

İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Otonom Nöropati

Dr. Nurten EROL, Dr. Zeynel MÜNGAN, Dr. Celal ULAŞOĞLU,
Dr. Güngör BOZTAŞ, Dr. O. YEĞİNSÜ, Dr. Rauf SEZER

Özet: İnflamatuar barsak hastalıklarında (İBH) otonom fonksiyonlar, non-invaziv kardiyak otonomik testler kullanılarak 32 Crohn, 44 ülseratif kolit hastası ve 24 sağlıklı kişide incelenmiştir. Yaş, cins, hastalık, tutulum şekli, hastalık aktivitesi, hastalık yaşı ve otonom nöropati ile ilişkili semptomların varlığı ile otonom disfonksiyon ilişkisi araştırılmıştır. Crohn hastalarında otonom nöropati (ON) %56.25, ülseratif kolitte %20.4 oranında belirlenmiş olup kontrol grubunda pozitif vaka belirlenmemiştir. Lokalizasyon açısından ise Crohn hastalarında ileal tutulum, ülseratif kolitte ise pankolit ve/veya "back-wash" ileit olanlarda otonom nöropati daha yüksek oranda bulunmuştur. İstatistiki olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber Crohn hastalarında sempatik otonom nöropati, ülseratif kolitte ise vagal nöropati daha sıktır. Bu sonuçlarla otonom nöropati İBH'da yüksek oranda belirlenen bir ekstraintestinal manifestasyon olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar barsak hast., otonom nöropati.

Otonom Sinir Sistemi (OSS), visseral organların çalışmalarını ve vejetatif fonksiyonlarını düzenleyen karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Bu sistemin bozukluğu olan otonom nöropati (ON) kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner, kontrregülatuar ve sudomotor olmak üzere beş tiptir (1,2,3). Diabetes mellitus, kronik alkolizm ve sirozda (4,5) sıkça incelenmiş olan otonomik fonksiyonlarındaki değişikliklerin inflamatuar barsak hastalıklarındaki (İBH) durumu ise çok az incelenmiştir (6,7).

Bu çalışmanın amacı İBH'da otonom nöropati varlığının kardiyak otonom testlerle skorlama ile kontrolü, bulguların hasta ve hastalık yaşı,

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı.

Summary: OTONOM NEVROPATHY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Autonomic functions are analyzed in 32 patients with Crohn's disease (CD), 44 patients with ulcerative colitis (UC) and 24 healthy subjects by non-invasive cardiac autonomic reflex tests. Relation of presence of autonomic neuropathy (AN) with age, sex, activity and extent of illnesses are assessed. Autonomic dysfunction was present in 56.25% of CD and 20.4% of UC while none in healthy control group. None of the factors except localization of illness were related with AN. Although the difference was not statistically significant, UC cases had mainly vagal AN, while CD cases had mainly sympathetic. Symptoms which suggest presence of AN were present in 74.6% of all patients. 90.6% of Crohn patients reported at least one AN symptom. As a conclusion, these results suggest that autonomic neuropathy can be accepted as an extensive extraintestinal manifestation of UC and CD.

Key Words: Inflammatory bowel disease, autonomic neuropathy

lokalizasyon ve aktivitesi, cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesi, hastaların ON bulguları açısından sorgulanması ve ekstraintestinal manifestasyonlar ile ilişkisinin incelenmesidir.

Otonom veya vejetatif sinir sistemi düz kas ve salgı bezlerini ilgilendiren sinir sistemi parçasıdır. Fizyolojik olarak birbirinin fonksiyonel olarak antagonisti olan sempatik (torakolumbar) ve parasempatik (kraniosakral) olarak iki kısma ayrılır (8,9).

Otonom nöropatinin belirlendiği bildirilen bazı durumlar şöyle sıralanabilir:

İlaç ve kimyasal maddelere bağlı olarak; Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar, INH, perhexi-

TESTLERİN SKORLANMASI

	0	1	2
TEST 1: İSTİRAHAT NABZI	<100	-	>100
TEST 2: VALSALVA MANEVRASI	>1.21	1.11-1.20	<1.10
TEST 3: EKSPİRİYUM/İNSPİRİYUM NDS	>15	11-14	<11
TEST 4: AYAĞA KALKMAYA 30/15 ORANI	>1.04	1.01-1.03	<1.00
TEST 5: AYAĞA KALKMAYA KB CEVABI	<10	11-29	>30
TOPLAM SKOR: 0-1 Normal	2-3 Şüpheli	>4 Pozitif	

lene maleat, talidomid (antilepröz), akrilamid, arsenik, dimetilamino propionitril, gama diketone heksakarbonlar, vacar (fare zehiri), vinca alkaloidleri, talyum, civa, organik solventler sayılabilir (1,3,9).

