

Interleukin-6 in Irritable Bowel Syndrome: From Pathophysiology to Therapeutic Outlook

Fateme Sharafeddin^{1,2}, Nasrin Zare^{1,2*}

¹ School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

² Clinical Research Development Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

ABSTRACT

Background:

Irritable bowel syndrome (IBS) is a prevalent functional disorder of the gastrointestinal tract that affects approximately 11% of people worldwide. The exact mechanisms underlying IBS remain unclear, but evidence suggests that low-grade inflammation is involved in its pathophysiology. Interleukin-6 (IL-6) is a key cytokine that mediates inflammatory responses in the intestinal mucosa and has been linked to the development of IBS. Our study aimed to provide an overview of the current knowledge on the role of IL-6 in IBS.

Materials and Methods:

The present study was conducted based on a search on the PubMed database, where only 26 articles investigated the role of IL-6 in irritable bowel syndrome were found.

Results:

Our review revealed that patients with IBS had higher levels of IL-6 in their serum/plasma. Furthermore, increased expression of IL-6 mediated by cholinergic signalling was associated with increased abdominal pain/discomfort and bloating. More recently, an interaction between IL-6 and corticotrophin-releasing factor was shown to provide more insight into the mechanisms underlying IBS symptoms during stressful periods, which are experienced by almost two-thirds of patients with IBS. Elevated levels of IL-6 were also correlated with increased fatigue and intestinal inflammation. Targeting IL-6 expression or IL-6 signalling pathway using probiotics, vitamin D3 or a replacement diet may offer a novel therapeutic strategy to improve IBS symptoms, abdominal pain, bloating and fatigue after consumption of ancient wheat products.

Conclusion:

Further studies are needed to elucidate the causal relationship between IL-6 and IBS, as well as the molecular pathways and cellular targets of IL-6 in the gut.

Keywords: Inflammation, Interleukin 6, Irritable bowel syndrome

please cite this paper as:

Sharafeddin F, Zare N. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: From Pathophysiology to Therapeutic Outlook. *Govareh* 2024;28: 224-237.

*Corresponding author:

Nasrin Zare, PhD

Address : Isfahan, Najaf Abad, Islamic Azad University, Najaf Abad branch, Najaf Abad Faculty of Medicine, postal code: 8514143131

Tel: + 98 31 42292548

Fax: + 98 31 42291118

Email: zarenasrin@gmail.com

Received: 06 Sep. 2023

Revised: 07 Dec. 2023

Accepted: 08 Dec. 2023

اینترلوکین-۶ (IL-6) در سندرم روده تحریک پذیر: از پاتوفیزیولوژی تا چشم انداز درمانی

فاطمه شرف الدین^۱، نسرین زارع^{۲*}

^۱ دانشکده پزشکی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران
^۲ مرکز توسعه پژوهش های بالینی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

سندرم روده تحریک پذیر (IBS) یک اختلال عملکردی شایع در دستگاه گوارش است که تقریباً ۱۱ درصد از افراد در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می دهد. مکانیسم های دقیق ایجاد سندرم روده تحریک پذیر نامشخص است، اما شواهد نشان می دهد که التهاب با درجه پایین در پاتوفیزیولوژی آن دخیل است. اینترلوکین-۶ یک سیتوکین کلیدی است که واسطه پاسخ های التهابی در مخاط روده است و با ایجاد سندرم روده تحریک پذیر مرتبط است. هدف مطالعه ما ارائه یک نمای کلی از دانش فعلی در مورد نقش IL-6 در سندرم روده تحریک پذیر است.

روش بررسی:

مطالعه حاضر براساس جست و جودر پایگاه مطالعاتی PubMed انجام شد که تنها ۲۶ مقاله به بررسی نقش اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک پذیر پرداخته بودند.

یافته ها:

بررسی ما نشان داد که بیماران سندرم روده تحریک پذیر سطوح بالاتری از اینترلوکین-۶ در سرم/پلاسمای خود دارند. علاوه بر این استرس که یکی از عوامل پاتوژن و یا تشدید علائم بیماری است که از طریق محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال میتواند سبب افزایش سایتوکاین های التهابی همچون اینترلوکین-۶ شود. همچنین اینترلوکین-۶ سبب فعال شدن و تحریک پذیری بیشتر نورون های زیرمخاطی می شود. پلی مورفیسم های ژنتیکی، عوامل پاتوژن، اسیدهای صفاوی و دیس بیوز میکروبیوتای روده نیز با افزایش سطوح اینترلوکین-۶ میتوانند سبب بیماری زایی شوند. رژیم های غذایی جایگزین مانند مکمل ویتامین D^۳، محصولات پروبیوتیک، جوشانده و یا ترکیبات طب سنتی چینی و یا دستکاری میکروبیوتای روده، با مهار سیگنال دهی اینترلوکین-۶ میتوانند سبب تسکین علائم و بهبودی بیماری شوند.

نتیجه گیری:

مطالعات بیشتری برای روشن شدن رابطه علی بین اینترلوکین-۶ و سندرم روده تحریک پذیر و همچنین مسیرهای مولکولی و اهداف سلولی اینترلوکین-۶ در روده مورد نیاز است.

کلیدواژه: التهاب، اینترلوکین-۶، سندرم روده تحریک پذیر، اختلال عملکردی

گوارش/ دوره ۲۸، شماره ۴/ زمستان ۱۴۰۲-۲۲۴-۲۳۷.

پیشینه سندرم روده تحریک پذیر^۱

سندرم روده تحریک پذیر یک اختلال عملکردی دستگاه گوارش می باشد که کیفیت زندگی و عملکرد اجتماعی افراد را تحت تأثیر قرار می دهد (۱ و ۲). این اختلال ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت عمومی را درگیر می کند و با درد شکم مکرر همراه با فرم یا دفعات غیرطبیعی مدفوع مشخص می شود (۳). علائم این بیماری ممکن است در برخی از افراد شدید و ناتوان کننده و در سایرین خفیف یا متوسط باشد. این اختلال غالباً با بیماری های جسمی اعم از سندرم های درد، مثانه بیش فعال، میگرن و همچنین اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی و اضطراب همراه است. تشخیص سندرم روده تحریک پذیر بر اساس علائم امکان پذیر می باشد و براساس نوع علائم، به چند زیرگروه تقسیم بندی می شود. این گروه ها عبارتند از: سندرم روده تحریک پذیر همراه با درد یا ناراحتی و

*نویسنده مسئول: نسرین زارع (دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی)

اصفهان، نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، دانشکده پزشکی نجف

آباد، کد پستی: ۸۵۱۴۱۴۳۱۳۱

تلفن: ۰۳۱-۴۲۲۹۲۵۴۸

نمابر: ۰۳۱-۴۲۲۹۱۱۱۸

پست الکترونیک: zarenasrin@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۰۹/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۷

¹ Irritable Bowel Syndrome

CD۱۲۶) و جزء انتقال دهنده سیگنال gp۱۳۰ (همچنین CD۱۳۰ نامیده می شود) سیگنال می دهد. CD۱۳۰ مبدل سیگنال رایج برای چندین سیتوکین از جمله فاکتور مهارکننده لوسمی (LIF)، فاکتور نوروتروپیک مژگانی، انکوستاتین M، اینترلوکین-۱۱ و کاردیوتروفین-۱ است و تقریباً در اکثر بافت ها بیان می شود. در مقابل، بیان CD۱۲۶ به بافت های خاصی محدود می شود. همانطور که، اینترلوکین-۶ با گیرنده خود تعامل می کند، پروتئین های gp۱۳۰ و گیرنده اینترلوکین-۶ (IL-۶R) را تحریک می کند تا یک کمپلکس تشکیل دهند، بنابراین گیرنده فعال می شود. این کمپلکس ها، نواحی درون سلولی gp۱۳۰ را گرد هم می آورند تا یک آشار انتقال سیگنال را از طریق فاکتورهای رونویسی خاص، Janus kinases (JAKs) و مبدل های سیگنال و فعال کننده های رونویسی (STATs) آغاز کنند (۱۷).

۳. اینترلوکین-۶ در سلامت و بیماری

مطالعات قبلی نشان می دهد که اینترلوکین-۶، باعث تحریک فرآیندهای التهابی و خود ایمنی در بسیاری از بیماری ها مانند مولتیپل اسکلروزیس، اختلال طیف نورومیلیت (NMOSD) (۱۸)، دیابت (۱۹)، آترواسکلروز (۲۰)، افسردگی (۲۱)، بیماری آلزایمر (۲۲)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۲۳)، میلوم متعدد (۲۴)، سرطان پروستات (۲۵)، آرتریت روماتوئید (۲۶) و خونریزی داخل مغزی (۲۷) می باشد. از این رو، توسعه استفاده از عوامل ضد اینترلوکین-۶ به عنوان درمان در برابر بسیاری از این بیماری ها وجود دارد (۲۸).

