

# Valoarea diagnostică a unor tehnici moderne pentru evaluarea tubului digestiv inferior

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand: **Liliana Horea**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dan Lucian Dumitrașcu**



## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Tubul digestiv inferior: structură, funcții, explorare, patologie</b>	18
1.1. Definiție și structură	18
1.2. Fiziologie	20
1.3. Explorări	23
1.4. Patologie	24
<b>2. Manometria anorectală și biofeedback-ul anorectal</b>	31
2.1. Manometria anorectală	31
2.2. Biofeedback-ul anorectal	31
<b>3. Calprotectina, marker al inflamației intestinale</b>	42
<b>4. Sindromul populării intestinale bacteriene</b>	44
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	48
<b>2. Studiul 1: Evaluarea manometrică în patologia funcțională a tubului digestiv inferior</b>	50
<b>Studiul 1.1: Rolul manometriei anorectale în explorarea suferințelor tubului digestiv inferior</b>	
2.1. Introducere	50
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	50
2.3. Material și metodă	50
2.4. Rezultate	53
2.5. Discuții	57
2.6. Concluzii	58
<b>3. Studiul 1.2: Manometria anorectală și anxietatea</b>	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	59
3.3. Material și metodă	60
3.4. Rezultate	62
3.5. Discuții	64
3.6. Concluzii	65
<b>4. Studiul 1.3: Factori de succes și eșec în biofeedback-ul anorectal</b>	66
4.1. Introducere	66
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	67
4.3. Material și metodă	68
4.4. Rezultate	69
4.5. Discuții	74
4.6. Concluzii	75
<b>5. Studiul 1.4: Opțiuni terapeutice la bolnavi explorați prin manometrie anorectală</b>	76
5.1. Introducere	76
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
5.3. Material și metodă	77
5.4. Rezultate	78

5.5. Discuții	80
5.6. Concluzii	82
<b>6. Studiul 2: Inflamația în SII</b>	
<b>Studiul 2.1: Inflamația intestinală și popularea bacteriană</b>	83
6.1. Introducere	83
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	83
6.3. Material și metodă	84
6.4. Rezultate	88
6.5. Discuții	89
6.6. Concluzii	90
<b>7. Studiul 2.2: Tipul de SII și inflamația intestinală</b>	91
7.1. Introducere	91
7.2. Ipoteza de lucru/obiective	91
7.3. Material și metodă	92
7.4. Rezultate	95
7.5. Discuții	97
7.6. Concluzii	100
<b>8. Studiul 3: Integrarea unei lucrări românești de pionerat despre     intestinul iritabil postinfecțios, în circuitul informativ</b>	101
<b>9. Discuții generale</b>	107
<b>10. Concluzii generale</b>	109
<b>11. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	111
 <b>BIBLIOGRAFIE</b>	 114

**Cuvinte cheie:** funcțională, manometrie, anorectală, inflamație, calprotectină, suprapopulare bacteriană a intestinului subțire

## **Introducere**

Aparatul digestiv este un complex de organe și funcții a cărei abordare necesită adesea o divizare segmentară, cu scop didactic, practic și științific. Abordarea segmentară a tubului digestiv nu presupune însă abordarea reduționistă a patologiei digestive. Ne-am propus în cadrul acestei teze să abordăm un capitol foarte important al gastroenterologiei: suferințele intestinului subțire, gros și terminal. Motivul care ne-a determinat îl reprezintă discrepanța între frecvența și amploarea acestei patologii, comparativ cu corpul de literatură existent. Ne-am dorit totodată să fim în mijlocul unui efort concertat internațional de a cerceta aceste suferințe.

Așa cum este structura, la fel și patologia tubului digestiv inferior este complexă. Teza noastră cuprinde doar unele aspecte, considerate mai relevante, ale acestui grup de boli. Obiectivele pe care ni le-am propus și realizat s-au axat pe investigarea motilității anorectale, inflamației intestinale și a hipersensibilității viscerale. Ne-am propus totodată să evaluăm factorii care determină apelarea și succesul la biofeedback-ul și la terapia alternativă.

Teza pornește de la faptul că ne-am confruntat practic cu problematica investigației manometrice, esofagiene și anorectale, având ocazia să lucrăm direct în prima unitate de explorări funcționale digestive din Transilvania și una cu volumul de muncă cele mai ample. În cadrul acestei teze, ne-am propus să evaluăm aportul manometriei anorectale la diagnosticul suferințelor tubului digestiv inferior, mai ales al patologiei colonului. De aceea am evaluat rolul explorării manometrice în constipația cronică și incontinența anală. Asociat am urmărit valoarea testului de distensie cu balonaș pentru determinarea sensibilității viscerale, explorate prin distensie intrarectală.

Având șansa de a lucra în singurul centru din țară care practică biofeedback-ul anorectal, am dorit să studiem factorii de succes și de eșec ai acestei metode, încă puțin frecventate atât de medici cât și de pacienți. Rolul inflamației intestinale și prezența unui grad redus de inflamație în intestinul iritabil este un alt domeniu fierbinte de cercetare. Profitând de posibilitatea de a determina primii din țară Calprotectina fecală printr-un test semicantitativ, am prezentat aceste date. Și fiind de asemenea printre primii din țară care au determinat popularea bacteriană intestinală, am corelat aceste date cu cele legate de inflamația intestinală.

S-a constatat astfel că în general, acei pacienți cu intestin iritabil prezintă un grad de inflamație intestinală (evaluata prin testul intraluminal fecal cu calprotectină), care de fapt prezintă populare bacteriană intestinală.

O altă contribuție din această teză se referă la studiul pattern-ului de tratament alternativ la pacienții care sunt adresați serviciului de manometrie digestivă: aceste date sunt de pionierat la noi în țară, obținute cu mijloace simple și edificatorii pentru atitudinea pacienților cu suferințe cronice ale tubului digestiv inferior. În fine, am avut posibilitatea să detectăm și să prezentăm în această teză, un subiect de pionierat privitor la istoria cunoașterii intestinului iritabil: prima descriere a unui grup românesc, a intestinului iritabil postinfecțios.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Ipoteza de lucru/obiective**

Porțiunea terminală a tubului digestiv este extrem de complexă și frecventă. De aceea am dorit să contribuim la mai buna ei cunoaștere. Ea este, ca și la celelalte segmente ale tubului digestiv, organică și

funcțională. Noi am dorit să investigăm în primul rând patologia funcțională, care trebuie însă diferențiată de patologia organică, cu care de altfel am și comparat-o în unele studii.

Privitor la studiul amplu cu 4 substudii despre manometria anorectală, noi am aplicat această investigație atât în patologia funcțională cât și în cea organică. Patologia funcțională digestivă este încă incomplet cunoscută și tratată. Este nevoie de cercetări care să ducă înainte cunoașterea științifică în acest domeniu. Teza aceasta a fost îndreptată spre cunoașterea patogenzei tulburărilor funcționale digestive inferioare. Au fost de aceea elaborate mai multe cercetări, cu scopul de a arunca mai multă lumină asupra lor.

Am definit patologie funcțională digestivă inferioară patologia grupată în jurul intestinului (subțire și gros, cu modelul tipic, intestinul iritabil) și cu patologia anorectală aferentă asociată.

Teza noastră s-a ocupat cu următoarele domenii de studiu:

- Evaluarea motilității și percepției viscerale la pacienți cu intestin iritabil prin metoda manometriei anorectale. Fiind implicată direct în activitatea primului laborator de manometrie digestivă din Transilvania, am selectat pentru această teză un lot de bolnavi, spre a le urmări datele manometrice și a analiza indicațiile de manometrie și contribuția la diagnosticul final și am urmărit valoarea diagnostică a metodei. Pentru aceasta am realizat un studiu retrospectiv dintr-o bază de date ale laboratorului nostru de manometrie.
- În legătură cu aceasta, am studiat anxietatea pacienților cu indicație de manometrie, cu scopul de a vedea dacă această investigație produce anxietate sau dacă anxietatea este asociată bolii care a condus la manometrie. Acest studiu a fost realizat printr-un studiu prospectiv controlat.
- Pacienții cu patologie anorectală sunt pacienți dificili și deci susceptibili de a apela la terapie alternativă. Studiul nostru în premieră privind tratamentul alternativ al acestui grup de bolnavi s-a bazat pe un chestionar ad-hoc, ce a permis identificarea scorurilor de anxietate și corelarea lor cu sensibilitatea rectală.

## **Studiul 1: Evaluarea manometrică în patologia funcțională a tubului digestiv inferior**

### **Studiul 1.1:**

#### **Rolul manometriei anorectale în explorarea suferințelor tubului digestiv inferior**

##### **Ipoteza de lucru/obiective**

Pornind de la premisa că metoda este la noi puțin cunoscută și, și mai puțin uzitată, precum și pentru că lipsește o analiză retrospectivă a utilizării metodei (manometria anorectală), ne-am propus să întreprindem o „auditarea” a acestei metode.

Analiza pe care ne-am propus-o se referă la evaluarea metodei, deci stabilirea valorii diagnostice; totodată ne-am propus să efectuăm un studiu al indicațiilor manometriei anorectale

##### **Material și metodă**

A fost conceput un studiu retrospectiv tip „centru unic”, profitând de experiența unui centru specializat în explorări funcționale digestive, la care lucrez efectiv de peste 10 ani.

Protocolul a presupus revederea documentației pacienților trimiși la manometrie anorectală și cărora li s-a efectuat această investigație (pe baza consimțământului acestora). Au fost luați în studiu pacienți consecutivi pe un interval 5 ani. Nu au fost criterii de excludere, criterii de includere au fost reprezentate de cazurile trimise la laboratorul de explorări funcționale pentru manometrie anorectală. Un singur pacient în acest timp a refuzat investigația, după ce i s-a explicat în ce constă. Un alt pacient nu a colaborat în cursul explorării, așa încât explorarea a trebuit oprită. Am analizat doar pacienții ale căror trasee manometrice au fost corecte și interpretabile adică cei prezentați la capitolul rezultate.

Explorarea manometrică s-a realizat cu sondă cu perfuzie, în condiții staționare, inițial cu un aparat Synectics, apoi cu un aparat Sandhill.

