

İrritabl barsak sendromu olan hastalarda anormal safra kesesi motilitesi

Abnormal gallbladder motility in patients with irritable bowel syndrome

Mustafa GÜÇLÜ¹, Ali POURBAGHER², Ender SERİN¹, Birol ÖZER¹, Arif COŞAR¹, Tolga YAKAR¹, Gürden GÜR³, Uğur YILMAZ³, Sedat BOYACIOĞLU³

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Radyodiagnostik Anabilim Dalı², Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı³, Ankara

Giriş ve amaç: İrritabl barsak sendromlu (İBS) hastalarda özellikle safra kesesi (SK) düz kaslarının uzun süreli kontraksiyona uğradığı düşünülmektedir. İBS'li hastalarda safra kesesi fonksiyonlarını ultrasonografik olarak değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Roma II kriterlerine göre İBS tanısı alan 6 erkek, 14 kadın toplam 20 hasta (yaş ortalaması: 38±3 yıl) ile 16 kadın 6 erkek sağlıklı 22 kişi (yaş ortalaması: 41±3 yıl) çalışmaya alındı. Tüm olguların safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları 8 saatlik açlık dönemi sonrası ve ayrıca oral olarak 100 gr çikolata verildikten sonra ultrasonografi ile değerlendirildi. Bu incelemede 4 parametre incelendi: 1) açlık safra kesesi volümü, 2) iki saat sonraki rezidüel volüm, 3) üç saat sonraki rezidüel volüm ve 4) maksimum kontraksiyondan sonraki rezidüel volüm. Ayrıca pre ve postprandiyal, açlık ve yeme sonrası rezidüel volümlerden safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı. **Bulgular:** İBS'li hastalarda ve kontrol grubunda sırası ile; açlık SK volümü 19.64±3.09 ml ve 20.04±1.82, iki saat sonraki rezidüel volüm 9.54±1.75 ml ve 12.22±1.93 ml, üç saat sonraki rezidüel volüm 3.36±6.82 ml ve 9.74±1.50 ml, maksimum kontraksiyondan sonraki rezidüel volüm 16.28±3.28 ml ve 10.29±1.35 ml, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu %55.4±5.8 ve %52.7±5.3 idi. Sadece üçüncü saatte alınan SK volümlerinde İBS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir düşüş izlendi (p<0.001). **Sonuç:** Bizim çalışmamız postprandiyal 2. saatte safra kesesi kontraksiyonunda İBS'li ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını ancak 3. saatin sonunda İBS'li olgularda daha fazla kontrakte olduğunu gösterdi. Bu bulgular İBS'li olgularda safra kesesi fonksiyonlarının da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: İrritabl barsak sendromu, ultrasonografi, safra kesesi fonksiyonu

Background/aim: It has been considered that patients with irritable bowel syndrome (IBS) may have long contraction period in the smooth muscles, particularly of the gallbladder. The aim of this study was to evaluate gallbladder function in IBS patients. **Materials and methods:** Twenty patients (6 male, 14 female; mean age 38 ± 3 years) diagnosed as IBS based on Roma II criteria and 22 healthy controls (6 male, 16 female; mean age 41 ± 3 years) were enrolled in the study. In all patients and healthy controls, gallbladder and bile ducts were evaluated with ultrasonography following an 8-hour fasting period and after a fatty meal (100g chocolate). Four parameters were investigated: 1) fasting gallbladder volume, 2) postprandial residual volume at the end of 2 hours, 3) postprandial residual volume at the end of 3 hours, and 4) residual volume after maximal contraction. In addition, ejection fraction of the gallbladder was calculated from the fasting and postprandial volumes. **Results:** In IBS patients and healthy controls, fasting gallbladder volumes were 19.64 ± 3.09 ml and 20.04 ± 1.82 ml; residual volumes after 2 h were 9.54 ± 1.75 ml and 12.22 ± 1.93 ml; residual volumes after 3 h were 3.36 ± 6.82 ml and 9.74 ± 1.50 ml; residual volumes after maximal contraction were 16.28 ± 3.28 ml and 10.29 ± 1.35 ml; and ejection fractions of the gallbladder were 55.4% ± 5.8 and 52.7% ± 5.3, respectively. Residual volume after 3 h was significantly less in the IBS patients than in the controls statistically (p<0.001). **Conclusion:** Our study showed that gallbladder contraction in patients with IBS was not different from the control group at the postprandial 2nd hour, but was significantly more pronounced at the end of 3 hours when compared with controls. This finding may be a contributing factor that influences gallbladder function.