سندرم روده تحریک پذیر (IBS) و سایتوکاین اینترلوکین-۶

دیدگاه های تجربی اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک پذیر
اینترلوکین-۶ به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی غیر اختصاصی شناخته شده است که بر سندرم روده تحریک پذیر تاثیر می گذارد. تغییرات در سطوح اینترلوکین-۶ با یک پدیده اکتسابی است و با پلی مورفیسم های ژنی بالقوه مرتبط است (۲۹).

امالی و همکاران گزارش کردند که کولون مدل موش سندرم روده تحریک پذیر ویستار کیوتو (WKY)، اینترلوکین-۶ بیشتری نسبت به کولون موش های شاهد ترشح می کند و این ترشحات، پاسخ های کلسیمی را در نوروں های زیر مخاطی ساده با دامنه بیشتر تحریک می کند. همچنین، آنها نشان دادند اینترلوکین-۶ نوترکیب، نوروں های زیرمخاطی بیشتری را فعال می کند. سوپرناتانت های روده بزرگ با استفاده از مکانیسم وابسته به اینترلوکین-۶، نوروں های زیرمخاطی را فعال می کنند و بنابراین، به نظر می رسد بین اختلال عملکرد دستگاه گوارش و تغییرات در سطح اینترلوکین-۶ رابطه وجود دارد (۳۰). همچنین، امالی و همکاران نوروں های زیر مخاطی موش را در معرض نمونه های پلازما جمع آوری شده از بیماران سندرم روده تحریک پذیر قرار دادند

² Irritable Bowel Syndrome (Constipation)

³ Irritable Bowel Syndrome (Diarrhea)

⁴ Irritable Bowel Syndrome (Mixed)

⁵ Unsubtyped Irritable Bowel Syndrome

یبوست غالب^۲، سندرم روده تحریک پذیر همراه با اسهال^۳، سندرم روده تحریک پذیر مختلط^۴، سندرم روده تحریک پذیر بدون زیر مجموعه^۵ (۴). مطالعات قبلی نشان می دهد که سندرم روده تحریک پذیر یک بیماری چند عاملی است. عوامل ژنتیکی و همچنین محیطی، به ویژه دیسترس سایکولوژیک به نظر می رسد فرد را مستعد ابتلا به سندرم روده تحریک پذیر می کند (۵) و (۶). پاتوفیزیولوژی این اختلال به چندین عامل مانند التهاب روده، حساسیت احشایی تغییر یافته، حساسیت غذایی، حساسیت ژنی و تغییرات در میکروبیوم روده میزبان و همچنین تغییر در سیگنال های مغزی روده نسبت داده شده است. تولید سیتوکین تحت کنترل ژنتیکی است و عدم تعادل در سطح ترشح سیتوکین ممکن است باعث حساسیت به بیماری همراه با علائم بالینی شود (۷) و (۸). فرآیند تغییر در سیتوکین های سیستمیک یا مخاطی و همچنین پلی مورفیسم های ژن سیتوکین نقش مهمی ممکن است در ایجاد سندرم روده تحریک پذیر داشته باشد (۹). سطح پایینی از سایتوکین های ضد التهابی یا سطوح بالایی از سیتوکین های پیش التهابی یا عدم تعادل سیتوکین های پیش التهابی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مشاهده شده است (۱۰، ۱۱ و ۱۲). به علاوه، ارتباط چند جهته و بسیار پیچیده بین ساختارهای دخیل در حفظ هموستاز شامل سیستم های عصبی، ایمنی و غدد درون ریز وجود دارد (۹) بدین ترتیب به نظر می رسد این مطالعات اهمیت التهاب به ویژه سایتوکاین های التهابی چون اینترلوکین-۶ را در بروز و یا تشدید سندرم روده تحریک پذیر را نشان می دهد.

مروری بر اینترلوکین-۶

۱. تعریف و عملکرد اینترلوکین-۶

اینترلوکین-۶ به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی و به عنوان یک میوکین ضد التهاب عمل می کند (۱۳). اینترلوکین-۶ توسط ماکروفاژها در پاسخ به مولکول های میکروبی خاص که به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) شناخته می شوند، ترشح می شود. این PAMP ها به گروه مهمی از مولکول های شناسایی سیستم ایمنی ذاتی، به نام گیرنده های تشخیص الگو (PRRs)، از جمله گیرنده های شبه Toll (TLR) متصل می شوند. گیرنده های تشخیص الگو در سطح سلول و محفظه های درون سلولی وجود دارند و باعث ایجاد آشارهای سیگنالینگ درون سلولی و در نهایت باعث تولید سیتوکین های التهابی می شوند. اینترلوکین-۶ یک واسطه مهم ایجاد تب و پاسخ فاز حاد است. اینترلوکین-۶ مسئول تحریک سنتز پروتئین فاز حاد و همچنین تولید نوتروفیل ها در مغز استخوان است. از رشد سلول های B حمایت می کند و عملکرد لنفوسیت های T تنظیم کننده را مهار می کند (۱۴، ۱۵).

۲. سنتز اینترلوکین-۶ و مسیرهای سیگنالینگ

اینترلوکین-۶ در انسان توسط ژن اینترلوکین-۶ کدگذاری می شود (۱۳). اینترلوکین-۶ از طریق یک مجموعه گیرنده سیتوکین نوع I سطح سلولی که از زنجیره R α مربوط به اینترلوکین-۶ متصل به لیگاند

یافته‌ها نشان می‌دهد TXFY با مکانیسم مهار بیان گیرنده PAR-2، کاهش سطوح TNF- α ، SP، و اینترلوکین-6 در مخاط روده بزرگ و کاهش فعالیت سرین پروتئازای مدفوع، باعث کاهش پردردی احشایی و مهار دفع مدفوع می‌شود.

برخی شواهد حاکی از اثرات درمانی درمان‌های گیاهی در طب سنتی چینی بر سندرم روده تحریک پذیر می‌باشد. ژانگ⁶ و همکاران موش‌های مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر غالب اسهالی را تحت درمان با سانکائو لیچانگ قرار دادند و نشان داد که موش‌ها با دوز بالای مصرف جوشانده، اسهال آنها بهبود یافت و مقادیر اینترلوکین-6 و TNF- α کمتری نسبت به سایر زیرگروه‌ها داشتند. بنابراین، جوشانده سانکائو لیچانگ می‌تواند با مهار مسیر NF- κ B/ λ -Myd/4-TLR پاسخ التهابی را مهار می‌کند و عملکرد سد مخاطی روده، سندرم روده تحریک پذیر غالب اسهالی را بهبود می‌دهد (37).

Moxibustion نوعی درمان در طب سنتی چینی است که ژئو⁷ و همکاران مطالعه‌ای به منظور اثربخشی آن در موش‌های مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر انجام دادند. یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که گروه تحت مداخله با Moxibustion، میزان و فعالیت ایمنی اینترلوکین-6، اینترلوکین-1 β ، TNF- α ، بیان mRNA NF- κ B-p65 و میزان مدفوع شل به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. در نتیجه Moxibustion، می‌تواند از طریق کاهش سطوح عوامل التهابی، میزان التهاب روده و حساسیت احشایی را در موش سندرم روده تحریک پذیر با بیوست غالب کاهش دهد (38).

در سال 2019، هونگ⁸ و همکاران اثرات پروبیوتیک را در سندرم روده تحریک پذیر بررسی کردند و نشان دادند سطوح سرمی اینترلوکین-6 بعد از شش ماه درمان با پروبیوتیک کاهش می‌یابد. سلول‌های ایمنی فعال شده بعد از عفونت به ترشح سیتوکین التهابی ادامه می‌دهند (29). یکی از عوامل پاتوفیزیولوژیک سندرم روده تحریک پذیر، دیس بیوز میکروبیوتای روده می‌باشد که ارتباط نزدیکی با عملکردهای ایمنولوژیک و متابولیک دارد. بیفیکو یک کوکتل پروبیوتیک است که به طور گسترده در اختلالات گوارشی که مربوط به عدم تعادل میکروبیوتای روده است استفاده می‌شود. به منظور بررسی اثرات درمانی بیفیکو در سندرم روده تحریک پذیر، ژئو و همکاران موش‌های مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر (ویستارکیوتو) را تحت بررسی قرار دادند. یافته‌ها نشان داد که Bifico، غلظت اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) را افزایش و سطح پروتئین اینترلوکین-6 و TNF- α را کاهش داده است و می‌تواند حساسیت احشایی روده را کاهش دهد. در نتیجه آنها بیان کردند که بیفیکو می‌تواند علائم سندرم روده تحریک پذیر موش را از طریق تنظیم میکروبیوتای روده، افزایش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و کاهش پاسخ التهابی کولون کاهش دهد (39) (داده‌ها در جدول 1 ارائه شده‌اند).