### **Rezultate**

În protocol au fost admiși și investigați 112 pacienți: 77 de sex feminin, 35 de sex masculin. Ei prezentau vârsta 18-76 ani; medie $\pm$ DS=55 $\pm$ 12 ani.

**Indicațiile pentru manometrie anorectală:** Incontinență: 19

Constipație cronică: 87

Altele: 6

Proctalgie fugace 4,

Defecație incompletă 2

Am analizat rezultatele manometriei anorectale în funcție de indicație.

### **Manometria în incontinența anală**

Prin manometrie anorectală a fost confirmată în toate cazurile (n=19) incontinența anală.

Datele noastre au indicat așadar o valoare diagnostică de 100%, pentru că s-a constatat:

sensibilitate: 1

specificitate: 1

VPP: 1

VPN: 1

Hipersensibilitate rectală la distensie: 5 (26%). Acest rezultat este sugestiv pentru rectită, cauzată între altele de excesul de laxative sau clisme.

### **Manometria în constipația cronică (n=87)**

Rezultatele în constipația cronică:

Diskezie 54 (62%)

Hipertonie SAI: 47 (87 %)

Hipertonie SAE: 38 (70 %)

Lipsa RIA: 54 (100 %)

Megarect: 9 (10%)

Normal: 24 (28%)

Se observă din aceste date că un sfert dintre pacienții trimiși spre manometrie anorectală au rezultat normal. Aceasta se explică prin faptul că nu toate cazurile de constipație sunt produse terminal, ci că există și constipații de transport. De aceea am elaborat un algoritm diagnostic pentru investigarea pacienților cu constipație cronică, pe care l-am dori extins în practica generală.

S-a pus în evidență diskezia prin faptul că la acești pacienți lipsește reflexul inhibitor anal (RIA).

Numeroși pacienți cu diskezie prezintă și hipertonia sfincterul anal intern și sau extern.

Megarectul s-a constatat prin toleranța distensiei cu balon la valori mari, peste 250 ml aer.

Algoritm diagnostic, prezentat și în tratatul Grigorescu M, ed. Național 2000, est prevăzută completarea manometriei anorectale cu tranzitul colnic cu marcheri radioopaci. Prima explorare vizează motilitatea și percepția rectală, pe când al doilea test oferă informații despre tranzitul colnic total și segmentare.

Testul cu marcheri radioopaci pentru tranzit colnic: a fost aplicat la 24 din 87 pacienți cu constipație.

Metoda constă în ingerarea 3 zile consecutiv a câte 20 markeri radioopaci cu diametrul de max 3-4 mm și efectuarea unor radiografii abdominale pe gol în ziua a 4-a și a 7-a (38, 39).

Cei 24 pacienți aveau următoarele diagnostice manometrice: 18 cu diskezie, 6 cu rezultate de manometrie normală.

Datele obținute au relevat următoarele:

- transport încetinit: 9 (dintre care 6 cu diskezie)

- transport normal: 15 (dintre care 12 cu diskezie)

Analizând aceste observații, s-a calculat valoarea diagnostică a manometriei în cazul diskeziei, coroborat cu tranzitul colonic cu markeri radioopaci.

#### **Valoarea diagnostică în diskezie**

Analiza noastră a arătat următoarele valori:

Sensibilitate: 67%

Specificitate: 50%

VPP: 80%

VPN: 33%

Ceea ce înseamnă că valoarea manometriei oferă un diagnostic foarte bun în diskezie, dar inferior celui din incontinența anală.

#### **Studiul 1.2 :**

#### **Manometria anorectală și anxietatea**

##### **Ipoteza de lucru/obiective**

Ne-am propus să studiem corelația dintre acești factori; pe de o parte anxietatea pacienților cu intestin iritabil, pe de altă parte valorile volumului intrarectal care produce senzația de percepție la manometrie anorectală. În continuare am corelat valorile volumului distensiei intrarectale cu valorile anxietății. S-a continuat elaborarea unor curbe de corelație între aceste două valori.

##### **Material și metodă**

##### **Subiecți**

Au fost recrutați pacienți adresați laboratorului de explorări funcționale la care lucrăm Au fost selectați pacienți cu SII (sau IBS în engleză) și un lot de control.

Primul lot a cuprins pacienții cu IBS în număr de 30, ( $43 \pm 12$ ani) dintre care 63% au fost femei, iar al doilea lot de control a avut un număr de 15 pacienți ( $39 \pm 9$ ani), dintre care 53% femei.

##### **Lotul studiat pentru anxietate**

Criteriile de includere au fost: pacienții cu intestin iritabil (diagnosticat conform criteriilor Roma III, după excluderea suferințelor organice sau biochimice care pot modifica diagnosticul). Includerea în studiu s-a făcut în ordine consecutivă și după obținerea consimțământului informat. Subiecți cu SII a fost constituit dintre pacienți adresați serviciului de explorări funcționale digestive, pentru efectuarea manometriei anorectale. Așa cum se știe, indicațiile manometriei sunt constipația și incontinența, în general, De aceea toți subiecții acestui substudiu erau cu SII tip constipație (SII-C). Grupul martor a fost alcătuit ulterior, din voluntari sănătoși, încercând ca grupele să fie cât mai mult posibile potrivite ca sex și vîrstă (age and sex matched). Subiecți cu SII a fost constituit dintre pacienți adresați serviciului de explorări funcționale digestive, pentru efectuarea manometriei anorectale. Așa cum se știe, indicațiile manometriei sunt constipația și incontinența, în general, De aceea toți subiecții acestui substudiu erau cu SII tip constipație (SII-C).

Grupul martor a fost alcătuit ulterior, din voluntari sănătoși, încercând ca grupele să fie cât mai mult posibile potrivite ca sex și vîrstă (age and sex matched).

Anxietatea a fost investigată cu chestionarele lui Spielberger, STAI I și STAI II (43)

Utilizarea acestui chestionar se bazează pe faptul că orice scor de anxietate depinde de starea pacientului (deci anxietatea de moment, de exemplu înaintea manometriei anorectale) și anxietatea ca trăsătură, adică anxietatea generală, "de toată ziua", a pacientului.

Chestionarele au fost aplicate pacienților înainte de explorarea manometrică, în condiții standard. Martorii au fost investigați în aceleași condiții.

#### **Manometrie anorectală-distensie progresivă cu balon cu aer**

Protocolul ales de noi a presupus ca după explicarea detaliilor procedurale pacienților și înainte de efectuarea manometriei anorectale, după completarea chestionarelor STAI, efectuarea unei manometrii anorectale.

După cum se știe, în decursul acestei explorări se efectuează și distensie progresivă a rectului prin insuflare de aer cu siringa în balonul deja introdus în rect, la 6 cm de orificiul anal. Balonul este legat de cateterul de manometrie. Se efectuează insuflație în trepte de 10 cmc, după instruirea pacienților. Dacă se constată că senzația raportată de pacient nu este plauzibilă, se repetă investigația.

Nu a fost nevoie să excludem din studiu niciunul dintre pacienți pentru lipsă de colaborare.

Rezultatele de la manometrie, adică volumul minim la care subiectul a acuzat senzația de percepție și senzația de defecare, a fost înregistrată și corelată cu scorul STAI.

## **Rezultate**

Se constată că există o diferență de percepție între grupul cu SII și grupul de control. Această diferență se constată atât la volumului care evocă senzația de percepție, cât și la volumului mai mari, care evocă senzația de defecare. , Volumele care evocă senzația de defecare sunt mai mari decât volumele de distensie cu balonaș intrarectal care evocă senzația de percepție a unui corp străin intrarectal.

Scorurile de anxietate determinate cu chestionarul lui Spielberger STAI au oferit informații despre anxietatea ca stare și ca trăsătură la pacienții cu SII și la martori.

Rezultatele sunt mai mari în SII pe palierul trăsătură, comparativ cu palierul de anxietate stare. Aceasta înseamnă că la pacienți cu anxietate, așa cum sunt cei cu SII, o investigație minim invazivă, dar relativ necunoscută, produce anxietate.

### **Studiul 1.3:**

#### **Factori de succes și eșec în biofeedback-ul anorectal**

##### **Ipoieza de lucru/obiective**

Pornind de la faptul că lucrăm în singurul centru de biofeedback din țară, am dorit să evaluăm eficiența acestei metode. Impresionați de faptul că numeroși pacienți renunță la programul de antrenament prin biofeedback anorectal, ne-am interesat de valoarea acestei metode.

Prin urmare, am studiat cazurile cărora le-am indicat biofeedback anorectal, am urmărit câți pacienți se înscriu în program și câți termină și am studiat factorii de eșec și de succes.

## **4.3. Material și metodă**

### **Protocol**

Acest studiu se referă la experiența unui singur centru, pentru că în România nu există alte centre care să realizeze acest tratament.

### **Subiecți**

În studiu au fost înrolați 7 pacienți cu incontinență anală (2 bărbați și 5 femei) cu vârste cuprinse între 46-71 ani și 12 pacienți (6 bărbați și 6 femei) cu constipație terminală, cu vârste între 58-78 ani .

### **Procedura de feedback**

Acestor pacienți li s-au recomandat sesiuni de feedback, după ce au efectuat o manometrie anorectală și tranzit colonic cu markeri radioopaci. Manometria și testul cu markeri radioopaci pentru tranzitul de colon au permis stabilirea diagnosticului enunțat mai sus.



Sesiunile de biofeedback au fost programate de două ori pe săptămână pe o perioadă de 2-3 luni, după care continuă cu sesiuni lunare pentru 3-6 luni. Pacienții continuă în acest timp exercițiile acasă. Studiul a fost realizat pe o perioadă de 5 ani (2006 - 2011).

#### **Parametri urmăriți**

Au fost urmărite:

- Aderența la program
- Factori care au avut rol pozitiv și negativ în păstrarea aderenței
- Durata intervenției
- Evoluția simptomelor
- Calitatea vieții prin simplu interviu cu pacientul

Acești parametri au fost evaluați prin metodă calitativă, bazată pe aplicarea unui interviu structurat, cu întrebări deschise, adaptat nivelului de înțelegere a pacienților.

#### **Rezultate**

##### **Incontinență anală**

Pentru 5 din 7 pacienți cu incontinență anală rezultatele metodei au fost pozitive, permițându-le să mențină fecalele și să îmbunătățească calitatea vieții în mod afirmativ.