Key words: Irritable bowel syndrome, ultrasonography, gallbladder function

GİRİŞ VE AMAÇ

İrritabl barsak sendromu (İBS) defekasyon düzensizliği ve defekasyonla değişiklik gösteren barsak alışkanlığı ile karında rahatsızlık hissi, şişkinlik veya ağrı olan bir grup fonksiyonel barsak hastalığını içerir (1). İBS'de sadece kolon motilitesinde bozukluk değil aynı zamanda özofagus, ince barsaklar ve hatta mesanenin motor fonksiyonlarının

da anormallikler tanımlanmıştır (2-4). İBS'li hastalar gastrointestinal sistemi yaygın olarak etkileyen, düz kas anormalliklerine sahiptirler. Motilite değişikliklerinin sebebi çok açık değildir. İBS'li hastalarda değişken motilite bozukluğu visseral aşırı duyarlılık, enterik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi anormalliğinden veya kolesistokinine

aşırı duyarlılıktan kaynaklanabilmektedir (5). İBS'li hastaların üçte ikisinde, viseral algılama/nosisepsiyonda artış ya da viseral aşırı duyarlılık olduğu görülmektedir. Viseral aşırı duyarlılığı olan hastaların, sindirim esnasında barsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara, anormal şekilde duyarlı oldukları düşünülmektedir. Bu uyarıları süzmesi gereken beyindeki mekanizmanın, İBS hastalarında iyi çalışmadığı görülmektedir. Sonuç olarak, normal kolon kasılmalarında, ağrı ve şişkinlik hissedebilirler. Hastada, anormal olaylara karşı duyarlılık eşiği de azalmış olabilir. Özellikle başta serotonin (5-hidroksitriptamin, [5-HT]) olmak üzere, enterik nörotransmitterlerin de, viseral aşırı duyarlılık gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Artmış viseral duyarlılık, İBS'nin açıkça önemli bir özelliğidir. Ancak, İBS hastaları ve normal kişiler arasında, duyu eşiklerinde önemli bir örtüşme vardır ve bu da hastalığın tek komponenti olamayacağını göstermektedir. Visseral aşırı duyarlılık, enterik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarından ve kolesistokinin hormonundan etkilenen organlarda anormal fonksiyon bozukluğu olasılığı vardır. Safra kesesinin (SK) normal fonksiyonlarında otonom sinir sistemi ve kolesistokinin önemli rol oynamaktadır (6, 7). Kolinerjik sistem, yeme-sindirim periyotları arasında SK'nin tonüsünün devamlılığı yanında, yemeklerden sonra meydana gelen SK kontraksiyonlarına da yardım eder (6). SK fonksiyonları, otonom nöropatisi olan diabetes mellituslu hastalarda ve vagotomi yapılan kişilerde bozulmuştur (8, 9). İBS'li hastalarda SK fonksiyonlarının tam olarak değerlendirildiği çalışmalar azdır ve SK kontraktilesinin bozulmasından, normal fonksiyonlarının tesbit edildiği çalışmalara kadar birbirinden zıt ve çok değişik sonuçlar rapor edilmiştir (10, 11). Biz de İBS'li hastalarda ultrasonografik olarak, SK fonksiyonlarını ve kontraktilesini değerlendirmek ve İBS'li hastalarda safra kesesi fonksiyonlarının hangi derecede etkilendiğini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Vücut kitle indeksi 30'un altında olan, klinik olarak İBS tanısı alan, yaş ortalaması: 38±3 yıl, 6 erkek, 14 kadın toplam 20 olgu ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması 41±3 yıl, 6 erkek, 16 kadın toplam 22 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Bütün olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için izin alındı. İBS tanısı için Roma II kriter-

