

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Post-infectious irritable bowel syndrome

Emilija Šabatina¹, Mindaugas Stonis¹, Tomas Tvarijonas¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Summary

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disorder of the gastrointestinal tract, characterized by abdominal pain and altered bowel habit. The clinical severity largely varies, ranging from episodic mild pain up to severe daily symptoms, associated with psychological distress and a drop of quality of life. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is a common disorder when symptoms of IBS begin after an episode of acute gastroenteritis. IBS prevalence is reported in the range of 7-16%, the incidence of new IBS 12 months after the infection was 10.1%. The incidence appears higher after parasitic or protozoan infections at 49% compared to 13.8% after bacterial gastroenteritis. The risk of developing PI-IBS is associated with the severity of acute intestinal infection, duration of diarrhea, younger age, anxiety, depression and female gender. The pathogenesis of IBS is not entirely clear. It is thought that several factors may contribute to its development. Significant changes in intestinal microflora were observed in IBS: a decrease in coliform bacteria, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. and an increase in other organisms (e.g. *Enterobacteriaceae*). It is thought that gene polymorphism may influence the development of PI-IBS by increasing TNF- α concentration and decreasing IL-10 expression. Mast cells and enterochromaffin cells may increase visceral sensitivity and thus affect the onset of IBS symptoms. The PI-IBS pain can be caused by the slow recovery of damaged enteric nerves after infection. PI-IBS is diagnosed based on diagnostic criteria (Rome IV). The primary treatment for PI-IBS, as well as IBS, is symptomatic because the exact pathogenesis of this disease has not been elucidated. Treatment is focused on reassuring the patient and ensuring that the diagnosis is accurate. Treatment is given according to the patient's individual symptoms, with the aim of ensuring a good quality of life and work capacity.

Keywords: post-infectious irritable bowel syndrome, irritable bowel syndrome, IBS, PI-IBS, acute gastroenteritis.

Poinfekcinis dirgliosios žarnos sindromas

Emilija Šabatina¹, Mindaugas Stonis¹, Tomas Tvarijonas¹

¹ Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Dirgliosios žarnos sindromas yra lėtinis gastrointestinalinio trakto sutrikimas, kuriam būdingas pilvo skausmas ir pakitusi išmatų konsistencija bei tuštinimosi dažnis. Kliniškai ligos sunkumas pasireiškia labai skirtingai, pradedant nuo epizodinio nestipraus skausmo iki stipraus skausmo kasdien, susijusio su psichologiniu distresu ir gyvenimo kokybės blogėjimu. Poinfekcinis dirgliosios žarnos sindromas (PI-DŽS) yra dažnas sutrikimas, kai DŽS simptomai pasireiškia po ūminio gastroenterito epizodo. DŽS paplitimas svyruoja nuo 7 iki 16 proc., naujai diagnozuotų DŽS atvejų dažnis per 12 mėnesių laikotarpį nuo persirgtos gastrointestinalinės infekcijos yra 10,1 proc.. Didelis sergamumas DŽS nustatytas po parazitų bei pirmuonių sukeltų infekcijų – 49 proc., palyginti su 13,8 proc. po bakterinės kilmės gastroenterito. PI-DŽS išsivystymo rizika yra siejama su ūminės žarnyno infekcijos sunkumu, viduriavimo trukme, jaunesniu amžiumi, nerimu bei depresija ir moteriška lytimi. DŽS patogenezė nėra iki galo aiški, manoma, kad išsivystymą gali lemti keletas veiksnių. Sergantiems DŽS nustatytas ženklus žarnyno mikrofloros pasikeitimas: koliforminių bakterijų, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. kolonijų skaičiaus sumažėjimas ir kitų organizmų (pvz. *Enterobacteriaceae*) padaugėjimas. Manoma, jog genų polimorfizmas gali turėti įtakos PI-DŽS išsivystymui, nes lemia TNF- α koncentracijos padidėjimą ir mažesnią IL-10 raišką. Putliosios ir enterochromafininės ląstelės gali didinti visceralinį jautrumą ir taip turėti įtakos DŽS simptomų pasireiškimui. Dėl lėto pažeistų enterinių nervų atsistatymo po infekcijos atsiranda PI-DŽS būdingas skausmas. PI-DŽS diagnozuojamas remiantis diagnostiniais kriterijais (Roma IV). Pagrindinis PI-DŽS kaip ir DŽS gydymas yra simptominis, nes iki šiol nėra išsiaiškinta tiksli šios ligos patogenezė. Gydymas yra orientuotas į paciento nuraminimą ir užtikrinimą, jog nustatyta diagnozė yra tiksli. Skiriamas gydymas pagal individualius paciento simptomus, siekiama užtikrinti gerą gyvenimo kokybę bei darbingumą.