##### **Constipație terminală**

La pacienții cu constipație terminală, doar 5 au avut rezultate după efectuarea biofeedbackului anorectal, ajungând la un tranzit aproape normal. La 7 pacienți, răspunsul nu a fost pozitiv.

Am observat că 5 din cei 7 (71%) pacienți cu incontinență anală au răspuns favorabil la terapie, iar 2 din 7 (29%) nu au răspuns la biofeedback. Privitor la diskezie, 5 din 12 au răspuns favorabil (42%), în timp ce 7 din 12 nu au răspuns (58%)

##### **Factori care au avut rol pozitiv și negativ în păstrarea aderenței**

Cei 10 pacienți care au avut răspuns favorabil, au considerat că aderarea la acest program exclusivist de biofeedback reprezintă o premisă de succes și deci au fost motivați să participe. Cei care au întrerupt tratamentul au acuzat dureri locale, lipsa progreselor, depărtarea de centrul de studiu.

#### **Studiul 1.4:**

##### **Opțiuni terapeutice ale pacienților explorați cu manometrie anorectală**

##### **Ipoteza de lucru/obiective**

În România, nu există multe date referitoare la utilizarea de tratamente alternative. În acest studiu, am investigat utilizarea de terapii alternative de către pacienții examinați într-un centru medical terțiar de manometrie anorectală. Ne-am propus obiectivul de a aduce la vedere "fața ascunsă a iceberg-ului", adică acel consum pe "ascuns" de terapii alternative, pe care medicii îl ignoră, iar pacienții nu îl recunosc.

##### **Material și metodă**

##### **Protocol**

Studiu prospectiv unicentric. Au fost selectați pacienții ce au fost trimiși la un centru pentru explorări funcționale (manometrie anorectale). Am pornit de la premisa că acești pacienți sunt în observația unor centre terțiare sau secundare, deci acuzele lor sunt de durată.

Motivul manometriei a fost constipația, fiind vorba de pacienți cu SII. Este de considerat că acești pacienți au avut o înrăutățire semnificativă și nu au beneficiat de tratamentele alopate aplicate, indiferent de acesta. Unii dintre ei au folosit, de asemenea, biofeedback anorectal.

### **Subiecți**

Șaizeci de pacienți consecutivi, au fost incluși în studiu.

### **Lotul investigat pentru utilizarea de terapii alternative**

<b>Indicatori</b>	<b>Valori</b>
Sex M/F	38/22 (n)
Vârsta (Medie+/-SD)	55+/-10 (ani)
Nivel de educație: mic/mediu/mare	22/16/22 (n)

Pacienții au fost incluși în ordine consecutivă, dintre cei adresați laboratorului de manometrie anorectală. Criteriul de includere a constat în îndeplinirea criteriilor diagnostice de SII conform Roma III. Criterii de excludere au fost refuzul de a participa și lipsa criteriilor de SII.

### **Chestionar**

Utilizarea medicinei alternative a fost investigată cu un interviu structurat special dezvoltat. Acest chestionar a inclus întrebări despre:

- utilizarea de terapii alternative
- tipul
- cantitatea
- durata
- indicația

Acesta este un chestionar de o pagină, ușor de completat. Toți participanții au acceptat să completeze chestionarul, după instruire atentă. În unele cazuri a fost necesar ca întrebările să fie citite de către investigator (pacienți vârstnici).

### **Procedură**

Chestionarul a fost administrat după obținerea consimțământului informat, dar înainte de investigație, de către un personal calificat.

### **Rezultate**

Toți pacienții au fost de acord să participe la studiu, fapt ce a dus la o rată de 100% de răspuns. Indicațiile pentru manometriile anorectale au fost următoarele

<b>Indicația</b>	<b>Cazuri (n, %)</b>
Incontinență	18 cazuri (30%)
Constipație	33 de cazuri (55%)
Proctalgie	9 cazuri (15%).

Patruzeci și patru din 60 (73%) de pacienți au recunoscut că au utilizat una sau mai multe terapii alternative, de obicei, împreună cu respectarea prescripțiilor medicale, dietetice sau farmacologice. Terapiile alternative utilizate au fost: homeopatia 10 (17%), terapia pe bază de plante 36 (60%), acupunctură 1 (0,02%), rezonanță bioenergie 11 (18%). Unii pacienți au folosit mai mult de o metodă alternativă.

### **Terapiile alocate utilizate în SII**

<b>Terapie</b>	<b>Numar (%)</b>
Homeopatie	10 (17%)
Plante	36 (60%)
Acupunctura	1 (0.02%)
Bioenergie rezonanța	11 (18%)
Altele	2 (0.03%)

Se observă din acest studiu că, majoritatea pacienților noștri cu SII folosesc terapii herbale. Deci 2/3 folosesc plante, mai ales sub formă de ceai, spre a își putea controla simptomele, cu sau fără asociere cu terapiile alocate, pentru care există dovezi. Privitor la cine ce utilizează, a fost efectuată și o analiză care a urmărit să vadă, defalcăt, ce tip de SII ce terapii alternative utilizează.

Utilizarea de terapii alternativ a fost similară în toate cele trei subgrupuri de pacienți și apare în tabelul de mai jos.

### **Folosirea terapiilor alternative in conformitate cu rezultatul manometriei anorectală**

<b>Diagnosticul manometric</b>	<b>Incontinență (n=18)</b>	<b>Constipație (n=33)</b>	<b>Proctalgie (n=9)</b>
Nr cazuri n și % din lot	13(72%)	24 (73%)	7 (78%)
Grad se semnificație chi2	NS	NS	NS

Se observă că majoritatea pacienților aveau constipație, în ordine descrescătoare fiind cei cu forma diareică și cu proctalgie fugace asociată.

Cele mai multe terapii alternative au fost folosite de femeile cu un nivel scăzut de educație. Cei mai mulți oameni au utilizat mai mult de o metodă alternativă, cele mai frecvent utilizate fiind remedii din plante.

### **Studiul 2:**

#### **Inflamația intestinală și popularea bacteriană**

##### **Substudiul 2. 1.**

#### **Suprapopularea bacteriană intestinală SIBO și inflamația intestinală**

##### **Ipoteza de lucru/obiective**

Ne-am propus obiectivul de a determina prezența inflamației intestinale, acceptată azi în intestinul iritabil. Detectarea inflamației intestinale ne-am propus să o realizăm cu un test semicantitativ de calprotectină, până acum neutilizat în țara noastră.

Testul cu calprotectină este un test rapid și neinvaziv pentru detectarea inflamației intestinale din fecale.

În ipoteza noastră, prezența bacteriilor în concentrație mai mare decât normală, poate fi legată cu inflamația intestinală. Prin urmare, scopul acestui studiu a fost de a verifica dacă SIBO este asociat cu inflamația intestinală în IBS. Am urmărit prezența inflamației în SII-PI comparativ cu SII neinfecțios, prescurtat în acest capitol ca SII-NI.

Am dori așadar să estimăm nivelul de inflamație în intestinul iritabil postinfecțios și neinfecțios și să vedem dacă această inflamație este corelată cu flora intestinală.

##### **Material și metodă**

Pentru a îndeplini acest obiectiv, am organizat un studiu prospectiv, controlat.

## **Protocol**

Studiu prospectiv, controlat. Pacienții consecutivi cu SII au fost testați pentru inflamație intestinală și pentru SABO. Prin urmare, aceștia au fost testați și pentru inflamația intestinală. Am urmărit asocierea dintre SIBO și inflamația intestinală luminal în SII.

## **Subiecții**

Nouăzeci de subiecți consecutivi diagnosticați cu intestin iritabil în conformitate cu criteriile Roma III au fost incluși în acest studiu. Au fost 33 de bărbați și 57 de femei, cu vârste cuprinse între 19-72 ani (vârsta medie 50 ani). Toți pacienții au fost de acord să participe la studiu și au semnat consimțământul informat. Pacienții au fost trimiși la un examen oral, efectuate de către același medic dentist cu experiență (AP). Această examinare a fost oferită pacienților în scopul de a detecta orice factori potențiali locali de contaminare.

Criteriul de includere a fost reprezentat de ordinea consecutivă a pacienților. Desigur este vorba de cazuri corect diagnosticate de SII. Nu au existat criterii de excludere, singura condiționare fiind consimțământul informat.

## **Evaluarea SIBO**

Am folosit testul respirator de hidrogen cu glucoză (GHBT) (glucose hydrogen breath test). Testul a fost efectuat după 12 ore de post pentru fiecare pacient. După două măsurători a valorii de referință pentru hidrogen din aerul expirat, pacienții au primit 50 g glucoză dizolvată în 200 ml apă. În continuare, probele respiratorii au fost colectate și analizate la fiecare 10 minute timp de 3 ore. SIBO a fost confirmat în cazul în care a apărut un vârf al valorii pentru aerul expirat mai mare de 10 ppm peste valorile inițiale.

Pacienții s-au prezentat la ora 7h30 dimineața, în condiții *a jeun*. S-a procedat la dezinfectia cavității bucale cu clorhexidină. Apoi s-a determinat un expir forțat în condiții bazale. După aceea, s-a administrat glucoza și s-au efectuat înregistrări ale concentrației de H<sub>2</sub> până la pozitivare, sau maximum 180 min. Valorile normale sunt până la 10 ppm. Peste această valoare testul este considerat pozitiv.

## **Evaluarea inflamației intestinale**

Am folosit un test de fecal semicantitativ, ușor de utilizat și cu o valoare bună a coeficientului cost-eficiență (80). Calprotectina fecal este considerat un marker surogat fiabil pentru inflamația intestinală. Acesta este utilizat în mod obișnuit pentru evaluarea bolii inflamatorii intestinale (Morbus Crohn, colita ulcerativă), dar nivelurile sale pot fi ușor crescute în IBS.