تا اثرات آنها را بر تحریک پذیری نورون‌ها ارزیابی کنند. آنها نشان دادند که اینترلوکین-6 در پلاسمای بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر، می‌تواند نورون‌های زیرمخاطی موش را تحریک کنند (31). در مطالعه دیگر O'malley و همکاران، کولون‌های موش‌های صحرائی را مورد بررسی قرار دادند که علاوه بر اختلال عملکرد دستگاه گوارش، سطوح بالای اینترلوکین-6 در گردش خون را نشان دادند. یافته‌های آنها نشان داد که عمل تحریکی، وابسته به اینترلوکین-6 است. سایر سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-1 β (IL-1 β)، اینترلوکین-8 و TNF- α نورون‌های کمتری را تحریک می‌کنند. به نظر می‌رسد گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی و نیکوتینی هر دو در این اثرات شرکت می‌کنند و باعث فعال شدن پایین دست آبشارهای سیگنالینگ ERK، JAK و STAT و NF- κ B می‌شوند. از نظر عملکردی، اینترلوکین-6 مقاومت ترانس اپی تلیال و انتقال یون با واسطه عصبی و کولینرژیک را افزایش می‌دهد. نتایج این داده‌ها رابطه بالقوه بین سطوح در گردش اینترلوکین-6 و عملکرد نابجای دستگاه گوارش را روشن می‌کند (32). ترشحات کولون باعث افزایش کلسیم داخل سلولی در نورون‌های زیرمخاطی ساده از طریق گیرنده‌های CRF شده است. علاوه بر این، اینترلوکین-6 برخلاف اینترلوکین-1 β یا TNF- α پاسخ کلسیم برانگیخته با CRF را تقویت می‌کند. همچنین تحریک CRF، باعث القای ترشح اینترلوکین-6 توسط کولون و مهار اثرات ترشعی اینترلوکین-6 بر انتقال یونی کولون می‌گردد. بدین ترتیب CRF بر ترشح اینترلوکین-6 از کولون، فعال سازی نورون‌ها و عملکرد ترشعی اثرات تعدیل کننده دارد. این یافته‌ها بینشی در مورد مکانیسم‌های مولکولی، که سبب شعله‌ور شدن علائم در سندرم روده تحریک پذیر می‌شوند، را در دوره‌های استرس بالا ارائه می‌دهد (33).

در مطالعه دیگر، باکلی⁶ و همکاران به موش‌های گروه کنترل و گروه سندرم روده تحریک پذیر، آنتی بادی ضد گیرنده اینترلوکین-6 تزریق کردند تا اثرات افزایشی عوامل ایمنی و استرس را بر تحریک پذیری نورون میان‌تربیک نشان دهند. اثرات تحریکی عصبی پلاسمای سندرم روده تحریک پذیر بر روی شبکه میان‌تربیک توسط اینترلوکین-6، اینترلوکین-8 و CRF واسطه می‌شود و اثرات تحریکی این عوامل محلول، بر نورون میان‌تربیک و انقباض کولون افزایشی می‌باشد. بنابراین، هدف گیری ترکیبی گیرنده‌های محیطی اینترلوکین-6 و CRF در کاهش علائم شبه سندرم روده تحریک پذیر در موش WKY موثر بود و بنابراین، تداخل بین استرس و عوامل ایمنی در طول تشدید سندرم روده تحریک پذیر ممکن است زمینه ساز تشدید علائم باشد (34) (شکل 1).

هو⁹ و همکاران اثر و مکانیسم فرمول طب سنتی چینی Tongxieyaofang (TXFY) را بر روی موش‌های صحرائی مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر (PI-IBS) بررسی کردند. آنها بیان کردند که TNF- α ، SP، و اینترلوکین-6 در مخاط کولون موش‌های صحرائی PI-IBS افزایش آشکاری دارد. این افزایش حاکی از آن است که ژن PAR-2 فعال شده و سبب القای محیط التهابی می‌شود (35). آنها طبق مطالعات قبلی خود بیان کردند که فاکتورهای عفونت دستگاه گوارش می‌توانند گیرنده PAR-2 را فعال کنند که باعث افزایش سایتوکاین‌های التهابی اینترلوکین-6، TNF- α و اینترلوکین-8 می‌شود (36).

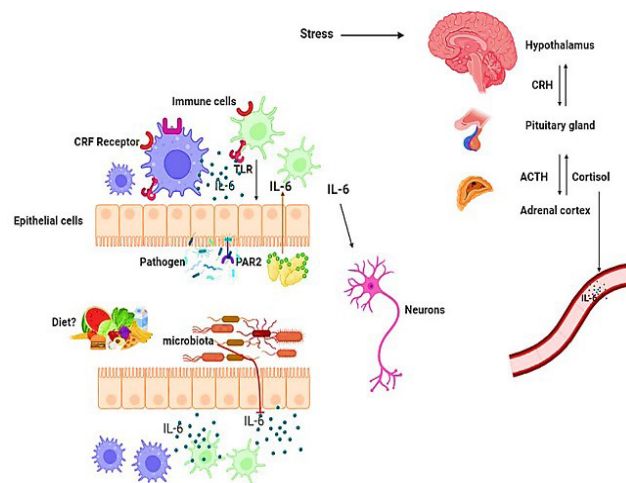
⁶ Buckley

⁷ Hu

⁸ Zhang

⁹ Zou

¹⁰ Hong



شکل ۱: شکل شماتیک خلاصه ای از نقش اینترلوکین-۶ در سندرم روده ی تحریک پذیر را بر اساس داده های مطالعات قبلی نشان می دهد.

جدول ۱: خصوصیات مطالعات اولیه

رفرنس	DOI	نویسنده اول، سال انتشار	کشور	بیماری	تعداد نمونه	نوع نمونه	یافته های کلیدی
(۴۹)	10.1053/j.gastro.2005.11.033	G Dinan ۲۰۰۶	ایرلند	IBS	گروه بیمار: ۷۶ نفر گروه کنترل: ۷۵ نفر	انسان سرم خون	رابطه مشابهی بین نسبت deltaACTH/deltacortisol و سطح اینترلوکین-۶ وجود داشت. سندرم روده تحریک پذیر با فعال شدن بیش از حد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و افزایش سیتوکین های پیش التهابی مشخص می شود.
(۵۸)	10.1007/s10875-009-9342-4	Barkhordari ۲۰۱۰	ایران	IBS-D	گروه بیمار: ۷۱ نفر	انسان نمونه خون	پلی مورفیسم های ژنی اینترلوکین-۶ (پروموتور- $G174C$) می تواند حساسیت فردی به سندرم روده تحریک پذیر را تغییر دهد و ممکن است در پاتوفیزیولوژی بیماری نقش داشته باشد.
(۶۰)	10.1053/j.gastro.2010.02.032	Vermeire ۲۰۱۰	آمریکا	PI-IBS	گروه بیمار: ۲۲۸ نفر گروه کنترل: ۵۸۱ نفر	انسان نمونه خون	ارتباط ژنتیکی بین اینترلوکین-۶ (پروموتور- $G174C$) با استعداد ابتلا به IBD پس از عفونت (مطالعه ادیتوریال)
(۵۹)	10.1053/j.gastro.2009.12.049	Villani ۲۰۱۰	کانادا	PI-IBS	گروه بیمار: ۲۲۸ نفر گروه کنترل: ۵۸۱ نفر	انسان نمونه خون	ژن هایی که پروتئین های دخیل در عملکرد سد سلولی اپی تلیال و پاسخ ایمنی ذاتی به باکتری های روده ای را رمزگذاری می کنند با ایجاد سندرم روده تحریک پذیر به دنبال گاستروانتریت حاد مرتبط هستند (مطالعه توصیفی).