Raktažodžiai: poinfekcinis dirgliosios žarnos sindromas, dirgliosios žarnos sindromas, PI-DŽS, DŽS, ūminis gastroenteritas.

Apibrėžimas

Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) yra dažnas lėtinis funkcinis virškinimo trakto sutrikimas, kuriam būdingas pasikartojantis pilvo skausmas ar diskomfortas, susijęs su su pakitusia išmatų konsistencija ir tuštinimosi dažniu, nesant struktūrinių, uždegiminių ar biocheminių pakitimų.[2]

Remiantis diagnostiniais kriterijais (Roma IV): DŽS yra apibrėžiamas kaip pasikartojantis pilvo skausmas, pasireiškiantis ≥ 1 kartą per savaitę, pastaruosius tris mėnesius, trunkantis ≥ 6 mėnesius iki diagnozės nustatymo, susijęs su bent 2 iš šių reiškinių: defekacija, pasikeitusiu pasituštinimų dažniu, išmatų formos pasikeitimu.[1]

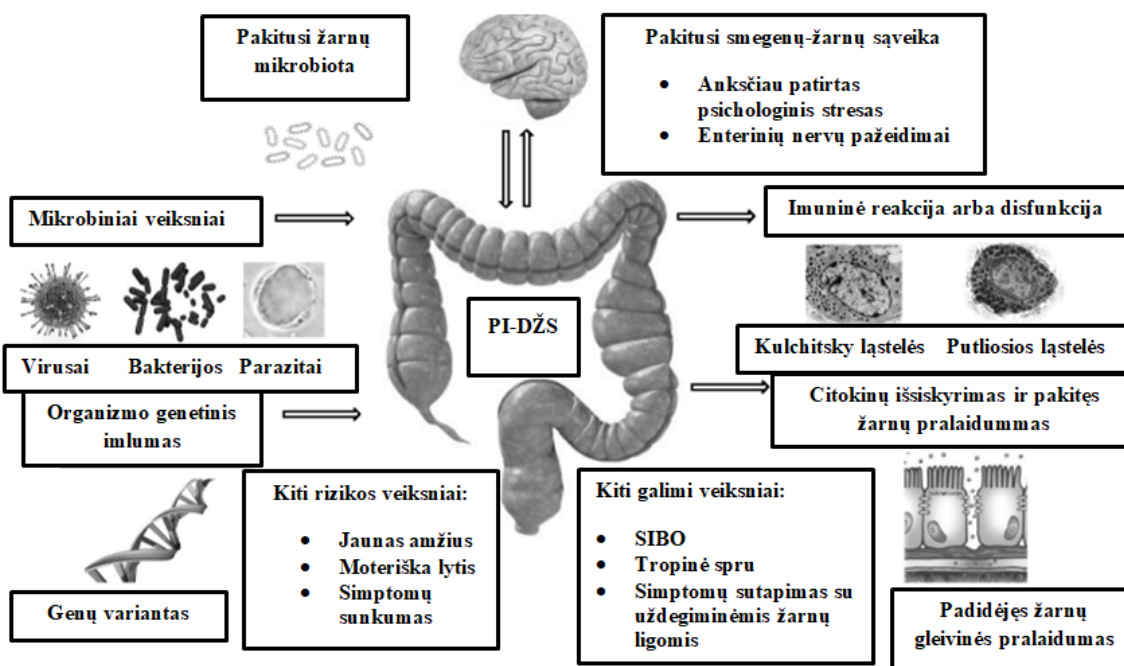
Poinfekciniam dirgliosios žarnos sindromui (PI-DŽS) būdingas staigus simptomų, nurodytų diagnostiniuose kriterijuose, pasireiškimas, po ūminio infekcinio gastroenterito epizodo, kuriam būdingi bent du iš šių simptomų: viduriavimas, vėmimas, karščiavimas arba infekcijos sukėlėjų radimas išmatų pasėlyje.[3]