leri kullanıldı (12). Diabetes mellitus, sarılık, biliyer kolik, gastrointestinal herhangi bir cerrahi öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olguların, fizik muayene tam kan sayımları, eritrosit sedimentasyon hızları, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve sigmoidoskopileri normaldi. Gaitada gizli kan testi, parazit, parazit yumurtası negatif idi. Çalışmadan 72 saat önce bütün ilaçlar kesildi. Tüm olgulara bir gecelik açlıktan sonra sabah ultrasonografi (US) yapıldı. Menstrüel siklusun farklı fazlarında SK motilitesi değişebileceği için premenopozal kadınlar menstrüel siklusun ilk fazında çalışmaya alındı (13). US incelemede Philips HDI 5000 cihaz ve 3.25-5 MHz transduser kullanıldı. Açlık döneminde safra kesesinin morfolojisi, duvar kalınlığı, lümeni yanı sıra karaciğer, intra ve ekstrahepatik safra yolları da değerlendirildi. Safra kesesinde duvar kalınlaşması, lümeninde taş, çamur, polip veya kolesterol kristalleri bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Aç karnına safra kesesinin en, boy ve derinlik ölçümleri yapıldıktan sonra tüm olgulara standart olarak 100 gr çikolata (528 kcal; %58 karbonhidrat, %35 yağ, %4.5 protein) oral olarak verildi. Postprandiyal 120. ve 180. dakikalarda safra kesesinin 3 boyutlu ölçümleri tekrar yapıldı. Safra kesesinin üç boyutlu ölçümlerinden açlık volümü, postprandiyal 2. ve 3. saatteki rezidüel volüm, maksimum rezidüel volüm, maksimum kontraksiyon süresi ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Postprandiyal olarak safra kesesinin en düşük volümü maksimum rezidüel volüm olarak kabul edildi. Safra kesesinin eliptik görünümü nedeni ile volüm hesaplamasında ellipsoid formülü [$V = \pi/6$ (en x boy x derinlik)] kullanıldı. SK ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde, açlık volüm-maksimum rezidüel volüm/açlık volüm x 100 formülü kullanıldı (14).

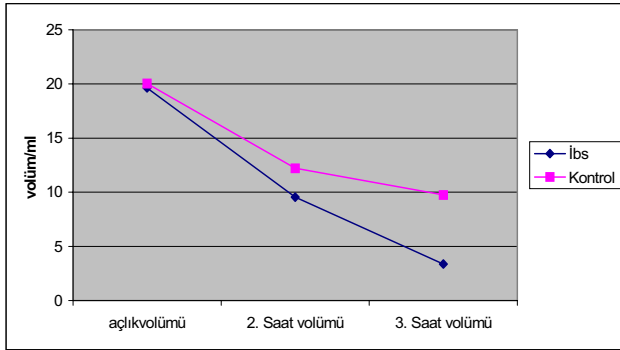
İstatistiksel Analiz:

İki grup arasındaki farklılıkları belirlemek ve karşılaştırmak için Student's t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak alındı. Sonuçlardan sadece p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bütün hastalarda abdominal ağrı ve rahatsızlık hissi göze çarpan semptomdu ve bütün hastalar kabızlık predominant İBS'li hastalardı. İBS'li hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında sırası ile, açlık SKV'leri arasında anlamlı bir farklılık

saptanmadı (19.64 ± 3.09 ml'ye karşılık 20.04 ± 1.82 ml, $p > 0.05$). Maksimum kontraksiyon sonrası rezidüel SKV'leri (16.28 ± 3.28 ml'ye karşılık 10.29 ± 1.35 ml, $p > 0.05$), ve 2 saat sonraki (9.54 ± 1.75 ml'ye karşılık 12.22 ± 1.93 ml, $p > 0.05$) SKV'leri arasında istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak 3. saatteki maksimum kontraksiyon sonrası rezidüel volüm (3.36 ± 6.82 ml'ye karşılık 9.74 ± 1.50 ml, $p < 0.001$) İBS'li hastalarda istatistiksel olarak daha düşük ölçüldü (Şekil 1). Her iki grupta da safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu sırası ile; $\%55,4 \pm 5,8$ ve $\%52,7 \pm 5,3$ idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İBS'li hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İBS grubunda 3. saatte istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük rezidüel volüm tesbit edildi (Tablo 1). Açlık döneminde safra kesesinin yanı sıra karaciğer, intra ve ekstrahepatik safra yolları da değerlendirildi ve her iki grupta herhangi bir anormallik yoktu.