Otonom nöropati varlığı bildirilmiş hastalıklar ise (1,2,3,9); Raeder paratrigenital sendromu, Familial disotonomi (Riley-Day Sendromu), Hirschsprung hastalığı, amiloidoz, botulismus, bazı neoplaziler (akciğer), parkinson hastalığı, alkolik ve non-alkolik sirozlar (4,5,10,-13), üremi, porfiriler, irritabl barsak sendromu (7,14), tiamin, piridoksin, folat eksikliği, syringomyeli, malabsorbsiyonlar (Gluten.,), lenfomalar (Hodgkin dahil), multipl myeloma (litik tip), Behçet hastalığı (15,16), Guillain Barre, vaskülitler (SLE, RA, mikst kollajenozlar), lepra, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, kronik alkolizm, spinal kord travması, idiyopatik postüral hipotansiyon (Shy-Drager Sendromu), Fabry hastalığı olarak sayılabilir. Ayrıca akut otonom nöropati (pandisotonomi) denilen bebeklik ve çocuklukta akut olarak oluşan, postural hipotansiyon, akkomodasyon kusuru, anhidroz, lakrimasyon kaybı, idrar ve dışkı retansiyonu görülen ve çoğu kez birkaç hafta yada ay sonra spontan olarak düzelen, Guillain-Barre ile benzerlik gösteren bir tablo tanımlanmıştır. Özellikle D. mellitus'ta ON tipik olarak belirlenebilmektedir. D. mellitusta mesane bozuklukları, gece diyareleri, impotans, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, ayak ve bilek ödemleri ON ile ilişkili olarak kabul edilmektedir. Diabetes mellitus hastalarının %17,40, genç diabetiklerde ise %15-31'ında ON belirlenmiştir ve bu hastaların %50'si beş yıl içinde çoğu "ani ölüm" şeklinde kaybedilmektedir (17).

MATERİYAL ve METOD

Gastroenterohepatoloji bilim dalımızda 1991-

1993 tarihleri arasında takip edilmiş olan klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak tanıları kesinleşmiş 44 ÜK ile 32 CH vakalarında ve cins-yaş dağılımı İBH vakalarına uygun 24 kişilik sağlıklı kontrol grubunda otonom fonksiyonlar noninvaziv kardiyak otonom indekslerle incelenmiştir. Yaş, cins, sigara, alkol kullanımı ve ON semptomlarının sorgulanması yanı sıra, hastalığın tipi, yaygınlığı, aktivitesi, süresi kaydedilmiştir. ÜK ve CH aktivite skorları sırasıyla Sea (1992) ve Harvey (1980)'in tanımlamalarına göre hesaplanmıştır (18,19).

Uygulanan 5 non-invaziv kardiyovasküler otonom testleri şunlardır:

Test 1: İSTİRAHAT NABZI

15 dakikalık istirahat sonrası 5 değişik komşu olmayan R-R aralığı ile hesaplanan nabız dakika sayısı (NDS). Normalde NDS <100 dür. 100/dk ve daha yüksek değerlerde ON skoru 2 puan olarak kaydedilir. Bu test izometrik egzersiz kan basıncı cevabı testi (SHT: sustained hand-grip test) ile de yapılabilir. Bu durumda el manometrisi veya yayı ile 3 dakika süre ile sıkılır yada aynı süre manometre 30 mmHg'de sabit tutulur. Bu durumda periferik dirençte artma olduğundan kardiyak atım artışına bağlı kan basıncı (KB) artar. Diastolik KB artışı normalde 15 mmHg üzerinde artar. Artış 11-15 mmHg ise 1 puan, 10 mmHg ve altında 2 puandır. Ağırlıklı olarak sempatik aktiviteyi gösterir.

Test 2: VALSALVA MANEVRASINA NABİZ CEVABI

Oturur vaziyette derin bir inspirium sonrası 20 sn süre ile hasta zorlu şekilde ıkınır ve sonra normal nefes alır. Test sonrasında 1 dk. süre ile EKG kaydedilir. Test sonrası en uzun R-R aralığı ile test esnasındaki en kısa R-R aralığı oranı normalde >1.21 olması beklenirken 1.11-1.20 ise

1 puan, <1.10 ise 2 puan olarak skorlanır. Bu test 40 mmHg'ye karşı 15 sn zorlu ekspirium ile de yapılabilir. Valsalva manevrası ile KB düşer ve kalp hızı artar. Manevra sonrası ise kan basıncı hızla düzelir nabız yavaşlar. Hem sempatik hem de vagal aktiviteyi yansıtır.