Epidemiologija

Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) yra vienas iš labiausiai paplitusių virškinamo trakto sutrikimų, diagnozuojamų gastroenterologijos praktikoje. DŽS paplitimas Vakarų šalyse svyruoja nuo 7 iki 16 proc., dažniau pasireiškiantis moterims ir jaunesnio amžiaus asmenims. [4] Atlikus metaanalizę nustatyta, jog naujai diagnozuotų DŽS atvejų dažnis per 12 mėnesių laikotarpį nuo persirgtos gastrointestinalinės infekcijos buvo 10,1 proc.. Didelis sergamumas DŽS nustatytas po parazitų bei pirmuonių sukeltų infekcijų – 49proc., palyginti su 13,8 proc. po bakterinės kilmės gastroenterito.[5]

Etiologija

Pagrindinė PI-DŽS priežastis yra žarnyno infekcija, sąlygojanti uždegiminius procesus žarnyne ir tolimesnį jo funkcijų sutrikimą. Uždegiminių mediatorių susidarymas yra susijęs su PI-DŽS išsivystymu, tačiau iki šiol išlieka neaišku, kodėl dauguma pacientų pasveiksta, o kai kuriems pacientams persirgus ūmimi gastroenteritu išlieka žemo laipsnio uždegimas ir nuolatiniai simptomai. Patofiziologinė schema pavaizduota 1 pav. [6]



Pav.1 PI-DŽS patofiziologija

Rizikos veiksniai

PI-DŽS išsivystymo rizika susijusi su ūmios žarnyno infekcijos sunkumu, jei viduriavimas tęsiasi ilgiau nei 1 savaitę rizika padidėja mažiausiai dvigubai, jei ilgiau kaip 3 savaites rizika padidėja daugiau nei tris kartus.[6] Jaunesnis amžius susergant gastrointestinaline infekcija yra siejamas su padidėjusia rizika PI-DŽS išsivystymo.[9] Didesnę tikimybę PI-DŽS išsivystymo turi moterys. [8] Gretutinės būklės tokios kaip nerimas ir depresija (įvertintos ligonių nerimo ir depresijos skale) gastrointestinalinės infekcijos metu yra susijusios su padidėjusia rizika. Taip pat PI-DŽS sergantiems pacientams buvo nustatytas didesnis nerimo ir depresijos lygmuo lyginant su individualais, sirgusiais gastrointestinaline infekcija, tačiau kuriems vėliau neišsivystė PI-DŽS. Su padidėjusia rizika PI-DŽS išsivystyti siejama somatizacija, neurotiškumas,

ekstravertiškumas, neigiami įsitikimai apie ligą bei negatyvias emocijas sukėlę gyvenimo įvykiai, nutikę kelis mėnesius prieš gastrointestinalinės infekcijos epizodą.[4] Taikyta antibiotikoterapija siejama su padidėjusia rizika šio sutrikimo išsivystymui. Vyresniems nei 60 metų amžiaus asmenims PI-DŽS pasireiškia rečiau.[7] Anksčiau teigta, jog aktyvus rūkymas padidina PI-DŽS riziką 4,8 karto [13], tačiau vėliau atliktuose trijuose tyrimuose nerasta ryšio tarp rūkymo ir PI-DŽS. [10,11,12]

Patofiziologija

Infekciniai veiksniai

Įvairios patogenų rūšys ir infekcijos sunkumas sukelia skirtingą imuninį atsaką ir lemia PI-DŽS

išsivystymą bei jo sunkumą. Organizmai, gaminantys toksinus, sąlygoja sunkesnę ligos eigą dėl sukeliama žarnyno uždegimo. Norovirusinė infekcija gali sukelti tik ūmų žarnų gaurelių praradimą ir limfocitinę infiltraciją, todėl DŽS simptomai mažiau išreikšti, o *Salmonella* ir *Shigella* bakterijų sukeltas bakterinis enteritas gali sukelti opas storioje žarnoje yra siejamas su sunkesniais DŽS simptomais. [15] Vyraujantys DŽS simptomai atspindi pradinį žarnų uždegimą ir pažeidimą. Pavyzdžiui, viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai, įskaitant dispepsiją, ankstyvą sotumą ir anoreksiją, yra dažnesni po pirmuonių *Giardia lamblia* ir virusų sukulto gastroenterito, o viduriavimas dažniau pasireiškia po dizenterijos. Parazitinės infekcijos gali sukelti lėtinį uždegimą, [17] kuris pakeičia apielastelinį pralaidumą, palengvina antigenų patekimą iš žarnų spindžio į gleivinę ir sustiprina vietinės imuninės sistemos atsaką bei padidina uždegiminių mediatorių išsiskyrimą. [18] Vėmimas laikomas apsaugančiu simptomu, nes padeda sumažinti infekcijos sukėlėjų kiekį žarnose. [16]