رفرنس	DOI	نویسنده اول، سال انتشار	کشور	بیماری	تعداد نمونه	نوع نمونه	یافته های کلیدی
(۳۰)	10.1016/j.jneuroim.2011.04.003	O'Malley ۲۰۱۱	ایرلند	IBS	رت مدل ویستار کیوتو	حیوان باقت کولون	این داده‌ها نشان می‌دهند که سوپرانانت‌های روده بزرگ WKY با استفاده از مکانیسم وابسته به اینترلوکین-۶، نورون‌های زیرمخاطی را فعال می‌کنند و در نتیجه ارتباطی بین اختلال عملکرد دستگاه گوارش و تغییرات در سطح اینترلوکین-۶ ایجاد می‌کنند.
(۳۲)	10.1152/ajpgi.00385.2010	O'Malley ۲۰۱۱	ایرلند	IBS	رت های جدا شده از مادر	حیوان باقت کولون	این داده‌ها نقشی برای اینترلوکین-۶ در عملکردهای ترشحی کولون ارائه می‌دهند و این اثرات را به اختلال عملکرد دستگاه گوارش در مدل حیوانی سندرم روده تحریک پذیر مرتبط می‌کنند، در نتیجه یک رابطه بالقوه بین سطوح در گردش اینترلوکین-۶ و عملکرد نابجای دستگاه گوارش را روشن می‌کنند.
(۵۳)	10.7869/tg.2012.66	Rana ۲۰۱۲	هند	IBS-D	گروه بیمار: ۶۳ نفر، گروه کنترل: ۳۲ نفر	انسان سرم خون	التهاب خفیف در بیماران IBS-D دخیل است زیرا سایتوکین‌های پیش‌التهابی افزایش یافته‌اند، اگرچه هیچ تفاوتی در سایتوکین ضد التهابی مشاهده نشد.
(۶۱)	10.1007/s00436-011-2626-7	Jimenez-Gonzalez ۲۰۱۲	مکزیک	IBS	گروه بیمار: ۴۵ نفر	انسان DNA از خون محیطی	پلی‌مورفیسم‌های ژن اینترلوکین-۶ به تنهایی نقش مهمی در استعداد ابتلا به سندرم روده تحریک پذیر ندارد. به علاوه، پاتوژن مانند بلاستوسیسیتیس ممکن است با افزایش برخی علائم ذاتی این سندرم نقش مهمی در سندرم روده تحریک پذیر داشته باشد، از آنجایی که سندرم روده تحریک پذیر اختلال چند عاملی است و سایر عوامل، مانند استعداد ژنتیکی برخی سایتوکین‌های پیش‌التهابی، ممکن است به تنهایی نقش مهمی در این بیماری نداشته باشند.
(۳۳)	10.1016/j.bbi.2013.01.078	O'Malley ۲۰۱۳	ایرلند	IBS	رت سندرم روده تحریک پذیر جدا شده از مادر	حیوان کولون دیستال	این مطالعات اثرات تعدیلی CRF را بر ترشح اینترلوکین-۶ کولون، فعال نشان می‌دهد. این یافته‌ها بینشی در مورد مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز شعله‌ور شدن علائم در سندرم روده تحریک پذیر در دوره‌های استرس بالا ارائه دهد.
(۳۵)	10.1186/1472-6882-13-246	Hu ۲۰۱۳	چین	PI-IBS	رت نر SD	حیوان مخاط کولون	TXFY با کاهش پردردی رفتاری و ضد اسپهال، علائم PI-سندرم روده تحریک پذیر را کاهش داد، مکانیسم زمینه‌ای با مهار بیان گیرنده PAR-2، کاهش سطوح SP، TNF- α و اینترلوکین-۶ در مخاط روده بزرگ و کاهش فعالیت سرین پروتاز مدفوع واسطه شد.

رفرنس	DOI	نویسنده اول، سال انتشار	کشور	بیماری	تعداد نمونه	نوع نمونه	یافته های کلیدی
(۳۴)	10.1113/ jphysiol.2014.279968	Buckley ۲۰۱۴	ایرلند	IBS	رت Sprague و Dawley ویستار کیوتو	حیوان مخاط کولون	هدف گیری ترکیبی گیرنده های محیطی اینترلوکین-۶ و CRF1 در کاهش علائم شبه سندرم روده تحریک پذیر در موش ویستار کیوتو WKY موثر است.
(۶۹)	10.1017/ S000711451400018X	Sofi ۲۰۱۴	ایتالیا	IBS	گروه بیمار: ۲۰ نفر	انسان سرم خون	بهبود قابل توجهی در علائم IBS. درد شکم و نفخ و سطح خستگی پس از مصرف محصولات گندم باستانی پس از مصرف محصولات باستانی گندم با کاهش سطح اینترلوکین-۶ گزارش شد.
(۴۷)	10.1371/journal. pone.0105328	Pellissier ۲۰۱۴	فرانسه	IBS & Chron	گروه بیمارها IBS: ۲۶ نفر، بیمار مبتلا به کرون: ۲۱ نفر، گروه کنترل: ۲۶ نفر	انسان پلاسمای خون	در بیماران IBS، تون واگ با اپی نفرین پلازما همبستگی معکوس دارد و هیچ ارتباطی بین تون واگ و اینترلوکین-۶، نوراپی نفرین یا عواطف منفی (اضطراب و علائم افسردگی) در هیچ گروهی مشاهده نشد. تقویت واگ از طریق تحریک الکتریکی، داروهای مکمل و یا کاهش استرس مبتنی بر ذهن آگاهی، سطوح سایتوکاین های التهابی مانند TNF- α را کاهش می دهد و امکان حفظ بهبودی را فراهم می کند.
(۳۱)	10.1016/j. bbi.2014.08.005	O'Malley ۲۰۱۵	ایرلند	IBS	رت نر بزرگسال Sprague Dawley	حیوان پلاسمای خون	فاکتورهای موجود در پلاسمای سندرم روده تحریک پذیر فعالیت عصبی را در شبکه زیرمخاطی تعدیل می کنند و این احتمالاً شامل فعال سازی CRFR1 و سیگنال دهی اینترلوکین-۶ می شود. این اعمال تعدیل کننده عصبی استرس و عوامل ایمنی نشان دهنده مکانیسم بالقوه ای است که توسط آن فعال شدن سیستم ایمنی در طول دوره های استرس ممکن است منجر به شعله ور شدن علائم در سندرم روده تحریک پذیر شود.
(۵۵)	10.1016/j. clinre.2015.12.013	Syedmirzaee ۲۰۱۶	ایران	IBS	گروه بیمار: ۷۴ نفر	انسان سرم خون	سطح سرمی بالاتر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و TNF- β در سندرم روده تحریک پذیر نشان دهنده نقش مهم سایتوکین ها به عنوان واسطه های ایمنی در پاتوژنز این اختلال عملکردی دستگاه گوارش است.
(۶۲)	10.1007/s00436-016- 4942-4	Azizian ۲۰۱۶	ایران	IBS & B.hominis	گروه بیمار: ۴۰ نفر، گروه کنترل: ۴۰ نفر	انسان نمونه مدفوع	ناهمگنی ژنتیکی <i>B. hominis</i> و وجود زیرگروه های مختلف تک یاخته در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر ممکن است این واقعیت را روشن کند که برخی از زیرگروه های انگل ممکن است در پاتوژنز سندرم روده تحریک پذیر نقش داشته باشند.

رفرنس	DOI	نویسنده اول، سال انتشار	کشور	بیماری	تعداد نمونه	نوع نمونه	یافته های کلیدی
(۴۸)	10.1186/s12876-017-0605-x	Compare ۲۰۱۷	ایتالیا	PI-IBS	گروه بیمار مبتلا به IBS: ۱۰ نفر، گروه کنترل: ۱۰ نفر	انسان کشت خارج از بدن مخاط ایلتوم و کولون	در ابتدا، اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک پذیر پس از عفونی (PI-IBS) در ایلتوم و کولون به طور قابل توجهی بالا بود. سطح اینترلوکین-۶ در کولون بیشتر از مخاط روده بود. این نشان می دهد که لاکتوباسیلوس کازنی DG به عنوان سوپه های پروبیوتیک برای درمان PI-IBS D مفید است.
(۴۸)	10.1097/MD.000000000013562	Popa ۲۰۱۸	رومانی	IBS	گروه بیمار: ۳۹ نفر، گروه کنترل: ۳۷ نفر	انسان سرم خون	Chenodeoxycolic Acid، باعث افزایش اینترلوکین-۶، فاکتور نکروز تومور- α (TNF- α) و انتشار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی شد، در حالی که گوگولسترون به طور قابل توجهی آزادسازی اینترلوکین-۶ و TNF- α را مسدود کرد.
(۲۹)	10.1186/s12906-019-2610-9	Hong ۲۰۱۹	کره	IBS	موش نر چهار هفته ای C57BL/6 ۵۴ موش	حیوان سرم خون	اثرات پروبیوتیک با تنظیم سطح پروتئین سایتوکاین های پیش التهابی، TNF- α و اینترلوکین-۶ همراه بود که منجر به عادی سازی یکپارچگی سد اپی تلیال و تعدیل سطح سیتوکین سرم از طریق تداخل بین درمان و میکروبیوتا شد.
(۵۶)	PMID: 32876628	Olano ۲۰۲۰	اوروگوئه	Celiac & IBS	گروه بیمار: ۱۲۳ نفر	انسان سرم خون	سطوح بالاتری از سیتوکین ها اعم از اینترلوکین-۶ در بیماران سلیاک مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر نسبت به بیماران بدون سندرم روده تحریک پذیر یافت شد
(۷۰)	10.1159/000506149	Khalighi Sikaroudi ۲۰۲۰	ایران	IBS-D	گروه بیمار: ۸۸ نفر	انسان پلاسمای خون	مکمل ویتامین D $_{3}$ می تواند سطح سرمی اینترلوکین-۶ را تعدیل کند و می تواند علائم را در بیماران IBS-D بهبود بخشد. در بیماران IBS-D که از کمبود ویا کمبود ویتامین D رنج می برند، باید مکمل ویتامین D $_{3}$ در نظر گرفته شود.
(۵۲)	10.3390/ijerph192114174	Yang ۲۰۲۲	کره	IBS	گروه بیمار: ۶۰ نفر	انسان پلاسمای خون	افزایش قابل توجهی در کارایی خواب و کیفیت زندگی (QOL) در بیماران سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. هرچند تفاوت معنی داری بین مقادیر اینترلوکین-۶ و CRP در بیماران سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با افراد سالم مشاهده نشد.
(۳۷)	10.2174/1386207326666230301104248	Zhang ۲۰۲۳	چین	IBS-D	رت مدل SD: ۵۰ رت	حیوان بافت کولون	جوشانده سانتکائو لیجانگ ممکن است با مهار مسیر MyD $\alpha\alpha$ /TLR α /NF-kB، مهار پاسخ التهابی و بهبود عملکرد سد مخاطی روده، IBS-D را کاهش دهد.
(۳۸)	10.1007/s00394-022-02958-0	Zhou ۲۰۲۳	چین	IBS	یک مدل موش سندرم روده تحریک پذیر ناشی از استرس مهار بسته بندی (WRS)	حیوان	Bifico می تواند علائم موش سندرم روده تحریک پذیر را از طریق تنظیم میکروبیوتای روده، افزایش تولید SCFAs و کاهش پاسخ التهابی روده کاهش دهد
(۳۹)	10.13702/j.1000-0607.20220005	Zou ۲۰۲۳	چین	IBS-D	رت مدل SD: ۴۸ رت	حیوان	Moxibustion، میتواند از طریق کاهش سطوح عوامل التهابی، میزان التهاب روده و حساسیت احشایی را در موش IBS-D کاهش دهد.

