

Irritable bowel syndrome

متلازمة القولون العصبي syndrome

multiple manifestation

unknown etiology

→ irritable bowel syndrome

Treatment of IBS vs IBD

Lecture 5

↳ inflammatory
bowel
disease

* في كتيبة في ال treatment

وال diagnosis

هدول المرضين لأنهم

سببوا بعض

* مع تقارن بينهم في هذه

المحاضرة

Prof. Ahmed Shaaban

Professor of Pharmacology &

Senior Consultant of Endocrinology



* Very common → حوالي 85% من الناس مصابين فيه

* chronic

* functional → No organic pathological lesion in GIT

* idiopathic → unknown etiology (unknown for direct etiology)

* there is manifestation tetrad → indirect signs, كلاً من مجموعة أعراض المرض

① abdominal pain (colic)

② altered bowel frequency → fluctuating → constipation (يعني فرغ وقر) و diarrhea (فرغ سهل) . Constipation إلى الـ

↑
number of stool per day, changed than usual

Irritable bowel syndrome (IBS)

A very common chronic functional idiopathic GIT syndrome presenting with abdominal pain, altered or fluctuating bowel frequency & stool consistency, abdominal gas distension and varying degrees of anxiety or depression.

حرق
hard stool
و فرغ
soft

Often worsen after meals, with flare up for several days.

Associated manifestations may include mild ↑ mucus, defecation urgency, frequency of micturition & irregular menstruation. → there is no complete evacuation (يعني بيروح الحام و يرجع تأتي)

نبتة هرون
هذه الـ manifestation
مش شرط تكون
في كل الناس
المصابين

Also headache & fatigue.

Diagnosed by exclusion.

DD: IBD & cancer colon.

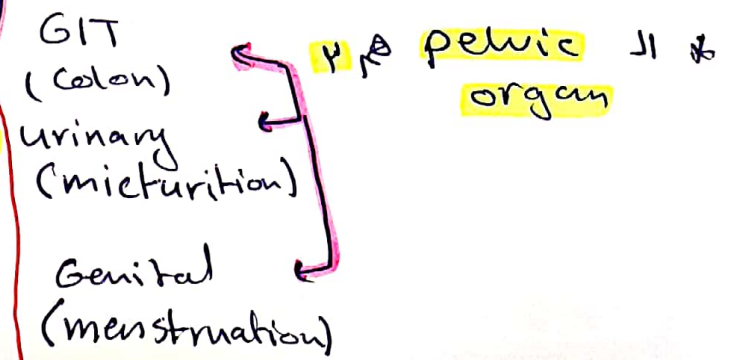
③ abdominal gas distension

④ varying degrees of anxiety → عشان هيك بسبوه القولون العصبي

Stimulation of any pelvic organ can lead to stimulation of other

pelvic reflex * في حاجة اسمها

* stimulation of colon
* stimulation of urinary
* frequency of micturition
* Genital system



الدليل على ال pelvic reflex
pelvic reflex
defecation قبل ما تولد بصير في

+ micturition

* كل ما سبق هو local manifestation
* بعد كان systemic manifestation
headache
Fatigue

* Most cause of headach is constipation

* هذول الأعراض ال ع الرئيسية وال ع الثانوية مشهوره وبتقريب ناس كثير
لكن للأسف ممكن تعمل masking لأعراض كثير خطيرة

Differential diagnosis DD → IBD, colon cancer

ك بعضي هاي الأعراض ممكن تكون في ال colon cancer

* This disease caused mainly by environmental (life-style change) and minimal genetic

* على أن أغلب أسبابه **environmental** يعني **controllable** (Controllable)

(1) أول سبب هو ال **diet** و هو ال **Food** ، ال لازم أبعد عنه
 (2) السبب الثاني (**intestinal dysbiosis**) يعني البكتيريا الضارة صارت **harmful bacteria** تفاعل مع بعض أنواع ال **Food** و يمكن
 يعني ال **product** تفاعل مع بعض أنواع ال **Food** و يمكن
 (**irritant product**)

وهي ال **product** مع **irritation** ال **bowel** و بالتالي (**IBS**)

(3) **stress** , **depression** , **anxiety** ← غالباً ال **anxiety** يتكون صارت سبب ال **depression**

(4) ال **obesity** يتخلى ال **movement** ال **colon** تقل و بالتالي ال **stool** يتكون

not easy و يصير صعب (**IBS**)

Etiology & associated mechanisms

Genetic & environmental.