Testul utilizat în acest studiu a fost unul semicantitativ, bazat pe metoda imunocromatografică, pentru a detecta prezența Calprotectin în fecale (CalDetect®, Sofar). Testul poate fi efectuat în aceeași zi, iar rezultatul este gata imediat, la fel ca în testarea hemoragiile oculte. Acest test indică numai rezultate negative sau pozitive. Pentru cazurile pozitive, testul permite una dintre aceste valori: T1 dacă calprotectina fecală <15 pg / g (sugerând inflamație minimă; T2 dacă calprotectina fecală = 15-60 pg / g; T3 dacă calprotectina fecală > 60 pg / g. Am considerat valoarea T2 ca fiind corespunzătoare pentru o inflamație intestinală la pacienții cu IBS de nivel scăzut. T3 reprezintă inflamații severe.

## **Rezultate**

### **Pacienți**

Grupul de pacienți consecutivi cu SII a inclus 33 de bărbați și 57 de femei. Intervalul de vârstă a variat între 19-72 ani (vârsta medie: 50 ani). Este un grup reprezentativ pentru pacienții noștri cu SII.

### Examenul cavității bucale

Este important la testul respirator cu H<sub>2</sub>, unde cavitatea bucală trebuie să fie aseptică.

Doar 33 dintre pacienți au putut beneficia de examenul oral efectuat de medicul stomatolog. Restul nu au avut timp pentru programare.

Dintre aceștia, 20 de pacienți din 33 au prezentat modificări dentare, linguale sau gingivale, dar nici unul nu putea să influențeze rezultatul examenului. Prin urmare, nu am stratificat în continuare grupul de pacienți în funcție de starea de gradul de sănătate dentară.

### SIBO

Dintre cei 90 de subiecți, am detectat SIBO la 24 dintre aceștia. Aceste date oferă o prevalență de 26,7% din SIBO la pacienții cu IBS. Principalele caracteristici ale subiecților sunt prezentate în tabelul 1, în funcție de starea lor SIBO: pozitiv sau negativ.

**Caracteristicile ale pacienților SII cu SIBO și fără SIBO sunt prezentate în tabel:**

Caracteristica	SIBO pozitiv N=24	SIBO negativ N=66	Semnificația diferenței
Vârsta (medie±SD)	44±10	39±9	NS
Sex M/F	9/15	24/42	NS
Nivel de educație: elementar/mediu/secundar	10/7/7	31/15/20	
Tip SII: C/D/M	8/4/12	29/11/26	

Legenda: tip SII: C=constipație; D=diaree; M=mixt

### Testul pentru inflamația intestinală

Toți subiecții au dat probe de fecale pentru efectuarea testului de calprotectină cu un test de fecale rapid semicantitativă. Rezultatele sunt afișate în tabelul 6.2.

**Numărul de pacienți cu rezultatul Calprotectin și testul GGBT pozitiv, respectiv negativ sunt prezentate în tabel:**

	Calprotectin pozitiv	Calprotectin negativ
SIBO pozitiv	16	8
SIBO negativ	13	53

Grupurile au fost comparate cu testul chi<sup>2</sup>. Calculul semnificației a dat un  $P = 2.5e-0,5$  și  $p < 0,05$ . Prin urmare, pacienții cu testul pozitiv la calprotectină au semnificativ mai frecvent SIBO. Decurge deci că suprapopularea bacteriană din intestinul subțire se asociază cu inflamația din intestin.

Testul a fost semicantitativ, astfel fiecare pacient ar putea avea un rezultat de la T1 la T3. Toți subiecții noștri considerați cu răspuns negativ au avut valoarea T1, toți subiecții pozitivi au avut valoarea T2 sau superioară, în conformitate cu datele anterioare.

### Substudiul 2. 2.

## **Tipul de SII și inflamația intestinală**

### **Ipoteza de lucru/obiective**

Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a afla dacă au existat diferențe în nivelul calprotectinei fecale la pacienții cu sindrom de intestin iritabil postinfecțios (SII-PI), în comparație cu pacienții cu intestin iritabil nonpostinfecțios (SII-NI) și cu boli inflamatorii intestinale.

Un obiectiv secundar a fost de a stabili utilitatea test rapid semi-cantitativ pentru calprotectina fecală în bolile intestinale organice și funcționale.

### **Material și metodă**

**Protocol:** Acesta a fost un studiu transversal efectuat într-un spital public timp de șase luni în anul 2012.

#### **Subiecții**

##### **Pacienții cu SII**

Un număr de 116 pacienții consecutivi cu SII, care s-au adresat unui singur departament de gastroenterologie, au fost prospectiv incluși în acest studiu, după obținerea consimțământului informat. Pacienții au fost diagnosticați cu SII, conform criteriilor Roma III, adică dureri abdominale, în medie, cel puțin trei zile pe lună, prezente în ultimele trei luni, cu debutul simptomelor începând cu cel puțin 6 luni înainte, în absența oricăror altor cauze organice sau de laborator.

Din cei 116 pacienți cu SII, 76 (65,5%) au fost femei, iar vârsta medie a fost de  $48 \pm 12$  ani. Ei au fost grupați în două subgrupuri și anume un grup cu sindrom de intestin iritabil postinfecțios SII-PI și un grup cu sindrom de intestin iritabil non-postinfecțios SII-NI. Diagnosticul de sindrom de intestin iritabil postinfecțios a fost stabilit prin chestionarea pacienților cu privire la istoricul lor medical în anul dinaintea apariției sindromului de intestin iritabil. Pacienții au fost atribuiți grupului de sindrom de intestin iritabil postinfecțios în cazul în care au recunoscut un eveniment declanșator care a constat într-un episod acut de gastroenterita (greață, vărsături și diaree), în anul dinaintea apariției simptomelor pentru sindromului de intestin iritabil, iar la grupul de intestin iritabil nonpostinfecțios grupul de pacienți care nu își amintesc de un astfel de episod în trecut. Douăzeci și patru de pacienți (20,6%) au avut sindrom de intestin iritabil postinfecțios, 15 fiind de sex feminin. Cele două grupuri au fost de vârstă și sex similare.

Pacienții cu boli cardiovasculare coexistente, pulmonare, hepatice, renale, sau boli musculo-scheletale, deficit imun sever, boli maligne, abuzul de alcool, sau care primesc medicamente non-steroidale, anti-inflamatoare au fost excluși din studiu, aceste stări putând fi asociate cu inflamația intestinală. 14 pacienți cu sângerări menstruale sau nazale în cele cinci zile înainte de testarea calprotectinei fecale au fost, de asemenea, excluși, deoarece aceste sângerări ar putea crește nivelul calprotectinei fecale.

##### **Pacienții cu boli inflamatorii intestinale**

De asemenea, am aplicat același test semi-cantitativ la un grup de pacienți cu o probabilitate foarte mare a prezenței inflamației intestinale - pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Am selectat 20 de pacienți consecutivi (8 femei) cu boli inflamatorii intestinale: 15 cu Colită ulcerativă, 3 pacienți cu boală Crohn și 2 pacienți cu colită nespecifică. Vârsta și sexul a fost similar cu cele ale pacienților din grupul cu sindrom de intestin iritabil. Vârsta medie a grupului de pacienți cu boli inflamatorii intestinale a fost de  $47 \pm 13$  ani. Diagnosticul bolii inflamatorii intestinale s-a bazat pe aspectul macroscopic al mucoasei colonului în timpul endoscopiei digestive inferioare, și a fost confirmată la analiza histopatologică a biopsiilor de colon. Pacienții au fost fie la primul puseu al bolii, sau în timpul unei perioade mai lungi de remisiune fără tratament. Pacienții cu complicații ale bolii Crohn (fistule, abcese, sau stricturi intestinale simptomatice care necesită intervenții chirurgicale) au fost excluși.

Toți pacienții din ambele grupuri, cei cu sindromul de intestin iritabil și cei din grupul cu boli inflamatorii intestinale au fost evaluate cu ajutorul unui test de Calprotectina fecală semicantitativă.

##### **Evaluarea calprotectinei fecale**

Am evaluat inflamația intestinală cu un test rapid semicantitativ disponibil în comerț, CalDetect®, SOFAR (Trezzano Rosa, Italia), folosind o metodă imuno-cromatografică pentru a detecta prezența calprotectinei din fecale. Există studii care arată că testele rapide sunt utile ca un test de screening pentru excluderea inflamației gastro-intestinale atunci când se utilizează cut-off de 15 mcg / g, cu o valoare predictivă negativă de 94% .17 Testul poate fi efectuat în aceeași zi, sau în cel mult o săptămână, dacă fecale au fost păstrate la frigider între 2-8°C. Avantajul său major este că rezultatul este disponibil în 15 minute. Am aplicat întotdeauna testul în prima oră după obținerea probei de fecale. Conform acestui test, rezultatul poate fi negativ sau pozitiv.

În conformitate cu specificațiile de producători, prezența unei benzi de control de culoare roșie (C) indică numai că calprotectina nu este prezentă în fecale, și ne-am referit la această situație ca un test clar negativ. Prezența a două benzi de culoare (C, T1) corespunde unei calprotectine fecale <15 mcg / g, și a fost menționat în studiul nostru ca test T1 pozitiv. Prezența a trei benzi de culoare (C, T1, T2) indică o calprotectină fecale între 15-60 mcg / g și a fost menționat în studiul nostru ca testul T2 pozitiv. Prezența a patru benzi de culoare (C, T1, T2, T3) indică o calprotectină fecală > 60 mcg / g, și a fost menționat în studiul nostru ca T3 test pozitiv.

Astfel, în conformitate cu acest test, evaluarea calprotectinei fecale poate da una dintre următoarele rezultate: negative sau pozitive; dacă este pozitiv, testul oferă una dintre cele trei valori: T1 dacă calprotectina fecală <15 mcg / g (sugerând inflamație minimă; T2 dacă calprotectina fecală = 15-60 mcg / g (inflamație moderată); T3 dacă calprotectina fecală > 60 mcg / g (inflamații severe).

#### **Rezultate**

##### **Calprotectina fecală la pacienții cu SII**

Opt pacienți (33%) cu SII-PI din 24 pacienți și 9 pacienți (9,8%) cu SDII-NI din 92 a avut un test de calprotectină pozitiv T1 (Figura 3). Nici unul dintre pacienți nu au avut un test pozitiv cu valoarea T2 sau un test pozitiv cu valoarea T3, astfel încât nici unul dintre pacienți cu sindrom de intestin iritabil nu au avut inflamație moderată sau severă. Toți ceilalți pacienți cu sindrom de intestin iritabil, din ambele grupuri, au avut un test de calprotectină fecală negativ (T0). Procentul de pacienți cu o inflamație ușoară -test calprotectină fecală pozitiv (T1), a fost semnificativ mai mare ( $Z = 2,9$ ,  $p < 0,001$ ), în grupul cu sindrom de intestin iritabil postinfecțios, comparativ cu grupul cu sindrom de intestin iritabil nonpostinfecțios.