دیدگاه های بالینی اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک پذیر

سندرم روده تحریک پذیر و بیماری کرون به شدت تحت تأثیر تعاملات محدود بین عوامل بیولوژیکی و روانی اجتماعی قرار می گیرند و از این رو، جزء بیماری های زیستی-روانی اجتماعی در نظر گرفته می شوند (۴۰). سیستم عصبی پاراسمپاتیک نقش عمده ای در هموستاز گوارشی ایفا می کند (۴۱) و همچنین در انعطاف پذیری فیزیولوژیکی و روانی در واکنش به استرس (۴۲ و ۴۳). تنظیم هیجانی و بازیابی استرس نقش دارد (۴۴ و ۴۵). سیستم عصبی پاراسمپاتیک، از طریق عصب واگ، تولید سیتوکین های پیش التهابی را تعدیل می کند (۴۶). با توجه به آزمایشاتی که توسط پلیسیر^{۱۱} و همکاران صورت گرفت، پس از مقایسه سطوح کورتیزول، TNF- α ، اینترلوکین-۶، اپی نفرین و نوراپی نفرین بین گروه های تون واگ بالا و پایین، آنها دریافتند که در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر، تون واگ با اپی نفرین پلازما همبستگی معکوس دارد و هیچ ارتباطی بین تون واگ و اینترلوکین-۶، نوراپی نفرین یا عواطف منفی (اضطراب و علائم افسردگی) در هیچ گروهی مشاهده نشد. در آخر آنها به این نتیجه رسیدند که تقویت واگ از طریق تحریک الکتریکی، داروهای مکمل و یا کاهش استرس مبتنی بر ذهن آگاهی، سطوح سایتوکاین های التهابی مانند TNF- α را کاهش می دهد و امکان حفظ بهبودی را فراهم می کند (۴۷). در راستای این مطالعات، پوپا^{۱۲} و همکاران نشان دادند که استرس شغلی، ممکن است به ایجاد سندرم روده تحریک پذیر کمک کند. محیط های کاری با فشار بالا به طور بالقوه می تواند عملکرد سیستم گوارشی را مختل کند و علائم را در افراد مستعد تشدید کند. همچنین استرس شغلی با مقادیر اینترلوکین-۶ مرتبط اما با کورتیزول بزاقی مرتبط نمی باشد (۴۸).

دینان^{۱۳} و همکاران محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر و ارتباط این پاسخ با میزان سیتوکین های پلازما بود را بررسی کردند. یافته ها نشان داد که میزان کورتیزول و سیتوکین های پیش التهابی اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸، در تمام زیرگروه های مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر، به خصوص زیرگروه یبوست، افزایش یافته است. شواهد حاکی از آزادسازی بیش از حد هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیزول در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر، پس از تزریق هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین CRH، بود. ارتباط معنی داری بین پاسخ ACTH و Δ ACTH و سطوح اینترلوکین-۶ و همچنین رابطه مشابهی بین نسبت Δ ACTH/delta cortisol و سطح اینترلوکین-۶ وجود داشت. آنها به این نتیجه رسیدند که بیماری سندرم روده تحریک پذیر با فعال شدن بیش از حد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و افزایش سیتوکین های پیش التهابی همراه است. سیتوکین های پیش التهابی اینترلوکین-۶ و TNF- α نشان داده اند که ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین، پپتید اصلی تنظیم کننده هیپوتالاموس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را کنترل می کنند (۴۹ و ۵۰). بنابراین، افزایش این سیتوکین ها ممکن است در فعال سازی بیش از حد محور HPA نقش داشته باشد. این ممکن است به دلیل افزایش پاسخ

ایمنی سلولی با افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با اسهال غالب باشد (۵۱).

از سوی دیگر، یانگ و همکاران یک مطالعه با هدف توسعه و ارزیابی رفتار درمانی شناختی برای بی خوابی (CBT-I) در بین دانشجویان مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر انجام دادند. آنها اشاره کردند که افزایش قابل توجهی در کارایی خواب و کیفیت زندگی (QOL) در بیماران سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. هرچند تفاوت معنی داری بین مقادیر اینترلوکین-۶ و CRP در بیماران سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با افراد سالم مشاهده نشد (۵۲).

برخی مطالعات نشان دادند که میانگین سطح سرمی اینترلوکین-۶ و TNF- α در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با اسهال غالب باشد به طور قابل توجهی بالاتر از میانگین آن در گروه شاهد بود. اما تفاوت معناداری در سطح سرمی اینترلوکین-۶ بین بیماران و گروه شاهد وجود نداشت. نتایج آنها نشان می دهد که التهاب خفیف در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با اسهال غالب با افزایش سیتوکین های

پیش التهابی درگیر است (۵۳ و ۵۴). در مطالعه دیگر، سیدمیرزایی^{۱۴} و همکاران با اندازه گیری سطوح این سیتوکین ها در بیماران دریافتند که سطوح اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸ و TNF- α در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر است اما تفاوتی در سطوح سرمی سیتوکین ها بر اساس زیرگروه سندرم روده تحریک پذیر وجود ندارد. آنها بیان کردند که سطوح سرمی بالاتر اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸ و TNF- α در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر نشان دهنده نقش مهم سیتوکین ها به عنوان واسطه های ایمنی در پاتوژنز این اختلال عملکردی دستگاه گوارش است (۵۵).

از سوی دیگر، در مطالعه اولانو^{۱۵} و همکاران، بیماران مبتلا به سلیاک تحت بررسی قرار گرفتند. برخی از آنها به سندرم روده تحریک پذیر نیز مبتلا بودند. یافته های آزمایشگاهی نشان داد که سطوح اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۸ و $IL12/IL4$ ۲۳٪ علاوه بر این که در بیماران مبتلا به سلیاک نسبت به گروه شاهد بالاتر است، در زیرگروه بیماران مبتلا به بیماری سلیاک با سندرم روده تحریک پذیر بیشتر از زیرگروه بی سندرم روده تحریک پذیر می باشد. در نتیجه آنها بیان کردند که سطوح بالاتری از سایتوکاین های التهابی در بیماران مبتلا به سلیاک مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر نسبت به افراد بدون سندرم روده تحریک پذیر یا گروه شاهد یافت شد، که نشان می دهد علائم سندرم روده تحریک پذیر با افزایش پاسخ التهابی و کاهش کیفیت زندگی بیماران بیماری سلیاک مرتبط است. این تفاوت ها در سطوح سیتوکین به وضعیت آنتی بادی های بیماری سلیاک مربوط نمی شود و نشان می دهد که سندرم روده تحریک پذیر، در بیماری سلیاک، به یک فرآیند التهابی متفاوت از آنچه مربوط به بیماری سلیاک است می شود (۵۶).