Şekil 1. İrritabl barsak sendromu ve kontrol grubunun safra kesesi volümleri

Tablo 1. İrritabl barsak sendromlu ve kontrol grubunun karakteristikleri ve ultrasonografi ile elde edilen ortalama ölçümler

	Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=22)
Ortalama yaş (yıl) (Range)	38 ± 3 (16-65)	41 ± 3 (15-70)
Kadın: Erkek	14/6	16/6
Açlık SK volümü (ml)	19.64 ± 3.09	20.04 ± 1.82
SK ejeksiyon fraksiyonu	$\%55.4 \pm 5.8$	$\%52.7 \pm 5.3$

SK: Safra kesesi

TARTIŞMA

İBS'nin tüm gastrointestinal sistem düz kaslarını etkileyen yaygın bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (16). İBS'li hastalarda SK fonksiyonlarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı yazarlar

İBS ile sağlıklı kontroller arasında SK fonksiyonları arasında bir farklılık bulmamışlardır (10, 17). Harvey ve Read'in yapmış olduğu bir çalışmada, İBS patofizyolojisinde kolesistokinin (CCK) ve benzeri düzenleyici peptidlere karşı SK düz kaslarının aşırı duyarlılığı tesbit edilmiştir (18). Diğer bazı yayınlarda viseral aşırı duyarlılık, enterik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi bozukluklarının İBS'den sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (15, 17). Bu yüzden CCK ve otonom sinir sisteminin etkilediği diğer organlarda da bir takım anormallikler beklenebilir (15, 17). Diabete bağlı otonom nöropatisi gelişen veya vagotomi yapılmış kişilerde SK'nin boşalma fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (8, 9). Bilindiği üzere, SK fonksiyonlarının düzenlenmesi kolinerjik ve CCK gibi nöroendokrin hormonların kontrolü altındadır. Otonom sinir sistemi yani kolinerjik sistem, yeme ve sindirim sırasında safra kesesinin kasılmasına yardımcı olurken, yemek arası zamanda da safra kesesi tonusunun korunmasını sağlar (8, 9). Kellow ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, SK'nin CCK oktapeptide duyarlılığı araştırılmış ve İBS tiplerine göre de SK motor fonksiyonlarının artmış ya da azalmış olabileceğini bulmuşlardır (19).

İBS'li hastaların hepsinde kolonik miyoelektrik anormallikler gösterilememiştir ancak $\%40$ hastada kolonik düz kaslarda yavaş temel elektrik ritimleri tesbit edilmiş ve bu anormalliğin paroksizmal olduğu gösterilmiştir (20, 21). Kabızlık ve ishal predominant İBS'li hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmada, açlık SK volümü (SKV), postprandiyal 2. saatte rezidüel volüm, SK'nin maksimum kasılma ve boşalma zamanı ve yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (15). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada bütün İBS'li hastalar kabızlık predominant idi ve 180. dakikada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İBS'li hastalarda SK volümü farklı bulundu. Ancak İBS'de semptom tiplerine bağlı olarak SK fonksiyonlarında hipokontraktilite veya hiperkontraktilite şeklinde çok farklılıklar meydana gelebileceği ileri sürülmüştür (18). Normalde SK boşalması hem nöral hem de hormonal kontrol altındadır. Safra akışı için, SK kontraksiyonuna Oddi sfinkteri relaksasyonu eşlik eder ve herhangi birindeki anormallikte SK boşalması bozulabilir (6). CCK, Oddi sfinkterinin relaksasyonunu ve SK'nin kontraksiyonunu sağlayan fizyolojik bir mediatördür ve İBS'nin patofizyolojisine eşlik eder (16). Böylece CCK, İBS'li hastalarda görülen

