; Sayuk, G.S.; Gutman, C.R.; Jo, E.; Elmes, S.J.R.; Liu, L.W.C.; Cash, B.D. Efficacy and Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea Who Report Inadequate Symptom Control with Loperamide: RELIEF Phase 4 Study. Am. J. Gastroenterol. 2019, 114, 1502–1511.
89. Pimentel, M.; Lembo, A.; Chey, W.D.; Zakko, S.; Ringel, Y.; Yu, J.; Mareya, S.M.; Shaw, A.L.; Bortey, E.; Forbes, W.P. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N. Engl. J. Med. 2011, 364, 22–32.
90. Ford, A.C.; Harris, L.A.; Lacy, B.E.; Quigley, E.M.M.; Moayyedi, P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018, 48, 1044–1060.
91. Ford, A.C.; Brandt, L.J.; Young, C.; Chey, W.D.; Foxx-Orenstein, A.E.; Moayyedi, P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2009, 104, 1831–1844.
92. Rajilić–Stojanović, M.; Biagi, E.; Heilig, H.G.; Kajander, K.; Kekkonen, R.A.; Tims, S.; de Vos, W.M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011, 141, 1792–1801.

93. Slyepchenko, A.; Maes, M.; Jacka, F.N.; Köhler, C.A.; Barichello, T.; McIntyre, R.S.; Berk, M.; Grande, I.; Foster, J.A.; Vieta, E.; et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. Psychother. Psychosom. 2016, 86, 31–46.
94. Chey, W.D.; Hashash, J.G.; Manning, L.; Chang, L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. Gastroenterology 2022, 162, 1737–1745.e5.
95. Alrasheedi, A.A.; Jahlan, E.A.; Bakarman, M.A. The effect of low-FODMAP diet on patients with irritable bowel syndrome. Sci. Rep. 2025, 15, 16382.
96. Whelan, K.; Martin, L.D.; Staudacher, H.M.; Lomer, M.C.E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: An evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. J. Hum. Nutr. Diet. 2018, 31, 239–255.
97. van Lanen, A.-S.; de Bree, A.; Greyling, A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nutr. 2021, 60, 3505–3522.
98. Paduano, D.; Cingolani, A.; Tanda, E.; Usai, P. Effect of three diets (low-FODMAP, gluten-free and balanced) on irritable bowel syndrome symptoms and health-related quality of life. Nutrients 2019, 11, 1566.
99. Roncoroni, L.; Gori, R.; Elli, L.; Tontini, G.E.; Doneda, L.; Norsa, L.; Cuomo, M.; Lombardo, V.; Scricciolo, A.; Caprioli, F.; et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. Nutrients 2022, 14, 751.
100. Tosti, V.; Bertozzi, B.; Fontana, L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. J. Gerontol. Ser. A 2018, 73, 318–326.
101. Dominguez, L.J.; Di Bella, G.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. Nutrients 2021, 13, 2028.
102. El-Salhy, M.; Ystad, S.O.; Mazzawi, T.; Gundersen, D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). Int. J. Mol. Med. 2017, 40, 607–613.
103. Ghosh, T.S.; Rampelli, S.; Jeffery, I.B.; Santoro, A.; Neto, M.; Capri, M.; Giampieri, E.; Jennings, A.; Candela, M.; Turroni, S.; et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. Gut 2020, 69, 1218–1228.
104. Kasti, A.; Petsis, K.; Lambrinou, S.; Katsas, K.; Nikolaki, M.; Papanikolaou, I.S.; Hatziagelaki, E.; Triantafyllou, K. A Combination of Mediterranean and Low-FODMAP Diets for Managing IBS Symptoms? Ask Your Gut! Microorganisms 2022, 10, 751.
105. Kasti, A.N.; Katsas, K.; Petsis, K.; Lambrinou, S.; Synodinou, K.D.; Kapetani, A.; Smart, K.L.; Nikolaki, M.D.; Halvatsiotis, P.; Triantafyllou, K.; et al. Is the Mediterranean Low Fodmap Diet Effective in Managing Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Gut Microbiota? An Innovative Research Protocol. Nutrients 2024, 16, 1592.