با توجه به این که به نظر می رسد اسید های صفراوی با پاتوژنز سندرم روده تحریک پذیر مرتبط می باشند، هوریکاوا^{۱۶} و همکاران گزارش کردند،

¹¹ Pellissier

¹² Popa

¹³ Dinan

¹⁴ Seyedmirzaee

¹⁵ Olano

¹⁶ Horikawa

بینش های علت شناختی را در مورد علت شناسی سندرم روده تحریک پذیر ارائه کرده است. به طور گسترده شناخته شده است که پس از گاستروانتریت عفونی، بیش از ۱۰٪ از مبتلایان به PI-IBS مبتلا می شوند (۶۲).

در سال ۲۰۱۶، با هدف نشان دادن نقش زیرگروه های بلاستوسیتیس هومینیس در ایجاد سندرم روده تحریک پذیر، عزیزیان^{۱۷} و همکاران افراد مبتلا به بلاستوسیتیس هومینیس را مورد بررسی قرار دادند. این افراد به زیرگروه های مختلفی تقسیم بندی شدند که برخی از این زیرگروه ها دارای سندرم روده تحریک پذیر و برخی فاقد آن بودند. نتایج آزمایشگاهی، سطح بالای اینترلوکین-۶ و TNF- α را در سرم بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر نشان داد. آنها بیان کردند که ناممکنی ژنتیکی بلاستوسیتیس هومینیس و وجود زیرگروه های مختلف تک یاخته در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر ممکن است این واقعیت را روشن کند که برخی از زیرگروه های انگل ممکن است در پاتوژن سندرم روده تحریک پذیر نقش داشته باشند (۶۳). روی هم رفته این داده ها به یک اتیوپاتوژن التهابی-ایمنی سندرم روده تحریک پذیر اشاره می کنند. شواهد دال بر نقش میکروب های روده در پاتوژن سندرم روده تحریک پذیر قانع کننده است. رشد بیش از حد باکتری روده کوچک^{۱۸} اغلب در بیماران سندرم روده تحریک پذیر تشخیص داده می شود و الگوی علائم کوچک تا حد زیادی با علائم سندرم روده تحریک پذیر همپوشانی دارد (۶۴). اگرچه مشخص شده است که میکروبیوتای روده از فردی به فرد دیگر متفاوت است، اما در مقایسه با افراد سالم، افزایش باکتری باکتروید^{۱۹} و پره وتلا^{۲۰} در افراد مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مشاهده شده است (۶۵). در نظر گرفته می شود که التهاب توسط میکروبیوم تعدیل می شود، که می تواند به طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق متابولیت های میکروبی رخ دهد. مشخص شده است که دیس بیوز میکروبی التهاب را افزایش می دهد و عملکرد طبیعی لنفوسیت ها را مختل می کند (۶۶) و التهاب مزمن با درجه پایین را حفظ می کند. در نتیجه، دستکاری میکروبیوتا در حال تبدیل شدن به یک گزینه درمانی جذاب برای سندرم روده تحریک پذیر می باشد (۶۷). شواهد حاکی از تاثیر مثبت لاکتوباسیلوس بر علائم سندرم روده تحریک پذیر می باشد (۶۸). با توجه به این مطالعات انجام شده، کامپیر^{۲۴} و همکاران با مطالعه و آزمایش بر روی بیماران سندرم روده تحریک پذیر بیان کردند که مداخله با لاکتوباسیلوس و همچنین ترکیبات پروبیوتیک آن در بیوپسی های کولون، به طور قابل توجهی سطوح تمام سایتوکاین های پیش التهابی را اعم از اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۸ و در نتیجه پاسخ های التهابی را کاهش می دهد. در نتیجه می تواند در تسکین علائم و بهبودی نقش داشته باشد (۶۹).

به منظور بررسی اثرات درمانی رژیم غذایی حاوی محصولات با گندم

کنودووکسی کولیک اسید^{۱۷} باعث افزایش اینترلوکین-۶ فاکتوز TNF- α و انتشار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می شود در حالی که گوگولسترون به طور قابل توجهی باعث کاهش آزادسازی اینترلوکین-۶ و TNF- α می شود (۵۷).

علاوه بر این، تغییرات در سطوح اینترلوکین-۶ پیش التهابی در گردش و پلی مورفیسیم های ژن اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک پذیر نشان داده شده است (۱۱). واریانت های ژنی می توانند بر روی استعداد ابتلا فرد به سندرم روده تحریک پذیر تأثیر بگذارند و ممکن است در پاتوفیزیولوژی آن نقش مهمی داشته باشند. با توجه به این که سیتوکین پیش التهابی، می توانند در التهاب روده نقش مهمی ایفا کنند و تولید آنها نیز تحت کنترل ژنتیکی است، برخورداری^{۱۸} و همکاران مطالعه ای بر گروهی از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر، به منظور تجزیه و تحلیل فراوانی ژنوتیپ تعدادی از ژن های چندشکلی کد کننده سیتوکین های پیش التهابی اعم از اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱ و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) انجام دادند. نتایج آنها نشان داد که فرکانس های آلل IL-1R-C در موقعیت Pst-I ۱۹۷۰، آلل IL-6-G در موقعیت ۱۷۴- و آلل G در TNF- α در موقعیت ۲۳۸-، در گروه بیمار به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل می باشد. همچنین ژنوتیپ GG (-۱۷۴) برای اینترلوکین-۶ و ژنوتیپ TNF-alpha برای (-۲۳۸) در گروه بیمار به طور چشمگیری بیش از حد نشان داده شده است، این در حالی است که ژنوتیپ CG (-۱۷۴) برای اینترلوکین-۶ و ژنوتیپ GA (-۲۳۸) برای TNF- α ، در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر به طور معنی داری کاهش یافته است. علاوه بر این، فراوانی هاپلوتیپ GG (-۱۷۴)، nt565(۱۷۴-) برای اینترلوکین-۶ و هاپلوتیپ GG (-۳۰۸، -۲۳۸) برای TNF- α به طور قابل توجهی در گروه بیماران بالاتر بود در حالی که فراوانی هاپلوتیپ های CG برای اینترلوکین-۶ و GA برای TNF- α در بیماران کاهش قابل توجهی داشت. یافته های آنها نشان داد که پلی مورفیسیم های ژن سیتوکین پیش التهابی اینترلوکین-۶ و TNF- α می توانند حساسیت فردی به سندرم روده تحریک پذیر را تغییر دهند و ممکن است در پاتوفیزیولوژی بیماری نقش داشته باشند (۵۸). با این حال، عوامل دیگری مانند محرک های محیطی، تغییرات اپی ژنتیکی، یا برهمکنش با سایر سایتوکاین ها نیز ممکن است بر بیان اینترلوکین-۶ تأثیر بگذارند. علاوه بر این، ویلانی^{۱۹} و همکاران گزارش کردند که پلی مورفیسیم G174C در ناحیه پروموتور ژن اینترلوکین-۶ با حساسیت به سندرم روده تحریک پذیر پس از عفونت مرتبط است. مشخص شد که افراد حامل آلل C در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ GG در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری های التهابی روده به دنبال عفونت هستند. این نشان می دهد که آلل C ممکن است به افزایش پاسخ التهابی یا اختلال در تنظیم التهاب در زمینه بیماری های التهابی روده پس از عفونت کمک کند (۵۹). هرچند برخی مطالعات سهم عمده ی پلی مورفیسیم های ژن اینترلوکین-۶ در حساسیت ابتلا به سندرم روده تحریک پذیر را پشتیبانی نمی کند. بنابر این، بررسی پلی مورفیسیم های چند ژنی در مطالعات کوهورت لازم است تا به بررسی دقیق این ارتباطات بپردازند (۶۰ و ۶۱). تحقیقات سندرم روده تحریک پذیر پس از عفونت (PI-IBS)

¹⁷ Chenodeoxycolic Acid (CDCA)

¹⁸ Barkhordari

¹⁹ Villani

²⁰ Azizian

²¹ Small intestinal bacterial overgrowth

²² Bacteroide

²³ Prevotella

²⁴ Compare

تعامل بین اینترلوکین-۶، میکروبیوتا روده و سندرم روده تحریک پذیر بپردازند. با در نظر گرفتن اینکه تغذیه می‌تواند هم سطوح اینترلوکین-۶ را و هم علائم سندرم روده تحریک پذیر را تحت تأثیر قرار دهد، تحقیقات می‌توانند به بررسی تعامل بین تغذیه، اینترلوکین-۶ و سندرم روده تحریک پذیر بپردازند. به علاوه بررسی قابلیت اینترلوکین-۶ به عنوان هدف درمانی در سندرم روده تحریک پذیر، یک جهت پژوهشی برای آینده است. مطالعات آزمایشگاهی می‌توانند بر توسعه داروهایی که فعالیت اینترلوکین-۶ را تنظیم می‌کنند، تمرکز نمایند. سپس آزمایشات بالینی برای ارزیابی ایمنی و کارایی این مداخلات صورت بگیرد. در نتیجه، مطالعه مانگرتشی را برای تحقیقات آتی ایجاد کرده است، که نه تنها درک ما از علت شناسی سندرم روده تحریک پذیر را بهبود می‌بخشد، بلکه منجر به توسعه راهبردهای درمانی نوآورانه نیز خواهد شد.