Mainly by life style change and minimal genetic.

Diet: intolerance to some foods.

Intestinal dysbiosis.

Stress, anxiety or depression.

Sleep disorders, obesity & lack of exercise.

Altered 5-HT metabolism, autonomic imbalance & hormonal changes e.g. around menstruation.

Pelvic floor dysfunction specially in constipation, malfunction in GIT muscles, low grade inflammation & ↑ colon sensitivity to pain.

دائماً الناس الي ما يتحرك
 يصير صعب **Constipa.**
 لأن الحركة لل **abdominal muscles**
 يتأخر على حركة ال **intestine**

عشان هيك يصعب
 القولون العصبي

* ال (**autonomic imbalance**)

الناس لو عين ما نوع عيلوا ال **sympathetic**

و يكون عندهم **constipation**

و الناس عيلوا ال **para sym.**

و يكون عندهم **diarrhea**.

كـم الي عندهم **sympathetic**

وعندهم **constipation**

يكونوا عرضة لـ **IBS**

* ال **5-HT** ال **receptor** في ال **GIT**

motility اذا صار في خلل في ال **metabolism**

لـ **5-HT** مع يصير **constipation**

و بالتالي **IBS**

* ال **pelvic floor** الظروف يكون فيه حركة

صت يصير **colon evacuation**

لكن في ال **constipation** يكون في **dysfunction**

في هاد ال **floor** + يكون **malfunction**

في ال **GIT muscle** لأنها **controlled**

عن طريق ال **autonomic** أو ال **5-HT**

و بالتالي يصير **IBS**

* صحيح احنا حكيه انه المرض سببه **No organic** **Functional** **lesion**

لكن في عن اسبابه (**low grade** **inflammation**) يكون بيحس جدا (يعني بيحس بغيره)

↳ **within normal variation**

* في ناس طبعها يكونوا ← **very sensitive** **to pain** **pain** **in colon**

عن ال **constipation** أو ال **diarrhea**

diagnosed by exclusion يعني قلنا الأعراض تدل على أنه مرض

IBS أو cancer مع عكس صفة عن الأعراض التي تدلنا أنه المراد ليس IBS

إنما مرض آخر مثل IBD أو colorectal cancer

في أول سبب الي [] نجلينا شك هو العمر < 50

سبب ما نشت من الدكتور إنه ال IBD يتصيب كبار > 50 و يتصيب الصغار ال adult لكن إن صابت ال adult تتكون أعراضها واضحة وسهل تشخيصها ، لكن إن صابت كبار < 50 يصير في كنبطة بين IBD ، IBS خاصة إن صار recent changes in bowel habit

إذا صار في defecation في الليل وعنايه احتمال يكون IBD لأنه ال defecation أغلبه في النهار

Further investigations if

- * Age: > 50 years, with recent changes in bowel habit.
- * Family history of IBD or colorectal cancer. → على عكس ال IBS ال كان غالباً environmental
- * Nocturnal pain or defecation.
- * GIT bleeding, fecal occult blood or fecal calprotectin test.
- * New blood test is depending on intestinal dysbiosis.
- * Anemia or weight loss. كما يفيدنا في ال diagnosis

N.B. cancer colon is 3rd common cancer after lung & breast.

إذا في احتمال ال GIT bleeding يكون احتمال أكثر إنه IBD colorectal cancer
+ إذا صار في fecal occult blood يعني دم بجزية بسيطة في ال stool مستجبي ، يعني بنعرفه عن طريق test اسمه (fecal calprotectin test) وهذا يدل على إنه IBD

السلايد هاد كله يدل على ال IBD / colorectal cancer وليس IBS

* في الأكل large meals
more stimulation of bowel

* Chewing يخفف الحمل على ال Intestine

* ستحسن الأكل يكون في نفس الموعد يومياً حتى ينظم ال Colon habits

* لازم يوجد fluids بعد الأكل وليس أثناء الأكل حتى يسهل ال dilution of digestive juice

digestive juice

* لازم تزيد ال soluble fiber لأنه الألياف يسهل

movement of GIT, anti-inflammatory action
anti-oxidant action

بعض ما يكون فيه حاجات صناعية .

LIFESTYLE MODIFICATION

A) Diet:

1. Small frequent meals, chewing, slow eating, in the same time daily. Unprocessed & organic food. ↑fluids.

2. ↑soluble fibers e.g. vegetables, fruits, legumes & cereals specially in constipation. Except in acute flare up.