anormal SK motor fonksiyonlarından sorumlu olabilir. Bir çalışmada, intravenöz olarak verilen CCK, İBS'li hastalarda rektosigmoid aktivitede dakikada 3 siklüs artışa neden olduğu gösterilmiştir (22). İBS'li hastalarda postprandial dönemde, plazmaya CCK salınımının geciktiği görülmüştür (16). İshal predominant İBS'li hastalarda ince barsak transit zamanı hızlanmaktadır. Bu durum diyetin ince barsak mukozasına yetersiz teması sonrası CCK salınımında bir anormalliğe yol açabilir. Konstipasyon predominant İBS'li hastalarda gecikmiş ince barsak transit zamanı vardır. Bu yüzden bu hastalarda yavaş ve suboptimal bir CCK salınımı vardır. İBS stresli durumlarla genellikle ilişkilidir ve ince barsak mukozasından gecikmiş CCK salınımı ve gastrik boşalmanda gecikme İBS'ye eşlik edebilir (23, 24). Yapılan bir çalışmada, İBS patofizyolojisinde kolesistokinine ve benzeri düzenleyici peptidlere karşı SK düz kaslarının bu hormonlara karşı aşırı duyarlılığı tesbit edilmiştir (18). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, İBS'li olgularda maksimum kontraksiyon sonrası rezidüel volümdeki anlamlı farklılık, SK'nin CCK'ne ve benzeri düzenleyici peptidlere karşı uzun süreli ve aşırı duyarlılığı sonucunda meydana gelmiş olabileceği düşünüldü. Bu bulgu literatürde Harvey ve Kellow'un yapmış oldukları çalışmalarını desteklemektedir (18, 19).

İBS'li hastalarda, SK'si motor fonksiyonlarına yönelik yapılan araştırmalarda, normal SK fonksiyonlarından, bozulmuş SK fonksiyonlarına kadar değişen birbirinden çelişkili ve zıt olabilecek sonuçlar bildirilmiş ve net bir görüş birliği elde edilememiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada konstipe tip İBS'li hastaları seçmemizin nedenleri; diareik tip İBS ve motor anormallikler arasında, konstipe tipte olduğu kadar net bir ilişkinin kurulamamış olması ve konstipe tip İBS'de, normalde günde 6-8 kez görülen yüksek amplitütlü peristaltik dalgaların belirgin azalmasıdır (25-27). SK disfonksiyonundan bahsedebilmek için 1998 Roma kriterlerine göre ejeksiyon fraksiyonunun %40

azalması gerekmektedir (28). Bizim çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontroller arasında SK ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir. Bu sonuçlarımızda göstermektedir ki, İBS'de SK'nin disfonksiyonundan çok postprandial geç dönemde SK motilitesinde bir anormallik vardır.

Safra kesesi boşalmasını düzenleyen ve etkileyen diğer çok önemli bir faktörde otonom sinir sistemidir (24). İBS'de, dismenore, üriner sıkışıklık ve baş ağrısı gibi semptomlarda artış vardır ve bu otonomik kararsızlığı, değişkenliği göstermektedir (29, 30). Otonom sinir sistemi İBS'li hastalarda gastrointestinal motiliteyi düzenleyen afferent refleks mekanizmalarda değişiklikler ve viseral duylarda değişikliklerde önemli rol oynayan bir sistemdir (31). Bir çalışmada, anormal vagal fonksiyonların gastrointestinal traktı etkilediği ve bu hastalarda SK fonksiyonlarında anormallikler olabileceği gösterilmiştir (16).

Anormal SK dinamiklerine sahip olan hastaların, SK taşı oluşumu kuşkuludur ve SK motilitesi ile SK taşı arasındaki ilişki tartışmalıdır. SK'nin boşalma oranları ve hızı SK taşı olan hastalarda oldukça farklıdır (32). Ancak SK taşı olan hastaların SK boşalmaları genellikle normaldir (6). İBS'li hastalarda SK taşı insidansında artışı gösteren raporlar yoktur ve İBS'li hastalarda farklı semptomlarda ve çeşitli gruplarda SK fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamız da İBS'li hastaların postprandiyal 3. saatte SK motor fonksiyonlarında anormallik mevcuttur. İBS'de bu kadar farklı sonuçların bildirilmesi, İBS'nin toplumda görülme sıklığının yüksek olması, semptomlarındaki farklılıklar, çok geniş ayırıcı tanı olasılığı, herhangi bir medikasyona gereksinim duymadan yaşamını sürdürebilmesi, yapılan araştırmalardaki farklılıkların sebebi olabilir. Bu nedenle ortak bir konsept ve fikir birliği için, daha çok merkezli çok sayıda vaka kontrolü içeren, prospektif çok iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. 2nd ed. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE (eds), Philadelphia 2001; 355-75.
2. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastroesophageal reflux in irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 1127-31.
3. Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987; 92: 1885-93.
4. Whorwell PJ, Lupton EW, Erduran D, et al. Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 1014-7.
5. Sood GK, Bajjal SS, Lahoti D, et al. Abnormal gallbladder function in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993 Sep; 88 (9): 1387-88.
6. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 1985; 89: 716-22.