نتیجه گیری:

اینترلوکین-۶ نقش حیاتی در فیزیوپاتولوژی سندرم روده تحریک‌پذیر ایفا می‌کند. بررسی مدارک نشان می‌دهد که بیماران سندرم روده تحریک‌پذیر سطوح قابل توجهی از اینترلوکین-۶ در سرم پلاسما خود نسبت به گروه کنترل دارند و تزریق اینترلوکین-۶ نوترکیب سبب تشدید علائم بیماری می‌شوند که نشانگر ایجاد حالت التهابی توسط اینترلوکین-۶ در بیماران سندرم روده تحریک‌پذیر است. افزایش اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک‌پذیر ممکن است یک پدیده اکتسابی یا با واسطه سایر ژنوتیپ‌ها باشد. افزایش بیان اینترلوکین-۶ که توسط سیگنالینگ کولینرژیک تحت نظارت قرار می‌گیرد، با افزایش درد/عدم راحتی شکمی در این بیماران مرتبط است. عواملی چون رشد بیش از حد یا دیس بیوز میکروبیوتای روده، برخی پاتوژن‌ها مانند بلاستوسیسیتیس هومینیس، اسیدهای صفراوی و برخی رژیم‌های غذایی ممکن است با افزایش مقادیر سایتوکاینهای پیش التهابی مثل اینترلوکین-۶ همراه باشد. مکانیسم‌های ممکن که اینترلوکین-۶ می‌تواند بر روی آغاز و پایداری سندرم روده تحریک‌پذیر تأثیر بگذارد، شامل تأثیر بر سلامتی اپی تلیال، حرکت روده، ترکیب میکروبیوتا، فعال‌سازی سیستم ایمنی و تعاملات عصبی-ایمنی می‌شود. تنظیم سیگنالینگ اینترلوکین-۶ ممکن است پتانسیل درمانی در سندرم روده تحریک‌پذیر داشته باشد. دسته بندی بیماران بر اساس سطح اینترلوکین-۶ در گردش آنها ممکن است فرصت جدیدی را برای درمان‌های شخصی ضد التهابی سندرم روده تحریک‌پذیر ایجاد کند. برای درک بهتر نقش اینترلوکین-۶ در سندرم روده تحریک‌پذیر و ایجاد درمان‌های مؤثر برای این بیماری، نیاز به تحقیقات بیشتر مخصوصاً مطالعات کوهورت و کلینیکال ترایال می‌باشد.

مشارکت و نقش نویسندگان

نسرین زارع، ارائه ایده و طراحی مطالعه، تفسیر نتایج و ویرایش مقاله، فاطمه شرف الدین جمع آوری داده‌ها، نگارش نسخه اولیه مقاله، همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند.

²⁵ Sofi

²⁶ Khalighi Sikaroudi

باستانی و امروزی، صوفی²⁵ و همکاران با انجام مطالعات بر بیماران سندرم روده تحریک‌پذیر نشان دادند که مصرف محصولات گندم *Triticum turgidum subsp. turanicum (ancient)*، باعث بهبود علائم سندرم روده تحریک‌پذیر شامل درد شکم، نفخ و خستگی می‌شود. یافته‌ها حاکی از آن بود که پس از دوره مصرف محصولات گندم باستانی، کاهش قابل توجهی در سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی در گردش از جمله اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۷، γ -IFN، پروتئین کموتاکتیک مونوسیت-۱ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی مشاهده می‌شود و در نتیجه، بهبود قابل توجهی در علائم سندرم روده تحریک‌پذیر و نمایه التهابی پس از مصرف محصولات باستانی گندم گزارش شد (۷۰). خلیلی سیگارودی²⁶ و همکاران اثرات ضد التهابی و روان‌شناختی مکمل ویتامین D₃ بر بهبود علائم بیماران مبتلا به سندروم روده تحریک‌پذیر نوع D بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر با اسهال غالب را تحت نظر قرار دادند. در زیر گروهی از بیماران که مداخله درمانی با مصرف ویتامین D صورت گرفت، شدت علائم و سطوح اینترلوکین-۶ نسبت به گروه کنترل کاهش معنا داری داشت. آنها به این نتیجه رسیدند که مکمل ویتامین D₃ می‌تواند سطح سرمی اینترلوکین-۶ را تعدیل کند و علائم را در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر با اسهال غالب بهبود بخشد بنابراین، در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر با اسهال غالب که از کمبود ویتامین D رنج می‌برند، باید مکمل ویتامین D₃ در نظر گرفته شود (۷۱).

پیشنهاداتی برای مسیرهای تحقیقاتی آتی:

در مطالعه حاضر ما به همبستگی بین اینترلوکین-۶ و سندرم روده تحریک‌پذیر اشاره کرده ایم. تحقیقات آتی می‌تواند به هدف توضیح مکانیسم‌های زیربنایی که اینترلوکین-۶ بر فرایند توسعه و پیشرفت سندرم روده تحریک‌پذیر تأثیر می‌گذارد، متمرکز شود که شامل موارد زیر می‌باشد: مطالعاتی درباره نحوه تأثیر اینترلوکین-۶ بر حرکت روده، حساسیت و محور روده-مغز می‌شود. همچنین اینترلوکین-۶ به تنهایی عمل نمی‌کند و تعامل آن با سایر سیتوکین‌ها ممکن است در سندرم روده تحریک‌پذیر نقش داشته باشد. تحقیقات آتی می‌توانند به بررسی این شبکه پیچیده از سیتوکین‌ها و محور روده-مغز متمرکز شوند. مطالعات کوهورت که سطوح اینترلوکین-۶ را در طول زمان در بیماران سندرم روده تحریک‌پذیر نظارت می‌کنند، می‌توانند بینش‌های ارزشمند مربوط به نقش این سیتوکین در پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان ارائه دهند. از آنجایی که سندرم روده تحریک‌پذیر یک اختلال با زیرنوع‌های مختلف سندرم روده تحریک‌پذیر با یبوست غالب، سندرم روده تحریک‌پذیر با اسهال غالب و غیره می‌باشد، مطالعات آینده می‌توانند بررسی کنند که آیا اینترلوکین-۶ نقش‌های متفاوتی در این زیرنوع‌ها ایفا می‌کند یا خیر. همچنین، در مطالعات آتی می‌توان نقش تغییرات ژنتیکی در بیان اینترلوکین-۶ در افزایش آسیب‌پذیری سندرم روده تحریک‌پذیر را بررسی کرد. از سوی دیگر، با توجه به اینکه میکروبیوتای روده در سندرم روده تحریک‌پذیر مورد بحث قرار گرفته است، تحقیقات می‌توانند به بررسی

REFERENCES:

- Buono JL, Carson RT, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2017; 15(1):35. Available from: <http://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-017-0611-2>
- Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(10):1540–9. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201810000-00027>
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simrén M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1393-1407.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516002225>
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016; 24:2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
- Surdea-Bлага T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Feb 2 [cited 2023 Nov 22];18(7):616. Available from: <http://pmc/articles/PMC3281218/>
- Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 22];40(1):45–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333900/>
- Maspi N, Abdoli A, Ghaffarifar F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2016 Aug 17 [cited 2023 Nov 22];110(6):247. Available from: <http://pmc/articles/PMC5070640/>
- Muzes G, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2023 Nov 22];18(41):5848. Available from: <http://pmc/articles/PMC3491591/>
- Öhman L, Isaksson S, Lundgren A, Simrén M, Sjövall H. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Nov 22];3(10):980–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234043/>
- Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, Morales-Rochlin N, Martinez-García R, Gutierrez-Ruiz MC, et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Nov 22];107(5):747–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270083/>
- Bashashati M, Moradi M, Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Nov 22];99:132–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886490/>
- Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Nov 22];43(12):1467–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752146/>
- Nara H, Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2024 Jan 13];22(18):9889. Available from: <http://pmc/articles/PMC8471880/>
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2014 Sep 4;6(10):a016295. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190079>
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Vol. 16, *Nature Immunology*. 2015. p. 448–57.
- Hirano T. Interleukin 6 and its Receptor: Ten Years Later. *Int Rev Immunol* [Internet]. 1998 Jan 10;16(3–4):249–84. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08830189809042997>
- Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway [Internet]. Vol. 334, *Biochemical Journal*. 1998. p. 297–314. Available from: <https://portlandpress.com/biochemj/article/334/2/297/33830/Interleukin-6-type-cytokine-signalling-through-the>
- Kong BS, Kim Y, Kim GY, Hyun J-W, Kim S-H, Jeong A, et al. Increased frequency of IL-6-producing non-classical monocytes in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017 Dec 25;14(1):191. Available from: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-017-0961-z>
- Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: The good, the bad, or the indifferent? *Diabetes*. 2005.
- Dubiński A, Zdrojewicz Z. The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis. *Pol Merkur Lek* [Internet]. 2007 Apr;22(130):291–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684929>
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 May 29];67(5):446–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015486/>
- Swardfager W, Lanctt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Nov;68(10):930–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310006013>
- Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;
- Gadó K. ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE MYELOMA. *Cell Biol Int* [Internet]. 2000 Apr;24(4):195–209. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1006/cbir.2000.0497>
- Smith PC, Hobisch A, Lin DL, Culig Z, Keller ET. Interleukin-6 and prostate cancer progression. Vol. 12, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2001. p. 33–40.

26. Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 18, Current Opinion in Rheumatology. 2006. p. 277–81. Available from: <https://journals.lww.com/00002281-200605000-00011>
27. Zhu H, Wang Z, Yu J, Yang X, He F, Liu Z, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Progress in Neurobiology*. 2019.
28. Barton BE. Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes. Vol. 9, Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2005. p. 737–52.
29. Hong KB, Seo H, Lee JS, Park Y. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2019 Dec 31;19(1):195. Available from: <https://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-019-2610-9>
30. O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF. Altered expression and secretion of colonic Interleukin-6 in a stress-sensitive animal model of brain-gut axis dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2011;
31. O'Malley D, Buckley MM, McKernan DP, Quigley EMM, Cryan JF, Dinan TG. Soluble mediators in plasma from irritable bowel syndrome patients excite rat submucosal neurons. *Brain Behav Immun*. 2015;
32. O'Malley D, Liŝton M, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2011 Feb;300(2):G241–52. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00385.2010>
33. O'Malley D, Cryan JF, Dinan TG. Crosstalk between interleukin-6 and corticotropin-releasing factor modulate submucosal plexus activity and colonic secretion. *Brain Behav Immun*. 2013;
34. Buckley MM, O'Halloran KD, Rae MG, Dinan TG, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol* [Internet]. 2014 Dec 27;592(23):5235–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2014.279968>
35. Hu X, Zhang X, Han B, Bei W. The inhibitory effect of tongxieyaofang on rats with post infectious irritable bowel syndrome through regulating colonic par-2 receptor. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2013 Dec 2;13(1):246. Available from: <https://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-246>
36. Tanaka Y, Sekiguchi F, Hong H, Kawabata A. PAR2 triggers IL-8 release via MEK/ERK and PI3-kinase/Akt pathways in GI epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2008 Dec;377(2):622–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X08019931>
37. Zhang P, Ma Y, Wang Z, Tang D. The Effect and Mechanism of Sancao Lichang Decoction on Diarrhea- Predominant Irritable Bowel Syndrome by Regulating Tlr4/Myd88/Nf-Kb Pathway. *Comb Chem High Throughput Screen* [Internet]. 2023 Nov;26(13):2372–9. Available from: <https://www.eurkaselect.com/214195/article>
38. Zhou Y, Zhang F, Mao L, Feng T, Wang K, Xu M, et al. Bifico relieves irritable bowel syndrome by regulating gut microbiota dysbiosis and inflammatory cytokines. *Eur J Nutr*. 2023;62(1):139–55.
39. Zou L, Ruan JR, Chen JY, Wang JJ, Zhu SS, Liao LM, et al. Moxibustion relieves colonic inflammation by up-regulating expression of miR-345-3p/miR-216a-5p and down-regulating NF-κB p65 in colonic tissue of rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Zhen ci yan jiu = Acupunct Res*. 2023;48(3):226–32.
40. Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: A dysfunction of brain-gut interactions? [Internet]. Vol. 59, *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2013. p. 241–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867945>
41. Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ [Internet]. Vol. 113, *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2001. p. 647–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603099>
42. Tran BW, Papoiu ADP, Russoniello C V., Wang H, Patel TS, Chan YH, et al. Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(4):354–61.
43. Porges SW. Vagal Tone: A Physiologic Marker of Stress Vulnerability. *Pediatrics* [Internet]. 1992 Sep 1;90(3):498–504. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/90/3/498/57704/Vagal-Tone-A-Physiologic-Marker-of-Stress>
44. Goehler LE, Lyte M, Gaykema RPA. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: Implications for psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007.
45. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, et al. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(2):201–11.
46. Pavlov VA, Tracey KJ. Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2006 Dec 1;34(6):1037–40. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/34/6/1037/65963/Controlling-inflammation-the-cholinergic-anti>
47. Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez AS, Ducros V, et al. Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2014;9(9).
48. Popa SL, Leucuta DC, Dumitrascu DL. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome *A cross-sectional study. Med (United States)*. 2018;
49. Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: Plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* [Internet]. 2006

- Feb;130(2):304–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508505023942>
50. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 May 18 [cited 2023 Nov 22];332(20):1351–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715646/>
 51. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2023 Nov 22];132(3):913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383420/>
 52. Yang YY, Jun S. The Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia among College Students with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;
 53. Rana S V., Sharma S, Sinha SK, Parsad KK, Malik A, Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(4):251–6.
 54. Scully P, McKernan DP, Keohane J, Groeger D, Shanahan F, Dinan TG, et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Nov 22];105(10):2235–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20407431/>
 55. Seyedmiraee S, Hayatbakhsh MM, Ahmadi B, Baniasadi N, Bagheri Rafsanjani AM, Nikpoor AR, et al. Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):631–7.
 56. Olano C, López V, Freire T, Rodríguez X, Pontet Y, Alemán A, et al. Irritable bowel syndrome in celiac disease - relationships to celiac disease antibodies and levels of pro-inflammatory cytokines. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. 2020 Jun 30;40(2):127. Available from: <http://www.revista-gastroperu.com/index.php/rgp/article/view/1080>
 57. Horikawa T, Oshima T, Li M, Kitayama Y, Eda H, Nakamura K, et al. Chenodeoxycholic Acid Releases Proinflammatory Cytokines from Small Intestinal Epithelial Cells Through the Farnesoid X Receptor. *Digestion* [Internet]. 2019;100(4):286–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844798>
 58. Barkhordari E, Rezaei N, Ansari-pour B, Larki P, Alighardashi M, Ahmadi-Ashtiani HR, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *J Clin Immunol* [Internet]. 2010 Jan 21;30(1):74–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-009-9342-4>
 59. Villani A, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, et al. Genetic Risk Factors for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Following a Waterborne Outbreak of Gastroenteritis. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Apr;138(4):1502–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850902246X>
 60. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: A Genetic Link Identified? *Gastroenterology*. 2010.
 61. Jimenez-Gonzalez DE, Martinez-Flores WA, Reyes-Gordillo J, Ramirez-Miranda ME, Sara Arroyo-Escalante, Romero-Valdivinos M, et al. Blastocystis infection is associated with irritable bowel syndrome in a Mexican patient population. *Parasitol Res*. 2012;110(3):1269–75.
 62. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, et al. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2024 Feb 8];29(21):3241. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41111111/>
 63. Azizian M, Basati G, Abangah G, Mahmoudi MR, Mirzaei A. Contribution of Blastocystis hominis subtypes and associated inflammatory factors in development of irritable bowel syndrome. *Parasitol Res*. 2016;
 64. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 7, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009. p. 1279–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356509006600>
 65. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Nov 22];63(11):1737–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310267/>
 66. Lobionda S, Sittipo P, Kwon HY, Lee YK. The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Nov 22];7(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430948/>
 67. DiStrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 21;22(7):2219–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900286>
 68. Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Intern Med*. 2015;54(3):243–9.
 69. Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, et al. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: An ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1).
 70. Sofi F, Whittaker A, Gori AM, Cesari F, Surrenti E, Abbate R, et al. Effect of Triticum turgidum subsp. turanicum wheat on irritable bowel syndrome: A double-blinded randomised dietary intervention trial. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1992–9.
 71. Khalighi Sikaroudi M, Mokhtare M, Janani L, Faghihi Kashani AH, Masoodi M, Agah S, et al. Vitamin D3 Supplementation in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: The Effects on Symptoms Improvement, Serum Corticotropin-Releasing Hormone, and Interleukin-6 - A Randomized Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2020;27(5):302–9.