##### **Calprotectina fecală la pacienții cu boli inflamatorii intestinale**

Din 20 de pacienți cu boală inflamatorie intestinală, nici unul nu a avut un test negativ pentru calprotectina fecală. Majoritatea pacienților cu boli inflamatorii intestinale (16/20) au avut un test de calprotectină fecală T3 pozitiv, sugerând inflamații severe.

Calprotectina este pozitivă și în unele cazuri de sindrom de intestin iritabil.

Dacă în bolile inflamatorii intestinale inflamația, prin definiție, este exprimată în toate cazurile, în sindromul de intestin iritabil inflamația este prezentă într-o minoritate de cazuri și ea este mai ales de nivel redus, T1 și T2. Cei 16 pacienți cu boli inflamatorii intestinale au avut T3 adică nivelul maxim de inflamație, în 80% din cazuri.

#### **Studiul 3**

##### **Integrarea unei lucrări românești de pionierat despre intestinul iritabil postinfecțios în circuitul informativ**

Sindromul intestinului iritabil post infecțios (SII -PI) este o ramură subsidiară recent descoperită a SII care a fost oficial acceptată în clasificarea Rome III . Acest termen descrie acele cazuri de SII care au loc

după infecțiile intestinale , iar patogeniza simptomelor este produsă, după cum se poate vedea la nivelul unui eșantion mai larg, de către o barieră intestinală inflamată influențată genetic și declanșată de infecție . Dar se pare că prima raportare a condiției medicale cunoscută azi ca și SII –PI este de fapt mai veche.

Prezentăm în lucrarea de față date preluate dintr-o serie de lucrări publicate cu aproape 50 de ani în urmă de către un grup condus de Octavian Fodor, la vremea respectivă Șef al Clinicii Medicale Nr. 3 (specializată în gastroenterologie) din Cluj, România. Acești investigatori sunt precursorii ai cercetării SII-PI. Rezultatele lor au fost publicate în limba franceză și germană, nu și engleză, acesta fiind probabil motivul pentru care pionierii lucrărilor nu au fost recunoscuți în întreaga lume.

Folosind biopsii oarbe ale intestinului subțire la pacienții cu simptome abdominale cronice: durere, diaree, balonare, autorii au observat infiltrări inflamatorii în absența oricărei condiții organice semnificative sau a unei inflamații specifice , similare cu IBD. Au creat termenul enteropatie cronică nespecifică. . Autorii au descris cadrul general al tulburării intestinale și au asociat simptomele intestinului subțire cu o tulburare mai generală, care includea colonul. Starea ar fi definită azi ca și SII-D sau SII-M ( SII cu diaree- sau de tip mixt). Acest studiu a detectat și inflamații în mucoasa jejunală la 29,8% din pacienții cu enteropatie cronică nespecifică. Câțiva ani mai târziu, autorii au publicat o continuare a lucrării lor, de această dată cu accentul pe schimbările morfologice a mucoasei intestinale . In această lucrare, investigatorii au insistat asupra caracterului nespecific al stării și au subliniat prezența inflamării mucoasei, fără a fi legată de altă boală specifică. Inflamația in SII este acum larg acceptată.

O a treia lucrare a fost lansată câțiva ani mai târziu, unde se descria mecanismul imun al inflamării mucoasei intestinului subțire în contextul enteropatiei cronice nespecifice. . Autorii au diferențiat enteropatia cronică nespecifică de colita ulcerativă.

In acest studiu, 43,6% din pacienții cu enteropatie cronică nespecifică dintr-un eșantion de 540 de pacienți au recunoscut prezența a cel puțin un episod de infecție gastrointestinală acută în istoria lor. Reproducem in figura 1, tranziția histologică de la enterocolita infecțioasă la enteropatia nespecifică cronică .

Deci, intr-o perioadă de 10 ani, o serie de lucrări de la acest grup din Cluj au identificat noi condiții patologice caracterizate de plângeri abdominale nespecifice, grade diferite de inflamație in mucoasa intestinală și în aproape jumătate din cazuri, o istorie a enteritei acute. Această stare se suprapune foarte mult cu SII-D, și cazurile care apar după infecțiile intestinale acute sunt similare cu cazurile pe care le diagnosticăm azi cu SII-PI.

Istoria medicinei arată în mod frecvent cazuri unde noul termen, noua boală, terapie, a fost de fapt, observată sau descrisă înainte de alții, care nu au putut să își impună prioritatea. La fel se întâmplă și în cazul acestui grup care a descris noua boală enteropatie cronică nespecifică, , total congruent condiției prezente numita SII-PI.

## **Concluzii generale**

1. Manometria anorectală confirmă totalitatea cazurilor de incontinență anală.
2. Manometria anorectală identifică modificările de presiune ale aparatului sfincterian. Valoarea predictivă pentru diskezie este foarte bună.
3. Peste un sfert dintre bolnavii constipați prezintă manometrie anorectală normală.
4. În constipația cronică, manometria trebuie asociată estimării tranzitului colonic cu markeri radioopaci, deoarece o treime din cazurile cu constipație terminală au tranzit prelungit.
5. Pacienții cu SII prezintă scoruri de anxietate ca stare și ca trăsătură mai mari decât martorii.
6. Anxietatea ca stare are scoruri mai mari decât anxietatea ca trăsătură în SII.



7. Nu există corelație între percepția viscerală la distensie intrarectală și anxietatea ca trăsătură, și ca stare la pacienți cu SII și martori.
8. Biofeedbackul anorectal este o metodă utilă de redresare a actului defecației, aplicabil în incontinență și în diskezie
9. Biofeedback-ul anorectal dă rezultate în cazul pacienților cu incontinență anală funcțională, dar moderate pentru pacienții cu constipație terminală.
10. Depărtarea de centrul de biofeedback este un obstacol pentru aderența la program și deci un factor de eșec.
11. Motivarea și nivelul de educație asociați cu efecte favorabile, deoarece sunt factori care mențin aderența la programul terapeutic.
12. Aceste date subliniază amploarea folosirii terapiilor alternative la pacienții cu afecțiuni anorectale investigați cu manometrie anorectală.
13. Dintre acestea, terapia herbală este cel mai mult utilizată, urmată de terapia homeopată și cea prin rezonanță energetică.
14. Numărul mare de pacienți arată că sunt necesare eforturi pentru a descuraja pacienții să folosească astfel de tratamente cu eficiență nedemonstrată.
15. Studiul nostru a demonstrat amploarea folosirii terapiilor alternative la pacienții cu afecțiuni anorectale investigați cu manometrie anorectală.
16. Dintre acestea, terapia herbală este cel mai mult utilizată, urmată de terapia homeopată și cea prin rezonanță energetică.
17. Sindromul de populare bacteriană SIBO, este prezent la 26,7% dintre pacienții cu SII.
18. SIBO este asociat în mod semnificativ cu inflamația intestinală estimată cu markerul surogat Calprotectina din materiile fecale.
19. Un test simplu, bazat pe determinarea calprotectinei fecale, poate diferenția inflamația din bolile inflamatorii de inflamația din SII.
20. Testul poate fi utilizat în explorarea pacienților cu SII-PI, care au mai frecvent inflamație intestinală decât pacienții cu SII-NI.
21. În SII se confirmă existența unor nivele scăzute de inflamație intestinală, la o parte dintre pacienți, mai ales cei cu SII.
22. Un grup de gastroenterologi clujeni au identificat în urmă cu 40 de ani o condiție patologică superpozabilă peste cea ce astăzi se numește SII-PI.

## CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT KNOWLEDGE BASE</b>	
<b>12. Lower gastrointestinal tract: structure, functions, examination, pathology</b>	18
12.1. Definition and structure	18
12.2. Physiology	20
12.3. Examinations	23
12.4. Pathology	24
<b>13. Anorectal manometry and anorectal biofeedback</b>	31
13.1. Anorectal manometry	31
13.2. Anorectal biofeedback	31
<b>14. Calprotectin, a marker of intestinal inflammation</b>	42
<b>15. The syndrome of intestinal bacterial population</b>	44
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>5. Working hypothesis / objectives</b>	48
<b>6. Study 1: Manometric evaluation in the functional pathology of the lower gastrointestinal tract</b>	50
<b>Study 1.1: The role of anorectal manometry in the investigation of the lower gastrointestinal tract</b>	
6.1. Introduction	50
6.2. Working hypothesis / objectives	50
6.3. Material and method	50
6.4. Results	53
6.5. Discussion	57
6.6. Conclusions	58
<b>7. Study 1.2: Anorectal manometry and anxiety</b>	59
7.1. Introduction	59
7.2. Working hypothesis / objectives	59
7.3. Material and method	60
7.4. Results	62
7.5. Discussion	64
7.6. Conclusions	65
<b>8. Study 1.3: Factors of success or failure in anorectal biofeedback</b>	66
8.1. Introduction	66
8.2. Working hypothesis / objectives	67
8.3. Material and method	68
8.4. Results	69
8.5. Discussion	74
8.6. Conclusions	75
<b>16. Study 1.4: Therapeutic options in patients examined by anorectal manometry</b>	76
16.1. Introduction	76
16.2. Working hypothesis / objectives	76
16.3. Material and method	77

16.4. Results	78
16.5. Discussion	80
16.6. Conclusions	82
<b>17. Study 2: Inflammation in IBS</b>	
<b>Study 2.1: Intestinal inflammation and bacterial population</b>	83
17.1. Introduction	83
17.2. Working hypothesis / objectives	83
17.3. Material and method	84
17.4. Results	88
17.5. Discussion	89
17.6. Conclusions	90
<b>18. Study 2.2: Type of IBS and intestinal inflammation</b>	91
18.1. Introduction	91
18.2. Working hypothesis / objectives	91
18.3. Material and method	92
18.4. Results	95
18.5. Discussion	97
18.6. Conclusions	100
<b>19. Study 3: Integration of a pioneering Romanian study on post-infectious irritable bowel into the information mainstream</b>	101
<b>20. General discussion</b>	107
<b>21. General conclusions</b>	109
<b>22. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	111
<b>BIBLIOGRAPHY</b>	114

**Keywords:** functional examination, anorectal manometry, inflammation, calprotectin, small bowel bacterial population

## **Introduction**

The digestive system is a complex of organs and functions to be approached by segments for educational, practical and scientific purposes. The approach by segments of the digestive tract does not mean a reductionist view of digestive pathology. In this thesis we proposed to tackle an important chapter of gastroenterology: the disorders of the small, large and terminal bowel. The reason for this choice is the discrepancy between the frequency and extent of these diseases as compared to the corpus of literature on the subject. We also aimed at joining the international efforts of investigating this pathology.