3. Probiotics & prebiotics for few weeks.

4. Avoid or ↓trigger foods:

1. Milk products: lactose intolerance → alter gut flora. severe pain

2. Insoluble fibers in.....

3. Flatulogenic foods e.g. legumes, cabbage, cauliflower, onion, eggs, fermented carbohydrates & carbonated drinks.

4. To less extent, trigger foods in ulcerative colitis (.....).

B) Exercise, ↓weight. , ↓stress. Sleep.

soluble fiber
فلايد ال بقوليات

زي الفول , لو شلنا القشوره

insoluble fiber
بقير

في كثير ناس عندها lactose intolerance

فلما اللاكتوز يكون موجود يسهل

alter gut flora

وتسهل ال harmful على

yoghurt عكس ال

beneficial gut flora يسهل

اع
لنظفها
في ال

* حركتها الكرفين يكون عنه Colic عن ان هناك ببطئ
 ↓ antispasmodic drugs

anticholinergic drugs ← ببطئ autonomic imbalance

smooth muscle relaxants ← ببطئ constipation مع كون

potent, more direct لا antimuscarinic لا
 for M3 receptor

Ca⁺⁺ channel block
 smooth muscle relaxant

peppermint (نعناع) لا Colic مع +

Drug therapy

A) Antispasmodic drugs: for abdominal pain. e.g.

1. Anticholinergic drugs as atropine & hyoscine substitutes.
2. Direct smooth muscle relaxants as mebeverine.
3. Peppermint: Ca⁺⁺ channel blocker in smooth muscles.

B) Antidepressants for depression:

Low dose daily for 4 weeks.

Mechanism: mainly for neuropathic pain modulation > depression.

→ selective serotonin reuptake inhibitors

TCA for diarrhea, SSRIs for constipation.

C) Antidepressants or anxiolytics for anxiety.

Peppermint مع لا Colic لكنه يقلل ال LESP وضار جدا في ال GERD

* ال Antidepressant من بس عن اعلى ال depression واما ليا

(multiple receptor affection) ال mechanism ل neuropathic pain modulation

* ال antidepressant نوعين ال ال TCA

tricyclic antidepressant

GIT motility ال anticholinergic بوني atropine like action وهو ال
 diarrhea في ال action وسببها

النوع الثاني [2] SSRIs يستخدم لل Constipation

c) antidepressants or anxiolytics for anxiety

(1) فكيف إنه ال anxiety يكون نتيجة ال depression

(2) ال anxiolytics أغلبها سهل ال addiction على ال anti depressant

عشان هقول ال بين بنفصل لإزالة ال anxiety ال سهل ال IBS

إنه نستخدم ال anti-depressant ال سهل ال anxiolytics

Simethicone → surface tension يقلل الهابون ، لا gas bubbles وتخرج بسهولة
يعني بدل ما ال gases متوزعة في ال GIT تجلبها تنجح كذا مع بعض وتطلع

* **charcoal** →
أحرامن الفحم الأسود

تجلب ال gas وتبضع فيها ال toxin ويجرب
particle
يتعمل (smooth mucus membrane)

C) Antiflatulent drugs in patients with gas distension due to IBS, PU, functional dyspepsia, postoperative and air swallowing.
Orally with or after meals and at bed time.

في حال شرب الماء بسرعة

Simethicone: It changes surface tension of gas bubbles,
→ coalesce → freeing of gas to be eliminated easily.

Charcoal: adsorbent, detoxicant, and soothing agent.

D) Prokinetics: ↓ accumulation of food in colon with gas formation.

E) Treatment of constipation or diarrhea.

Rifaximin is poorly absorbed antibiotic related to rifampin.

Against E coli. Used as tablets 200 mg tds 14 days in IBS if main symptom is diarrhea.

F) In hyperacidity: short course of acid – suppressants & antacids.

* ال food في ال GIT هو ال بول Gases ، فيعطى prokinetics
accumulation
حتى يقل ال accumulations

* **Rifaximin** → poorly absorbed
لا حتى يتغل locally
على ال GIT ويقتل
harmful bacteria

* في ناس عندهم
hyperacidity
وهي بتقل irritation
في ال GIT فيعطى
- antacid
- acid suppressant

* UC → in colon
 * crohn disease → colon + small intestine

المرضى هم دور chronic ومنه على طول بصيرها active في period
 للUlcer + inflammation في ال colon (في حالة ال crohn رح يكون مكان في
 ال small intestine)

وهذا ال inflammation يعني congestion / inflammatory cells

ممكن نسبة غيرم فيه تحول
 ال cancer خاصة بعد
 10 years.