106. Eswaran, S.; Muir, J.; Chey, W.D. Fiber and functional gastrointestinal disorders. Am. J. Gastroenterol. 2013, 108, 718–727.
107. Zuckerman, M.J. The role of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome: Therapeutic recommendations. J. Clin. Gastroenterol. 2006, 40, 104–108.

108. Vanhoutvin, S.A.; Troost, F.J.; Kilkens, T.O.; Lindsey, P.J.; Hamer, H.M.; Jonkers, D.M.; Venema, K.; Brummer, R.J. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. Neurogastroenterol. Motil. 2009, 21, 952-e76.
109. Oskouie, F.H.; Vahedi, H.; Shahrbaf, M.A.; Sadeghi, A.; Rashidkhani, B.; Hekmatdoost, A. Dietary fiber and risk of irritable bowel syndrome: A case-control study. Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench 2018, 11, S20–S24.
110. Roudi, F.; Khayyatzadeh, S.S.; Ghazizadeh, H.; Ferns, G.A.; Bahrami-Taghanaki, H.; Mohammad-Zadeh, M.; Ghayour-Mobarhan, M. The relationship between dietary intakes and prevalence of irritable bowel syndrome in adolescent girls: A cross-sectional study. Indian J. Gastroenterol. 2021, 40, 220–226.
111. Nagarajan, N.; Morden, A.; Bischof, D.; King, E.A.; Kosztowski, M.; Wick, E.C.; Stein, E.M. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 27, 1002–1010.
112. Atzler, J.J.; Crofton, E.C.; Sahin, A.W.; Ispiryan, L.; Gallagher, E.; Zannini, E.; Arendt, E.K. Effect of fibre fortification of low FODMAP pasta. Int. J. Food Sci. Nutr. 2024, 75, 293–305.
113. Bibbò, S.; Pes, G.M.; Dore, M.P. Coeliac disease from pathogenesis to clinical practice: Current concepts. Recent. Prog. Med. 2020, 111, 2.
114. Bascuñán, K.A.; Vespa, M.C.; Araya, M. Celiac disease: Understanding the gluten-free diet. Eur. J. Nutr. 2017, 56, 449–459.
115. Pessarelli, T.; Sorge, A.; Elli, L.; Costantino, A. The low-FODMAP diet and the gluten-free diet in the management of functional abdominal bloating and distension. Front. Nutr. 2022, 9, 1007716.
116. Aljada, B.; Zohni, A.; El-Matary, W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. Nutrients 2021, 13, 3993.
117. Rostami, K.; Bold, J.; Parr, A.; Johnson, M.W. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. Nutrients 2017, 9, 846.
118. Barbara, G.; Cremon, C.; Azpiroz, F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? Neurogastroenterol. Motil. 2018, 30, e13513.
119. FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; Amerian Córdoba Park Hotel: Córdoba, Argentina, 2001.
120. Collado, M.C.; Gueimonde, M.; Sanz, Y.; Salminen, S. Adhesion Properties and Competitive Pathogen Exclusion Ability of Bifidobacteria with Acquired Acid Resistance. J. Food Prot. 2006, 69, 1675–1679.
121. Doron, S.; Gorbach, S.L. Probiotics: Their role in the treatment and prevention of disease. Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2006, 4, 261–275.
122. Gueimonde, M.; Jalonen, L.; He, F.; Hiramatsu, M.; Salminen, S. Adhesion and competitive inhibition and displacement of human enteropathogens by selected lactobacilli. Food Res. Int. 2006, 39, 467–471.
123. Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 14, 491–502

124. Makras, L.; Triantafyllou, V.; Fayol-Messaoudi, D.; Adriany, T.; Zoumpopoulou, G.; Tsakalidou, E.; Servin, A.; De Vuyst, L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards Salmonella enterica serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. Res. Microbiol. 2006, 157, 241–247.
125. Sjögren, J.; Magnusson, J.; Broberg, A.; Schnürer, J.; Kenne, L. Antifungal 3-Hydroxy Fatty Acids from Lactobacillus plantarum MiLAB. Appl. Environ. Microbiol. 2003, 69, 7554–7557.