Like its structure, the pathology of the lower gastrointestinal tract is complex. Our thesis includes only certain aspects, considered relevant, for this disease cluster. The objectives we proposed and achieved focused on the investigation of anorectal motility, bowel inflammation and visceral hypersensitivity. At the same time, we proposed to assess the factors determining the application and the success of biofeedback and alternative therapies.

The thesis starts from the fact that we were directly confronted with the problems of manometric investigation of the esophagus, anus and rectum, having had the opportunity to work in the first unit of functional explorations in Transylvania, one of the most labor intensive. We proposed to evaluate the role of anorectal manometry in the diagnosis of lower GI disorders, especially of the colon. Therefore we evaluated the role of manometric examination in chronic constipation and anal incontinence. We also studied the value of the balloon distention test in the determination of visceral sensitivity, investigated by intrarectal distension.

Having the chance to work in the only unit in Romania that practices anorectal biofeedback, we wanted to study the factors leading to the success or the failure of this method, which is still little used by doctors and patients. The role of bowel inflammation and the reduced inflammation in IBS is another hot research subject. Taking advantage of the possibility to be the first in Romania to determine fecal Calprotectin by a significant test, we presented these data. Being also the first to determine intestinal bacterial population, we correlated these data with those of bowel inflammation.

It has been evidenced that in general the patients with IBS present a certain degree of inflammation (assessed by the intraluminal fecal test with calprotectin) that in fact presents intestinal bacterial population

Another contribution to this thesis refers to the study of the pattern of alternative therapy in the patients referred to the digestive manometry unit: the data represent pioneering work in the country, obtained by means both simple and conclusive for the attitude of the patients with lower GI tract complaints. And finally, in this thesis we had the possibility to detect and present a pioneering subject regarding the knowledge of the irritable bowel: the first description by a Romanian research team of post-infectious irritable bowel.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Working hypothesis / objectives**

The terminal segment of the GI tract is extremely complex, therefore we aimed at contributing to its better knowledge. It is, like the other digestive segments, both organic and functional. Our primary objective was to study the functional pathology, which must be differentiated from the organic one, to which we compared it in some studies.

Regarding the ample study with 4 sub-studies of anorectal manometry, we applied this examination both in the functional and organic pathology. Digestive functional diseases are still insufficiently known and treated. Research work is still needed to advance knowledge in this domain. This thesis focused on the knowledge of pathogenesis of lower GI tract functional disorders. Several studies were designed in order to shed more light on the matter.

We defined lower digestive functional pathology as being related to the bowel (small and large, with the typical model, IBS) and the associated anorectal pathology.

Our thesis deals with the following domains:

- The assessment of the motility and visceral perception in the patients with irritable bowel using the method of anorectal manometry. Being directly involved in the activity of the first laboratory of digestive manometry in Transylvania, we selected a patient group in which we analyzed the manometric data and indications and their contribution to the final diagnosis. We performed a retrospective study on the database of the manometry laboratory.
- We also studied the level of anxiety in the patients submitted to manometry, in order to see if the method induced anxiety or if it was associated with the disease that prompted the examination. This was a controlled prospective study.
- Patients with anorectal diseases are difficult patients, susceptible to resort to alternative therapies. Our first Romanian study of alternative therapies was based on an *ad hoc* questionnaire aimed at identifying the anxiety scores and their correlation with rectal sensitivity.

### **Study 1: Manometric evaluation in the functional pathology of the lower gastrointestinal tract**

#### **Study 1.1: The role of anorectal manometry in the investigation of the lower gastrointestinal tract**

##### **Working hypothesis / objectives**

Starting from the premise that the method is little known and used in our country, and the fact that there is no retrospective analysis of the method, we proposed to “audit” this method.

Our analysis refers to the evaluation of the method, namely its diagnostic value; we also proposed to study the indications of anorectal manometry.

##### **Material and method**

A retrospective study, “unique center” type, was performed, taking advantage of the experience of a center specialized in digestive functional investigation in which I have worked for more than 10 years.

The protocol included the review of the patients referred and submitted to anorectal manometry (based on signed informed consent). The study included the consecutive patients over a period of 5 years. No exclusion criteria were applied, while inclusion criteria were represented by the referral to anorectal manometry. One patient during this period refused the examination, after being explained what it involved. Another patient did not cooperate during the examination, which had to be discontinued. We analyzed only

the patients whose manometric diagrams were correct and interpretable, i.e. those included in the results section.

Manometric examination was performed using a perfusion catheter, initially with a Synetics device, then Sandhill, in inpatient conditions.

### **Results**

The protocol included 112 patients: 77 women and 35 men aged between 18-76 years, mean + SD = 55 ± 12 years.

#### **The indications for anorectal manometry:**

Incontinence: 19

Chronic constipation: 87

Other: 6

Proctalgia fugax: 4

Incomplete defecation: 2

The results of anorectal manometry were analyzed according to the indication.

#### **Manometry in anal incontinence**

The condition was confirmed in all the cases (n=19) by anorectal manometry. Our data indicate 100% diagnostic value, as we found: sensitivity: 1, specificity: 1, PPV: 1, NPV: 1.

Rectal hypersensitivity at distension: 5 (26%). This result is suggestive for rectitis, caused, among other things, by the abuse of laxatives and enemas.

#### **Manometry in chronic constipation (n=87).**

Results in chronic constipation:

Diskesia: 54 (62%)

Hypertonia SAI: 47 (87 %)

Hypertonia SAE: 38 (70 %)

Absence of AIR: 54 (100 %)

Megarectum: 9 (10%)

Normal: 24 (28%)

These data show that a quarter of the patients referred to anorectal manometry had normal results. This is explained by the fact that not all constipation cases are produced terminally, and that there is also constipation due to transport causes. Therefore we developed a diagnostic algorithm for the investigation of patients with chronic constipation, which we would like extended to the general practice.

Diskesia was evidenced by the fact that these patients lacked the anal inhibitory reflex (AIR).

Numerous patients with diskesia also present a hypertrophy of the internal or external anal sphincter.

Megarectum was evidenced by the tolerance to balloon distension over 250 ml air.

The diagnostic algorithm, also described in the treatise by M. Grigorescu, National Publishing House 2000, includes the completion of anorectal manometry with colon passage using radio-opaque markers. The former examination targets motility and rectal perception, the latter provides information on the total and segmental colon passage.

The radio-opaque passage test was performed in 24 of the 87 patients with constipation.

The method consists in the ingestion for 3 consecutive days of 20 radio-opaque markers of 3-4 mm diameter, followed by abdominal X-ray in fasting conditions on days 4 and 7 (38,39).

The 24 patients had the following manometric diagnoses: 18 with diskesia, 6 normal manometric findings.

The data obtained evidenced the following:

- slow transport: 9 (6 of them with diskesia)

- normal transport: 15 (12 with diskesia).

Analyzing these findings the diagnostic value of manometry in case of diskesia was calculated, in correlation with the radio-opaque colon passage.

#### **Diagnostic value of diskesia**

Our analysis resulted in the following values:

Sensitivity: 67%

Specificity: 50%

PPV: 80%

NPV: 33%

Which means that the value of manometry provides a good diagnosis in the case of dikesia, but lower than in the case of anal incontinence.

#### **Study 1.2 :**

#### **Anorectal manometry and anxiety**

#### **Working hypothesis / objectives**

We proposed to study the correlation between these factors; on the one hand the level of anxiety in the patients with irritable bowel, on the other the intrarectal volume that causes the perception sensation at anorectal manometry. The two parameters were then correlated and correlation curves were generated.

#### **Material and method**

##### **Patients**

The study included a group of patients with IBS referred to our laboratory of functional explorations and a control group. The first group included 30 patients (mean age  $43 \pm 12$  years), 63% women; the control group included 15 patients (mean age  $39 \pm 9$  years), 53% women.

##### **The group studied for anxiety**

Inclusion criteria: patients with irritable bowel (based on the Roma III criteria, after exclusion of organic or biochemical disorders that may interfere with the diagnosis). The order was consecutive, after obtaining the patients' informed consent. The patients with IBS were selected among the patients referred for anorectal manometry. As well known, manometry is generally indicated in constipation and incontinence. All the patients in our study group had constipation (IBS-C). Controls were selected among healthy volunteers, matched as gender and age.

Anxiety was investigated using Spielberger's questionnaire, STAI I and STAI II (43).

This questionnaire is based on the fact that any anxiety score depends on the patient's state (i.e. incidental anxiety, e.g. before anorectal manometry) and anxiety as a trait, namely general "everyday" anxiety.

The questionnaires were administered before the manometric examination, in standard conditions. Controls were investigated in the same conditions.

##### **Anorectal manometry – progressive air balloon distension**

The protocol consisted of explaining the procedure to the patients, then filling in the STAI questionnaires, followed by actually performing anorectal manometry.

During the procedure the rectum is progressively distended by pumping air through a syringe into the balloon already inserted in the rectum, 6 cm from the anal orifice. The balloon is tied to the manometry catheter. The air is blown by volumes of 10 ccm, after warning the patient. If it is found that the sensation reported by the patient is not plausible, the investigation is repeated.

No patient was excluded from the study for non cooperation.

The manometry results, i.e. the minimal volume at which the patient had a perception and the sensation of defecation, were recorded and correlated with the STAI scores.