Žarnų mikrobiota

Esant DŽS ir po ūminio gastroenterito epizodo nustatytas ženklus žarnyno mikrofloros pasikeitimas: sumažėjimas koliforminių bakterijų, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* ir padidėjimas kitų organizmų (pvz. *Enterobacteriaceae*). Dėl uždegiminių procesų taip pat sumažėja normalios fermentacijos produktų tokių kaip trumpųjų grandinių riebalų rūgščių, kurie slopinančiai veikia patogenus. [19] Naujausi molekuliniai tyrimų metodai padeda geriau suprasti disbiozę, atsirandančią sergant DŽS. Pacientams, sergantiems DŽS-D (DŽS vyraujant viduriavimui)

palyginti su sveikais savanoriais, buvo nustatytas *Proteobacteria* ir *Firmicutes* bakterijų kiekio padidėjimas, bet sumažėjimas *Actinobacteria* ir *Bacteroidetes* bakterijų. [20,21]

Genetiniai veiksniai

Duomenų apie genetinius rizikos veiksnius siejamus su PI-DŽS nėra daug. Nors yra įrodymų rodančių, jog genetiniai veiksniai gali turėti įtakos PI-DŽS išsivystymui, tačiau nėra nustatytų konkrečių genų. Anksčiau atliktuose tyrimuose parodyta, kad genų polimorfizmas gali turėti įtakos PI-DŽS išsivystymui, nes lemia TNF- α padidėjimą ir mažesnę IL-10 raišką, lyginant su kontroline grupe. [14]

Použdegiminės imuninės reakcijos

Enterochromafininės ląstelės yra specializuotos ląstelės, reaguojančios į intraluminalinį slėgį ir turinį, sekretuojančios serotoniną (5-HT). Pacientams, sergantiems PI-DŽS, atlikus žarnų biopsijas, ištirtoje medžiagoje buvo nustatytas padidėjęs kiekis enterochromafininių ląstelių. Pavyzdžiui, tiesiosios žarnos biopsijos leido nustatyti, jog *Campylobacter* sukeltos infekcijos padidina enterochromafininių ląstelių kiekį, o taip pat ir intraepitelinių limfocitų, T-limfocitų (CD3, CD4, and CD8) kiekį, o šie pokyčiai gali išlikti iki ketverių metų. [27,28] Enterochromafininių ląstelių hiperplazija padidina serotonino sekreciją, tai aktyvina žarnų judrumą ir sekreciją, kuri sąlygoja viduriavimą. Dėl uždegiminių procesų sumažėja serotonino transporterio poveikis dėl to sutrinka serotonino įsisavinimas ląstelėse ir skaidymas, o tai nulemia sustiprėjusį serotonino poveikį. [29] Nustatyta, jog po žarnyno infekcijos

padidėję putliųjų ląstelių, esančių arti enterinės nervų sistemos. [30] Visceralinio skausmo stiprumas yra susijęs su atstumu tarp putliųjų ląstelių ir enterinės nervų sistemos nervinių galūnių, kuo mažesnis atstumas, tuo stipriau pasireiškia skausmas. Padidėjusį visceralinį jautrumą, sergant PI-DŽS, gali sukelti putliosios ir enterochromafininės ląstelės.[31]

Žarnų-smegenų ašies pakitimai

Enterinių nervų kaip mediatorių svarba yra stebima PI-DŽS pasireiškime. Lėtas pažeistų enterinių nervų atsistatymas po infekcijos gali sukelti ir prailginti dėl PI-DŽS atsiradusį skausmą. Teigiama, jog sunkus žarnyno uždegimas gali lemti neurocheminio sąryšio pokyčius: tachikininų, vazoaktyvių polipeptidų, galanino ir hipofizės adenilatciklazę aktyvinančio polipeptido ekspresijos padidėjimą enterinėje nervų sistemoje. [22] Kruopščiai atrinkus 10 DŽS sergančių pacientų, kuriems pasireiškė labai sunkūs simptomai, atliktoje tuščiosios žarnos biopsijoje rastas padidėjęs kiekis limfocitų ir neuronų degeneracija mienteriniame rezginyje. [23]

Kita vertus, žmonės, patiriantys stresą, nerimą, hipochondriai, susidūrę su neigiamais gyvenimo įvykiais ir depresija turi didesnę riziką susirgti PI-DŽS. [24,25,26]

PI-DŽS diagnostiniai kriterijai

Remiantis PI-DŽS diagnostiniais kriterijais (Roma IV):