126. Hassan, M.; Kjos, M.; Nes, I.; Diep, D.; Lotfipour, F. Natural antimicrobial peptides from bacteria: Characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. J. Appl. Microbiol. 2012, 113, 723–736.
127. Oelschlaeger, T.A. Mechanisms of probiotic actions—A review. Int. J. Med. Microbiol. 2010, 300, 57–62.
128. Masselot, C.R.; Herrmann, A.; Carlstedt, I.; Michalski, J.-C.; Capon, C. Glycosylation of the two O-glycosylated domains of human MUC2 mucin in patients transposed with artificial urinary bladders constructed from proximal colonic tissue. Glycoconj. J. 2008, 25, 213–224.
129. Kim, Y.; Kim, S.-H.; Whang, K.-Y.; Kim, Y.-J.; Oh, S. Inhibition of Escherichia coli O157:H7 attachment by interactions between lactic acid bacteria and intestinal epithelial cells. J. Microbiol. Biotechnol. 2008, 18, 1278–1285.
130. Dykstra, N.S.; Hyde, L.; Adawi, D.; Kulik, D.; Ahrné, S.; Molin, G.; Jeppsson, B.; MacKenzie, A.; Mack, D.R. Pulse Probiotic Administration Induces Repeated Small Intestinal Muc3 Expression in Rats. Pediatr. Res. 2011, 69, 206–211.
131. Resta-Lenert, S. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). Gut 2003, 52, 988–997.
132. Llorente, C.G.; Muñoz, S.; Gil, A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. In Proceedings of the Nutrition Society; Cambridge University Press (CUP): Cambridge, UK, 2010; Volume 69, pp. 381–389.
133. Jones, R.; Desai, C.; Darby, T.M.; Luo, L.; Wolfarth, A.A.; Scharer, C.D.; Ardita, C.S.; Reedy, A.R.; Keebaugh, E.S.; Neish, A.S. Lactobacilli Modulate Epithelial Cytoprotection through the Nrf2 Pathway. Cell Rep. 2015, 12, 1217–1225.
134. Thomas, L.; Suzuki, K.; Zhao, J. Probiotics: A proactive approach to health. A symposium report. Br. J. Nutr. 2015, 114, S1–S15.
135. Kennedy, P.J.; Cryan, J.F.; Dinan, T.; Clarke, G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? World J. Gastroenterol. 2014, 20, 14105–14125.
136. Verdu, E.F.; Bercik, P.; Verma-Gandhu, M.; Huang, X.-X.; Blennerhassett, P.; Jackson, W.; Mao, Y.; Wang, L.; Rochat, F.; Collins, S.M. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. Gut 2006, 55, 182–190.
137. Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 14, 491–502.
138. Hamer, H.M.; Jonkers, D.M.A.E.; Vanhoutvin, S.A.L.W.; Troost, F.J.; Rijkers, G.; De Bruïne, A.; Bast, A.; Venema, K.; Brummer, R.-J.M. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. Clin. Nutr. 2010, 29, 738–744.

139. Chung, W.S.F.; Meijerink, M.; Zeuner, B.; Holck, J.; Louis, P.; Meyer, A.S.; Wells, J.M.; Flint, H.J.; Duncan, S.H. Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. FEMS Microbiol. Ecol. 2017, 93.
140. Kearney, S.M.; Gibbons, S.M. Designing synbiotics for improved human health. Microb. Biotechnol. 2017, 11, 141–144.
141. Ooi, S.L.; Correa, D.; Pak, S.C. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome—What is the current evidence? Complement. Ther. Med. 2019, 43, 73–80.
142. Gibson, G.R.; Roberfroid, M.B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. J. Nutr. 1995, 125, 1401–1412.
143. Swanson, K.S.; Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Reimer, R.A.; Reid, G.; Verbeke, K.; Scott, K.P.; Holscher, H.D.; Azad, M.B.; Delzenne, N.M.; et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020, 17, 687–701.
144. Markowiak-Kopeć, P.; Śliżewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients 2017, 9, 1021.