Inflammatory bowel disease (IBD)

It includes **ulcerative colitis** & **Crohn's disease**.

A chronic disease characterized by periods of inflammation & ulcers in colon.
 * ↑↑ mucus or bloody stools, diarrhea, defecation urgency & abdominal pain.

* Investigations:

- Stools tests for:
 - Occult blood** → from inflammation and ulcer
 - Calprotectin**: a protein marker secreted by inflamed colon to monitor level of intestinal inflammation, effectiveness of ttt & relapse. **False positive by NSAIDs**.
- Colonoscopy.

بديني في IBD أكثر من ال IBS

خاصة إذا كان المرض حاد
 حاد كل ال colon (pancolitis)

* Etiology & associated mechanisms:

- Genetic & environmental.
- Overactive immune system.**
- Diet: intolerance to some foods. Intestinal dysbiosis.
- Stress, anxiety or depression.
- Sleep disorders, obesity & lack of exercise

رح يكون + في IBD
 رح يكون - في IBS
 باعدي أعطيت التت حتى
 ما يصير relapse

كل ما كان ال lesion ← distal يكون أمن (يعني إذا ما في ال rectum يكون منيع)
 وكل ما كانت ← proximal تكون severe + احتمال تحول ال malignant

* إذا علمت فحص stool وطلعت نتيجة ال microbe (-) وكان في mucus أو blood معناه يكون احتمال عنده IBD

لا يشابه نفس شيان ال IBS ، لكن هون في زيادة (overactive immune system) هناك في ال IBS كان فلاح الأكل ال irritable يعني irritation ، لكن هون في ال IBD ، الأكل
 يعني triggering ال immune system وبتحول ال immunogenic

في ال IBD أنا نحاف من ال cancer ، عنان هيك لازم آخذ فolic acid لأنه الأساسي بتؤخذ فolic acid نسبة هرون الكانسو عندهم بتقل 60%

ويعطي عمان (omega 3 fatty acid) + antioxidant لأنه في ال IBD عندي immune reaction

inflammatory + oxidative stress ، development على هاي ال reaction

فيالتي كما أعاكه هاي ال أسباب أعطي anti-inflammatory زي (omega-3 fatty acid) وأعطي antioxidant مع أقل ال manifestations ال IBD وأقل هرون الكانسو

* الكرمم ستخدم للعلاج لكن لازم نعط بجمية قليلة لأنه عنان يعل bleeding / renal stones

A) LIFESTYLE MODIFICATION

Similar to IBS +:

1. Folic acid (large dose, daily), omega 3 fatty acids & antioxidants.
2. Curcumin (low amounts, → bleeding & renal stones) is anti-oxidative, anti-inflammatory & anticancer used in IBD, GIT cancer & liver cirrhosis.

3) Avoid or ↓ trigger foods:

1. Fats. → العدو الأول لل IBD
2. Excess meats: specially fatty & red hydrogen sulfide → & DNA....
3. Milk products: lactose intolerance → alter gut flora.
4. Insoluble fibers → → irritation وتزيد ال inflammation وتيجل ulcer
5. Flatulogenic foods e.g.
6. Caffeine intolerance: coffee, tea, energy drinks, chocolate.

4) Avoid or ↓ UC trigger drugs:

NSAIDs (→ enteropathy) & antibiotics (→ intestinal dysbiosis).

اي عندهم UC يكون الكافيين مصدر الهم والسجائر مفيد
* ما لازم يوذوا NSAID لو عندهم pain يوذوا paracetamol

بعدين رح high grade dysplasia
بعدين رح cancer
عنان يقل ال لحمه ويركل دجاج وكحة .

لازم نحفف اللحمه خصوصاً اي فيها Red , fatty tissue
لأن هاي الأنشياء فيها hydrogen sulfide
اي بتجول اي irritant وتيجل changing
في ال DNA يعني رح
low grade dysplasia

هذا الدواء يعالج الـ UC و يمنع الـ cancer development
 لكن ~~مشكلته~~ مشكلته إنه ٨٠٪ منه يصير absorption في الـ intestinal
 وبالتالي مشرر يصل كمية كبيرة لـ colon

عشان اخليه يوصل الـ colon بكمية كبيرة بخلت منه نوعين
 يعني فطيرة حاجتين فيم 5-ASA → (Azo compound) (١ و ٢)
 و شبيكتهم مع بعض باء (N=N) و سميت الـ المركب الناتج الـ salazine
 النوع الثاني بل ما اخط 5-ASA مع نفس الـ molecule بجزءه compound آخر
 اسمه sulfapyridine و يصير اسم المركب الناتج Sulfasalazine

Drug therapy

A) Aminosalicylates

They contain 5- amiosalicylic acid (5-ASA) which acts only topically.