- 1) Pasikartojantis pilvo skausmas, pasireiškiantis ≥ 1 dieną per savaitę per pastaruosius 3

mėnesius, trunkantis ≥ 6 mėnesius iki diagnozės nustatymo. Pilvo skausmas susijęs su bent 2 iš šių reiškinių:

- a. defekacija,
 - b. pasikeitusiu pasituštinimų dažniu,
 - c. išmatų formos pasikeitimu.
- 2) Simptomai atsirado iškart po ūminio gastroenterito epizodo.
 - 3) Infekcinis gastroenteritas nustatytas išmatų pasėlio tyrimo rezultatu pacientui, kuriam pasireiškė simptomai, arba esant 2 iš toliau išvardintų simptomų (kai nėra atliktas išmatų pasėlio tyrimas):
 - a. karščiavimas,
 - b. vėmimas
 - c. viduriavimas
 - 4) PI-DŽS neturėtų būti diagnozuojamas prieš ūminio gastroenterito epizodą.*
*Kai kuriems pacientams prieš ūminį susirgimą gali pasireikšti nereguliari žarnų peristaltika (bet nesusijusi su dažnu skausmu, būdingu DŽS), kuri gali būti apibūdinama kaip besivystantis PI-DŽS. [4]

Diagnostika

PI-DŽS diagnozuojamas, kai ūmiai atsiranda simptomai, atitinkantys Roma IV kriterijus. Ūminės infekcijos simptomai, vėmimas, karščiavimas išnyksta po keletos dienų, bet diskomforto jausmas pilve, pūtimas ir viduriavimas išlieka. Dauguma pacientų, sergančių PI-DŽS, atitinka Romos IV kriterijus, tačiau trečdaliui pacientų gali pasireikšti vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, gleivių iš tiesiosios žarnos atsiradimas

arba pasireikšti mišrus DŽS tipas (kai vienodai dažnai stebimas tiek viduriavimas, tiek vidurių užkietėjimas). Be to, kitai pacientų grupei, persirgusiai sukėlusiu lengvesnius simptomus ar sporadiniu gastroenteritu, DŽS simptomai gali išsivystyti po kelių savaitių ar net mėnesių. Diagnozuojant DŽS ar PI-DŽS svarbu atmesti organinę patologiją galėjusią sukelti simptomų atsiradimą, ypač esant perspėjamiems („aliarmo“) požymiams (vyresnis amžius (> 50 metų), svorio mažėjimas, naktį jaučiami simptomai, anemija, kraujavimas iš tiesiosios žarnos arba melena, šeiminė gaubtinės žarnos vėžio anamnezė), taip pat diferencijuoti nuo kitų būklių: plonųjų žarnų bakterijų išvešėjimo sindromo, angliavandenių netoleravimo (pvz. laktozės ar fruktozės), malabsorbcijos sindromo dėl tulžies rūgščių stokos.

Nors šiuo metu PI-DŽS diagnozė pagrįdė grindžiama simptomais, tačiau ateityje didelę reikšmę gali turėti biomarkeriai. Biomarkeriai gali būti naudojami diferencijuoti PI-DŽS nuo uždegiminių žarnyno ligų, ypač opinio kolito, kuris taip pat gali pasireikšti ūmiai. Tokie biomarkeriai kaip kalprotektinas padeda nustatyti uždegimą žarnyne (kalprotektinas < 50 µg/g – nėra uždegiminio proceso, jei kalprotektinas > 100 µg/g – uždegiminis procesas yra). [6]

Gydymas

Iki šiol nėra konkrečių rekomendacijų ar gydymo taktikos skirtos PI-DŽS. Pacientų mokymas ir įtikinimas, jog nustatyta diagnozė yra tiksli yra itin svarbūs gydant šiuos pacientus. Savaimė suprantama, jog nerimą ir gyvenimo kokybę neigiamai veikiančys PI-DŽS simptomai turi būti gydomi. PI-DŽS kaip ir DŽS

gydymui gali būti vartojami įvairūs medikamentai. Skausmo ir tenezmų suvaldymas yra labai svarbus, todėl yra skiriami spazmolitikai, kai kuriais atvejais galima skirti triciklius antidepresantus, tačiau šie vaistai skiriami rečiau dėl nemalonaus šalutinio vaistų poveikio. Serotoninas (5-HT) turi įtaką DŽS patofiziologijoje. 5-HT₃ (5-hidroksitriptamino-3) antagonistai yra efektyvūs DŽS-D gydymui, 5-HT₄(5-hidroksitriptamino-4) antagonistai, pavyzdžiui Prucalopridum yra skiriami vidurių užkietėjimui gydyti. Po gastroenterito epizodo gali atsirasti tulžies rūgščių malabsorbcija. Patvirtinta, jog cholestiraminas (cholestiramine) gali palengvinti PI-DŽS simptomus, ypač esant viduriavimui. [14]