## **Results**

Differences in perception were found between the IBS group and controls, both regarding the volume evoking perception and the larger ones that evoke the feeling of defecation.

The anxiety scores determined using the STAI questionnaires provided information on the incidental and baseline anxiety in the study patients and controls. Higher scores on the anxiety as a general trait were found in the patients with IBS. This means that in the anxious persons, like those with IBS, a minimally invasive but unknown procedure causes anxiety.

### **Study 1.3:**

#### **Factors of success and failure in anorectal biofeedback**

##### **Working hypothesis / objectives**

Starting from the fact that we work in the unique biofeedback center in the country, we wanted to assess the efficiency of the method. Impressed by the fact that many patients quit the anorectal biofeedback training program, we decided to study the value of this method.

We studied the patients with indication of anorectal biofeedback, counting the patients entering into the program and those who completed it, and extracted the factors of success and failure.

## **4.3. Material and method**

### **Protocol**

This study refers to the experience of one center, the only one existing in Romania.

### **Subjects**

The study included 7 patients with anal incontinence (2 men and 5 women) aged 46-71 years, and 12 patients (6 men and 6 women) with terminal constipation, aged 58-78 years.

### **Feedback procedure**

The patients were recommended feedback sessions after being submitted to anorectal manometry and radio-opaque colon passage. The two methods helped establish the diagnoses mentioned.

Biofeedback sessions were programmed twice a week for 2-3 months, followed by monthly sessions for 3-6 months. Patients were instructed to continue exercises at home. The study was carried out for a period of 5 years (2006-2011).

### **Parameters investigated**

The following were investigated:

- Adherence to the program
- Factors with a positive or negative role in the program adherence
- Duration of the intervention
- Evolution of symptoms
- Quality of life as evaluated by interviewing the patient

These parameters were evaluated qualitatively, based on a structured interview including open questions, adapted to the patients' level of understanding.



## **Results**

### **Anal incontinence**

In 5 of 7 patients (71%) with anal incontinence the results were positive, the patients managing to hold feces and improve their quality of life.

### **Terminal constipation**

Among the patients with terminal constipation only 5 had results after completing anorectal biofeedback and reached an almost normal transit. In 7 patients the method failed.

Regarding disknesia, 5 of 12 responded well (42%), while 7 failed to have a good response (58%).

### **Factors with positive and negative role in maintaining adherence**

The 10 patients with favorable response considered that participating in the exclusivist biofeedback program was a premise of success that motivated them. Those who quit the program complained of local pain, lack of progress and distance from the study center.

#### **Study 1.4:**

#### **Therapeutic options for the patients undergoing anorectal manometry**

##### **Working hypothesis / objectives**

The data regarding the use of alternative therapies are scarce for Romania. In this study we analyzed the use of alternative therapies by the patients examined in a tertiary medical center of anorectal manometry. Our objective was to unveil the unseen portion of the iceberg, namely the hidden consumption of alternative medicines ignored by doctors and denied by the patients.

##### **Material and methods**

###### **Protocol**

Prospective single center study. We included patients referred to a center of functional explorations (anorectal manometry). We started from the premise that these patients were in the follow-up of tertiary or secondary units, therefore their complaints were long-term.

The reason for manometry was constipation, patients suffering from IBS. It was considered that the patients's condition worsened significantly and did not benefit from adequate drug therapy. Some of them were included in an anorectal biofeedback program.

###### **Patients**

The study included 60 consecutive patients.

Patient characteristics

###### **Indicators**

M/F gender

Age (mean +/- SD)

Level of education: low/average/high

###### **Values**

38/22 (n)

55+/-10 (years)

22/16/22 (n)

Inclusion criteria were represented by the IBS diagnosis according to Roma III. Exclusion was based on the refusal to participate and the absence of IBS criteria.

### Questionnaire

The recourse to alternative medicine was investigated using a specially developed structured questionnaire. It included questions regarding:

- use of alternative therapies
- type
- amount
- duration
- indication

It was a one page questionnaire, easy to complete. All the participants accepted the questionnaire after careful instruction. Some patients (elderly) needed the questions to be read to them by the investigator.

### Procedure

The questionnaire was administered after obtaining the informed consent, before the examination, by qualified staff.

### Results

All the patients agreed to participate in the study and the response rate was 100%. The indications of anorectal manometry were the following:

<b>Indication</b>	<b>Cases (n, %)</b>
Incontinence	18 cases (30%)
Constipation	33 de cases (55%)
Proctalgia	9 cases (15%).

Sixty patients (73%) admitted using alternative therapies, usually in combination with the medical, nutritional or drug prescriptions. Alternative therapies used were: homeopathy 10 (17%), herbal medicine 36 (60%), acupuncture 1 (0.02%), bioenergy 11 (18%). Some patients used more than one alternative methods

### Alternative therapies used by patients with IBS

<b>Therapy</b>	<b>Number (%)</b>
Homeopathy	10 (17%)
Plants	36 (60%)
Acupuncture	1 (0.02%)
Bioenergetic resonance	11 (18%)
Other	2 (0.03%)

This study reveals that most of our patients with IBS use herbal therapies; two thirds resorted to plants, mostly in the form of tea, in order to control their symptoms, with or without associating them with allopathic drugs. Regarding which patients used alternative therapies, we undertook a separate analysis of the different IBS disorders.

The findings revealed similar patterns in the three patient subgroups, as shown in the table below:

### Use of alternative therapies in correlation with the anorectal manometry diagnosis

<b>Manometric diagnosis</b>	<b>Incontinence (n=18)</b>	<b>Constipation (n=33)</b>	<b>Proctalgia (n=9)</b>
No. of cases and %	13(72%)	24 (73%)	7 (78%)
Significance chi2	NS	NS	NS

To be noticed that most patients were constipated, followed by those with diarrhea and associated proctalgia fugax.

Alternative therapies were mostly used by women with a low level of education. Most patients used more than one alternative therapy, the most frequently used being plants.

## **Study 2:**

### **Intestinal inflammation and bacterial population**

#### **Substudy 2. 1.**

### **Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and intestinal inflammation**

#### **Working hypothesis / objective**

The main objective was to determine the presence of intestinal inflammation, nowadays accepted in the IBS. For this purpose we used a semiquantitative calprotectin test, not used in Romania until now.

The calprotectin test is a rapid and non-invasive method of evidencing intestinal inflammation in the feces.

In our hypothesis, the presence of bacteria in higher concentrations than normal may be associated with intestinal inflammation. The aim of this study was to check whether SIBO is associated with intestinal inflammation in IBS. We studied the presence of inflammation in PI-IBS comparatively with non-infectious IBS, abbreviated in this chapter NI-IBS.

Our objective is therefore the assessment of the inflammation in post-infectious and non-infectious IBS and the correlation between inflammation and the intestinal bacterial flora.

#### **Material and method**

The study was designed as prospective, controlled.

#### **Protocol**

Prospective, controlled study. Consecutive patients with IBS were tested for bowel inflammation and SIBO. The association between SIBO and intestinal luminal inflammation was also assessed.

#### **Patients**

The study included 80 consecutive patients with irritable bowel diagnosed based on the Rome III criteria: 33 men and 57 women, ages between 19-72 (mean age 50 years). All the patients signed an informed consent. The patients were referred for oral examination, performed by the same experience dentist (AP). This examination was performed in order to evidence any potential local factors of contamination.

Inclusion criteria were represented by the consecutive order and the documented diagnosis of irritable bowel. No exclusion criteria were established, the only condition was the signed informed consent.

#### **Assessment of SIBO**

We used the glucose hydrogen breath test (GHBT), which was performed after 12 hours fasting in each patient. After two measurements of the reference value for hydrogen in the expired air, patients received 50 g glucose dissolved in 200 ml water. Breath tests were collected every 10 minutes for 3 hours. SIBO was confirmed in the case of a peak more than 10 ppm over the initial values.

Patients came at 7.30 a.m. in fasting conditions. The oral cavity was disinfected with chlorhexidine. A forced out-breath was determined in basal conditions. Then glucose was administered and the H<sub>2</sub>

concentrations were measured until positive values were found or max. 180 minutes. Normal values are up to 10 ppm. Over this value the test is considered positive.

### Assessment of intestinal inflammation

We applied a semiquantitative fecal test easy to use and with a good cost-effectiveness (80). Fecal calprotectin is considered a reliable surrogate marker of intestinal inflammation. It is commonly used for the assessment of intestinal inflammatory diseases (Crohn, ulcerative colitis), and its levels may be slightly elevated in IBS

The test used in our study was semiquantitative, based on the immune chromatographic technique for the evidence of calprotectin in the feces: (CalDetect ®, Sofar). The test may be performed the same day and the result is immediate, like in the testing of occult hemorrhage. The test only indicates negative or positive results. For the positive results, the test allows one of the following values: T1 if fecal calprotectin <15 pg / g (suggesting minimal inflammation); T2 if fecal calprotectin = 15-60 pg / g; T3 if fecal calprotectin > 60 pg / g . We considered the T2 value to correspond to mild intestinal inflammation in the IBS patients. T3 represents severe inflammation.

### Results

#### Patients

Our patient group included 33 men and 57 women, age range 19-72 years (mean age : 50 years). It is a representative group for our patients with IBS.

#### Examination of the mouth

It is important for the GHBT, for which the oral cavity must be disinfected. Only 33 patients benefited from dental examination, the other could not find time for this test; 20 of the 33 presented dental, gum, or tongue alterations, but without consequence on the test results. Therefore we did not further classified the patients according to oral health.

#### SIBO

Of the 90 patients, SIBO was evidenced in 24, which means a prevalence of 26.7% in the IBS patients. The main features of the patients are presented in table 1, according to the positive or negative SIBO findings.

#### Characteristic features of the IBS patients with and without SIBO:

Feature	Positive SIBO N=24	Negative SIBO N=66	Significance of the difference
Age (mean±SD)	44±10	39±9	NS
M/F	9/15	24/42	NS
Education level: elementary/medium/high	10/7/7	31/15/20	
IBS type: C/D/M	8/4/12	29/11/26	

Legend for IBS type: C=constipation; D=diarrhea; M=mixed

## Intestinal inflammation test

All the patients provided fecal samples for the calprotectin test. The results are presented in Table 6.2.