İBS olan hastalarda safra kesesi fonksiyonları

7. Ellenbogen S, Jenkins SA, Grime JS, et al. Preduodenal mechanisms in initiating gallbladder emptying in man. *Br J Surg* 1988; 75: 940-5.
8. Stone BG, Gavaler SJ, Helle HS, et al. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1989; 95: 170-6.
9. Fagerberg S, Grevsten S, Johansson H. Vagotomy and gallbladder function. *Gut* 1970; 11: 789-92.
10. Misra SP, Dwivedi M, Mital M, et al. Gallbladder dynamics in patients with irritable bowel syndrome and essential dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 65-8.
11. Braverman DZ. Gallbladder contraction in patients with irritable bowel syndrome. *Isr Jr Med Sci* 1987; 23: 181-4.
12. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (supp II): 1143-7.
13. Nilsson S, Stattin S. Gallbladder emptying during the normal menstrual cycle. *Acta Chir Scand* 1967; 133: 648-52.
14. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RMA, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. *Radiology* 1985; 145: 1009-11.
15. Sood GK, Baijal SS, Lahoti D, et al. Abnormal gallbladder function in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993 Sep; 88 (9): 1389-90.
16. Snape WJ Jr. Irritable colon syndrome: Pathogenesis of functional bowel disease. New York: Plenum 1989; 227.
17. Keshavarzian A, Anagnostides A, Chadwick VS. Gallbladder function in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1987; 3: 366 (letter).
18. Harvey RF, Read AE. Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Lancet* 1973; 1: 1-3.
19. Kellow JE, Miller LJ, Philips SF, et al. Altered sensitivity of gallbladder to cholecystokinin octapeptide in IBS. *Am J Physiol.* 1987; 252: G650-5.
20. Taylor I, Darby C, Hammond P. Comparison of rectosigmoid myoelectrical activity in irritable colon syndrome during relapses and remissions. *Gut* 1978; 19: 923-9.
21. Dinoso VP, Murthy SNS, Goldstein J, et al. Basal motor activity of the distal colon: A reappraisal. *Gastroenterology* 1983; 85: 637-42.
22. Snape WJ Jr, Carlson JM, Matarazzo SA, et al. Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1977; 72: 383-387.
23. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, et al. Stress-induced gastroduodenal motor disturbances in humans: Possible humoral mechanisms. *Gastroenterology* 1983; 85: 83-91.
24. Everson GT. Gallbladder function in gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 85-110.
25. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. Ambulatory small intestinal motility in "diarrhoea" predominant irritable bowel syndrome. *Gut*; 1995: 203-10.
26. Gorard DA, Vesselinova Jenkins CK, Libby GW, et al. Migrating motor complex and sleep in health and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2383-9.
27. Olden KW, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. *Gastrointestinal and liver disease. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisinger MH, WB Saunders Comp. Pennsylvania.* 1999; V 2: 1536-48.
28. Corazziari E, Shatter EA, Hogan WJ, et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999; 45 (supp II): 1148-54.
29. Rubin L, Wald A, Schuster MM. Unrecognized common features of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1979; 76: 1230.
30. Whorwell PJ, McCallimon, Creed FH. Noncolonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 37-40.
31. Christopher DL. Motility disorders in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 291-2.
32. Sylwestrowicz TA, Shaffer EA. Gallbladder function during gallstone dissolution. Effect of bile acid therapy in patients with gallstones. *Gastroenterology* 1988; 95: 740-8.