80% is absorbed in small intestine and does not reach distal small intestine & colon in sufficient amount.

To deliver it in these sites different formulations are used.

1. Azo compounds:

They contain 5-ASA bound to an azo (N=N) bond to another 5-ASA (alsalazine) or another compound as sulfapyridine (sulfasalazine).
 by N=N bond

Active 5-ASA is released in terminal ileum & colon by bacteria.

active gradient الـ و يطرح الـ released بصيرته \uparrow ما يوصل هون \uparrow by bacteria
 الـ هو 5-ASA

* Azo compound → 5-ASA bound by } 5-ASA
 } sulfapyridine

با إنه bound يعني مشرر يصير absorption و يصل موجود لغاية
 ما يقابل البكتيريا في الـ terminal ileum / colon و هناك يصير Release
 و يطرح الـ active الـ هي الـ 5-ASA substance

هاد النوع الثاني من ال 5ASA ، هاد يكون فيها ال 5ASA و بس .

لكن يكون **controlled time** ~~preparation~~ ، يعني في microgranules ما بتنتقل إلا في الجزء **release microgranules**

الأخيرة من ال intestine ، وبالتالي ما ح يصير **early absorbed** في ال SI ، هاي ما بتنتقل

tablets ، enemas / suppositories ، له في حالة ال **sigmoid colon** ، له في حالة ال **Colon / rectum**

لأنه في ال suppositories ح يوصل ل rectum لكن مش رح يوصل ال **sigmoid colon** ، عنان صحت بطني enemas في هاي الحالة

2. Mesalamine compounds: → drug of first choice

Contain timed- release microgranules releasing 5-ASA throughout intestine. Suppositories & enemas are given in affection of rectum & sigmoid colon respectively.

Mechanism:

1. Modulate COX & LOX- derived inflammatory mediators.
2. ↓ production of inflammatory cytokines.
3. ↓ cellular functions of lymphocytes & macrophages. ↓ immune + inflammatory changes in mucosa.

Uses: For treatment & maintenance of remission.

Adverse effects: له لأنه المرير رح يوخ هاي الأدوية طول عمر

Mainly by **sulfasalazine** (40% intolerance), more in slow acetylators, dose related. Rare in other formulations. e.g. GIT upset, headache, malaise, arthralgia. Sulfasalazine (only) causes hypersensitivity, oligospermia & ↓ folic acid absorption.

<p>إلى يعتبر toxic عنان صحت هاي الأدوية ال mesalamine compound بتكون أصلاً عنان صحت</p>	<p>وظيفة الأدوية هاي : بتعمل تعديل local immune response في ال colon فتعمل modulation لox - COX (2) بتقلل ال inflammatory cytokine ، إي لو صحت بتعمل colon cancer * ال AE بتقدر على ال Sulfasalazine لأنها بتقدر على وجود Sulfapyridine ال</p>	<p>التشخيص : Colonoscopy ، بنور على ال hyperemia ، congestion ، وبتأخذ من ال lesion biopsy</p>
---	--	--

acute cases في ال
يعطى (B) + (A)

تستخدم بكل الطرق
1) systemic (tablets)
2) enemas
3) suppositories

B) Glucocorticoids

Only in acute cases. Not in remission.

Mechanism is similar to aminosalicylates and ↓ gene transcription of NO synthase.

لغوي أعتوى
وكان highly toxic

immune disease
لأنه المرض (في حالات نادرة يعطيه)

C) Immunosuppressants

D) Anti TNF monoclonal antibodies

Infliximab (IV infusion).

Adalimumab (top selling drug) & golimumab (SC).

Vedolizumab is new, gut - specific.

ك تستخدم في الحالات اي
تكون فيها A + B غير
فعالات (هاي عالية جدا)
* ما ~~تأخذ~~ يتأخذ يومياً
كل ٤ أسابيع / ٨ أسابيع / شهر
used in low frequency rate

- دعوة لطيفة بعد اذنانم