### Number of patients with positive and negative Calprotectin and GGBT tests

	Positive Calprotectin	Negative Calprotectin
Positive SIBO	16	8
Negative SIBO	13	53

The groups were compared using the square chi test:  $p = 2.5e-0.5$  and  $p < 0.05$ . Therefore the patients with positive calprotectin test had SIBO significantly more frequently. This means the small bowel population overgrowth is associated with intestinal inflammation.

The test was semiquantitative, thus every patient could have a result between T1-T3. All our negative patients had T1, all positive ones T2 or higher, in accordance with previous data.

## Substudy 2. 2.

### IBS type and intestinal inflammation

#### Working hypothesis/ objectives

The main objective of this study was to find if there were differences regarding fecal calprotectin in patients with PI-IBS as compared to NI-IBS and bowel inflammatory disease.

A secondary objective was to establish the utility of the rapid semi-quantitative fecal calprotectin test in organic and functional bowel diseases.

#### Material and method

**Protocol:** This was a transversal study performed in a public hospital for a period of 6 months in 2012.

#### Patients

##### Patients with IBS

The prospective study included 116 consecutive patients with IBS who came to a gastroenterology service unit; the patients gave their informed consent. They were diagnosed with IBS according to Roma III criteria, i.e. abdominal pain at least 3 days per month on the average for the past 3 months, with onset of symptoms at least 6 months before, and absence of other organic or laboratory causes.

Of the 116 patients with irritable bowel, 76 (65.5%) were women, mean group age  $48 \pm 12$  years. They were divided into two subgroups, one with post-infectious IBS and another with NI-IBS. The diagnosis of PI-IBS was established by questioning the patients regarding their medical history for the year before the onset of IBS symptoms. Patients were assigned to the PI-IBS group if they recognized a triggering event such as an acute bout of gastro-enteritis (nausea, vomiting diarrhea) in the year prior the onset of symptoms, and to the NI-IBS group the patients not recalling such an event. There were 24 (20.6%) patients with PI-IBS, 15 women. The two groups were of similar age and gender.

The patients with co-existing cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal or musculo-skeletal diseases, severe immune deficit, malignancies, alcohol abuse, or on NSAIDs were excluded from the study, these conditions being potentially associated with intestinal inflammation; 14 patients with menstrual or nasal bleeding 5 days prior to calprotectin test were also excluded, as bleeding could raise the level of calprotectin.

## **Patients with inflammatory bowel disease**

We also performed the same semi-qualitative test in a group of patients with a high probability of having bowel inflammations. We selected 20 consecutive patients (8 women) as follows: 15 with ulcerative colitis, 3 with Crohn's disease and 2 patients with unspecified colitis. Age and gender were matched with the IBS group. Mean age of the IBS group was  $47 \pm 13$  years. The diagnosis of inflammatory bowel disease was based on the macroscopic aspect of the colon mucosa at lower GI endoscopy and confirmed by the histopathological examination of colic mucosa samples. The patients were at their first disease bout or in a longer remission without treatment. Patients with Crohn's disease complications (fistula, abscesses, symptomatic bowel strictures requiring surgery) were excluded.

All the patients in both groups were submitted to the calprotectin test.

## **Fecal calprotectin test**

We assessed bowel inflammation by the rapid commercially available semiquantitative test CalDetect®, SOFAR (Trezzano Rosa, Italia), using an immune-chromatographic technique to evidence calprotectin in the feces. There are studies showing that rapid tests are useful for screening and exclusion of GI inflammation when a cut-off value of 15 mcg / g and a negative predictive value of 94% (17). The test may be performed the same day, or at most one week if feces were kept at 2-8 degrees Celsius. Its major advantage is that the result is available within 15 minutes. We always applied the test within an hour from obtaining the fecal sample. The result may be positive or negative.

According to the manufacturers specifications the presence of a red band (C) only indicates that calprotectin is not present in the feces, this being a clearly negative result. The presence of two color bands (C, T1) corresponds to fecal calprotectin < 15 mcg/g and in our study is a T1 positive test. Three color bands (C, T1, T2) indicates fecal calprotectin between 15-60 mcg/g and is a T2 positive test. Four color bands (C, T1, T2, T3,) indicates fecal calprotectin > 60 mcg/g and in our study is a positive T3 test.

Thus, according to this test, the assessment of calprotectin may have a negative or positive result; if positive the following values are given: T1 if fecal calprotectin <15 pg / g (suggesting minimal inflammation); T2 if fecal calprotectin = 15-60 pg / g; T3 if fecal calprotectin > 60 pg / g (severe inflammation).

## **Results**

### **Fecal calprotectin in IBS patients**

In 8 patients (33%) with PI-IBS of the 24, and 9 (9.8%) of the 92 with NI-IBS had a positive test (Fig. 3). None of the patients had a T2 or T3 value, therefore none had moderate or severe inflammation. All the other IBS patients had a negative calprotectin test (T0). The percentage of patients with mild inflammation (T1) was significantly higher ( $Z = 2,9$ ,  $p < 0,001$ ), in the PI-IBS than in NI-IBS.

### **Fecal calprotectin test in patients with bowel inflammation**

Of the 20 patients with bowel inflammatory disease, none tested negative. Most of them (16/20) had a positive T3 result, suggesting severe inflammation.

Calprotectin test was positive in some cases of IBS.

If in bowel inflammatory diseases inflammation is expressed in all the cases, in IBS inflammation is found in a small number and at a reduced level, T1 and T2. The 16 patients with inflammatory diseases had T3, namely maximal inflammation in 80% of cases.

### **Study 3**

#### **Integration of a pioneering Romanian study on post-infectious irritable bowel in the information mainstream**

Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is a recently discovered variant of IBS, officially accepted in Rome III classification. The term describes the cases of IBS that occur after bowel infections, the pathogenesis of symptoms being represented by a genetically influenced inflamed intestinal barrier triggered by the infection. However, it seems that the first report of the medical condition known today as PI-IBS is in fact older than thought.

We present in this paper data collected from a series of papers published almost 50 years ago by a group led by Octavian Fodor, at the time head of the 3<sup>rd</sup> Medical Department (specialized in gastroenterology) of Cluj, Romania. These researchers are the precursors of the PI-IBS study. Their results were published in French and German, not in English, this being probably the reason why they have not been acknowledged internationally.

Using blind biopsies of the small bowel from patients with chronic abdominal symptoms – pain, diarrhea, meteorism, the authors noticed inflammatory infiltrations in the absence of significant organic causes or specific inflammation similar to IBD. They coined the term non-specific chronic enteropathy. The authors described the general frame of the bowel disturbance and associated the small bowel symptoms with a more general disturbance that included the colon. The condition would be nowadays defined as IBS-D or IBS-M (IBS with diarrhea or IBS mixed type).

This study also evidenced inflammations in the jejunal mucosa in 29.8% of the patients with non-specific chronic enteropathy. Several years later, the authors published a continuation of their study, this time focused on the morphological changes of the bowel mucosa. In this paper they insisted on the non-specific character of the condition and emphasized the presence of mucosal inflammation unrelated to other specific disorder. Inflammation in IBS was by now widely accepted.

A third paper was launched a few years later, describing the immune mechanism of small bowel mucosa inflammation in the context of non-specific chronic enteropathy. The authors differentiated non-specific chronic enteropathy from ulcerative colitis.

In this study 43.6% of the patients with non-specific chronic enteropathy out of a group of 540 patients reported at least one acute episode of gastrointestinal infection in their medical history. We reproduce Figure 1, the histological transition from infectious enterocolitis to non-specific chronic enteropathy.

Thus, during a period of 10 years a series of papers of this research group of Cluj identified new pathological conditions characterized by unspecific abdominal complaints, various degrees of intestinal mucosal inflammation and, in almost half the cases, a history of acute enteritis. This condition overlaps significantly over IBS-D, while the cases occurring after bowel infections are similar with the cases diagnosed nowadays as PI-IBS.

The history of medicine is full of cases in which a new term, condition, entity or therapy have already been described by others, who, for various reasons, could not claim priority. It is the same situation with this group, who described the new disease non-specific chronic enteropathy, strikingly similar to the condition labeled PI-IBS at present.

#### **General conclusions**

1. Anorectal manometry confirms all the cases of anal incontinence.

2. Anorectal manometry identifies the pressure alterations in the sphincter system. The predictive value for dyskesia is very good.
3. More than a quarter of constipated patients have normal anorectal manometry results.
4. In chronic constipation manometry should be associated with the assessment of colonic radio-opaque passage, given that one third of the cases with terminal constipation have a prolonged transit.
5. The IBS patients have higher trait and incidental anxiety scores than controls.
6. Anxiety as a baseline trait is higher than incidental anxiety in IBS patients.
7. There is no correlation between the visceral perception to intrarectal distention and anxiety as a trait and incidental in IBS patients and controls.
8. Anorectal biofeedback is a useful method of restoring defecation, applicable in incontinence and dyskesia.
9. . Anorectal biofeedback has good results in patients with functional anal incontinence, but moderate in those with terminal constipation.
10. The geographical distance from the biofeedback center prevents the adherence to the program and is therefore a factor of failure.
11. Motivation and the level of education favor adherence to the therapeutic program.
12. These data emphasize the extent of the use of alternative therapies in patients with anorectal complaints submitted to anorectal manometry.
13. Among them, herbal remedies are the most widespread, followed by homeopathy and bioenergy resonance.
14. The large number of patients resorting to alternative therapies indicates that patient education is necessary in order to limit the use of treatments whose efficacy is not demonstrated.
15. Our study evidenced the extent of alternative therapies in patients with anorectal complaints examined by anorectal manometry.
16. Small bowel bacterial overgrowth (SIBO) is present in 26.7% of the patients with IBS.
18. SIBO is significantly associated with bowel inflammation assessed by the fecal Calprotectin test.
19. A simple test based on the assessment of fecal calprotectin may differentiate between inflammation in IBD and inflammation in IBS.
20. The test may be used in investigating the patients with PI-IBS, who present bowel inflammation more frequently than NI-IBS.
21. The presence of mild levels of intestinal inflammation is evidenced in patients with IBS.
22. A group of gastroenterologists from Cluj identified 40 years ago a pathological condition very similar with what is called nowadays PI-IBS.