Apibendrinimas

DŽS dažnai pasireiškia po ūminio gastroenterito epizodo. PI-DŽS išsivystymo rizika yra siejama su ūminės žarnyno infekcijos sunkumu, kuo ilgiau tęsiasi viduriavimas tuo didesnė rizika vėliau susirgti PI-DŽS. Kiti rizikos veiksniai yra jaunesnis amžius, nerimas bei depresija, moterys serga dažniau nei vyrai. Pagrindinė PI-DŽS priežastis yra žarnyno infekcija, sąlygojanti uždegiminių procesus žarnyne ir tolimesnį jo funkcijų sutrikimą. Šiuo metu PI-DŽS yra diagnozuojama remiantis diagnostiniais kriterijais (Roma IV). Diagnozuojant PI-DŽS svarbi diferencinė diagnostika: perspėjamųjų („aliarmo“) simptomų buvimo išsiaiškinimas, žarnyno uždegiminės ligos atmetimas, taip pat diferencijuoti nuo kitų būklių, galėjusių sukelti simptomus. PI-DŽS kaip ir DŽS yra gydomas simptomiškai, nes specifinio gydymo nėra. Gydymo tikslas yra nuraminti pacientą, užtikrinti, jog nustatyta diagnozė yra tiksli ir paskirti reikiamą

simptominių gydymą, užtikrinant gerą gyvenimo kokybę bei darbingumą.

Literatūros sąrašas

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-1407. e5.
2. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015;313(9):949-958.
3. IACOB T, TATULESCU DF, DUMITRASCU DL. Therapy of the postinfectious irritable bowel syndrome: an update. *Clujul Med* 2017;90(2):133-138.
4. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019 Jan;156(1):46-58.e7.
5. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017 Apr;152(5):1042-1054.e1.
6. Lee YY, Annamalai C, Rao SSC. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 Sep 25;19(11):56-017-0595-4.
7. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009 May;136(6):1979-1988.
8. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut* 2012;61:214-219.
9. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, et al. Development and validation of a risk score for postinfectious irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2267-2274.
10. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:465-469.
11. Pitzurra R, Fried M, Rogler G, et al. Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J Travel Med* 2011; 18:250-256.
12. Jung IS, Kim HS, Park H, et al. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: a five-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:534-540.
13. Parry SD, Barton JR, Welfare MR. Factors associated with the development of post-infectious functional gastrointestinal diseases: does smoking play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct;17(10):1071-1075.
14. Sadeghi A, Biglari M, Nasseri Moghaddam S. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review. *Middle East J Dig Dis* 2019 Apr;11(2):69-75.
15. Lee YY, Rao SC. Post-infectious irritable bowel syndrome. *BiotaScope* 2015;2:10-6.
16. Neal K, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of

- the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997;314:779–82.
17. Motomura Y, Khan WI, El-Sharkawy RT, Verma-Gandhu M, Grecis RK, Collins SM. Mechanisms underlying gut dysfunction in a murine model of chronic parasitic infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299:G135460.
 18. Beatty J, Bhargava A, Buret A. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3976–85.
 19. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2:119–29.
 20. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:373–82.
 21. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:95.
 22. Simpson J, Sandler F, Humes D, Jenkins D, Wakelin D, Scholefield J, et al. Prolonged elevation of galanin and tachykinin expression in mucosal and myenteric enteric nerves in trinitrobenzene sulphonic acid colitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:392–406.
 23. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:1972–9.
 24. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of post-infective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1578–83.
 25. Moss-Morris R, Spence M. To “lump” or to “split” the functional somatic syndromes: can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom Med*. 2006;68:463–9.
 26. Gwee KA, Lu CL, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1601–7.
 27. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of post-infective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1578–83.
 28. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JM, Hebden J, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47:804–11.
 29. Keating C, Beyak M, Foley S, Singh G, Marsden C, Spiller R, et al. Afferent hypersensitivity in a mouse model of post-inflammatory gut dysfunction: role of altered serotonin metabolism. *J Physiol*. 2008;586:4517–30.

30. Wang L, Fang X, Pan G. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004;53:1096–101.
31. Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:71–8.