Test 3: DERİN İNSPİRİUM-DERİN EKSPİRİUM NDS FARKI

Dakikada 6 defa 5'er saniye süre ile derin inspirium ve takiben derin ekspirium yaptırılır. İnspiriumdaki en kısa R-R lerin ortalaması ile ekspiriumlardaki en uzun R-R aralıkları ortalaması arası fark belirlenir. (E: I farkı= Ekspirium maksimum R-R-inspirium minimum R-R) olarak hesaplanır. Normalde fark 15/dakika ve fazladır. Fark 11-14/dk ise şüpheli değer ile 1 puan, 10/dk ve altında ise 2 puan. Vagal aktiviteyi gösterir.

Test 4 : AYAĞA KALKMAYA NABİZ CEVABI

Yatar pozisyonda en az 15 dakika istirahat eden kişiye kısa sürede kalkması söylenir ve bu esnada EKG kaydı sürdürülür. Ayağa kalktığı andan itibaren 15. ve 30. kalp vuruları belirlenir ve R-R aralığı 30./15. olarak oranlanır. (15. aralık akselerasyon indeksi, 30. oran ise deselerasyon indeksi olarak alınır.) Normalde ilk 15 vuru da maksimum akselerasyona erişilir, 30. vuru da ise regülatuar sistemler devreye girer ve deselerasyon oluşur. Otonom disfonksiyonda ise nabızdaki hızlanma 30. vuru da devam eder yada değişmez. 30: 15 oranı normalde 1.04'den büyüktür. 1.01-1.03 şüpheli değer olup 1 puan, <1.00 değer ise pozitif olup 2 puandır. Ağırlıklı olarak sempatik aktiviteyi yansıtır.

Test 5 : AYAĞA KALKMAYA KAN BASINCI CEVABI

Yatar durumda 15 dakika istirahat eden kişinin 1 dakika ara ile 5 defa KB belirlenir ve ortalamaları alınır. Ayağa kalkma sonrası hemen ve 1 dakika ara ile 10 dakika süre ile KB ölçülür. Normalde test öncesi ortalama ile test sonrası arasında 10 mmHg'dan az düşüş normaldir. 11-29 mmHg şüpheli ile 1 puan, 30 mmHg'dan fazla düşüş ise pozitif kabul edilir ve 2 puan olarak skorlanır. Sempatik aktiviteyi gösterir.

İncelenen vakalara otonom nöropati ile ilişkili olabilecek semptomlardan; konstipasyon, idrar inkontinansı, ortostatik hipotansiyon, diare, rektal inkontinans, mide dolgunluğu, erken doyma, taşikardi ve/veya bradikardi atakları, pupiller değişiklikler, ağız kuruluğu, terleme bozukluğu, hipoglisemi atakları, impotans belirtilerinin CMI'e (Cornel Medical Index) göre belirgin olarak varlığı sorgulanmıştır.

Bulguların değerlendirilmesinde khi-kare (Yates düzeltmeli veya "Fisher's exact chi-square"), Student t-test ve yüzdelere arasındaki farkın analizi testleri kullanılmıştır (Kutsal A, 1975).

BULGULAR

CH vakalarında yaş ortalaması 35.6±13.1, ÜK için 37.1±13.2 olarak bulunmuştur (p>0.05). CH grubunda ON skorlaması ile %18.75'inde şüpheli, %37.5'inde yüksek puanlı olmak üzere %56.25 ON pozitifliği belirlenmiştir. ÜK'de ise %13.6 şüpheli, %6.8'i yüksek skorlu olmak üzere ON insidansı %20.4'dür. CH-ÜK arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05). Hastaların yaşı, sigara yada alkol kullanımı ile ON varlığı arasında ilişki bulunmamıştır (p>0.05). Hastalık yaşı ve hastalık aktivitesi açısından ON olan ve olmayan gruplar arasında fark anlamlı değildir (p>0.05). Ülseratif kolit vakalarındaki yüksek ON skoru kolonoskopik olarak "back-wash" ile belirlenen 3 (%6.8) vakaya aittir. Diğer 6 (%13.6) vakada ise hastalık pankolit şeklindedir.

Vakalar ON semptomları açısından sorgulanmış, noktürnal diare %46, ortostatik hipotansiyon %38.1, taşikardi atakları %32.9, terleme bozukluğu %25, ağızda kuruluk %22.4, erken doyma ve şişkinlik %19.7, senkop %2.6 ve impotans %1.3 oranında belirlenmiştir. Noktürnal diare ile ON pozitifliği ilişkisi ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Bütün hastaların %73.6'sı ON semptomlarından en az birisini belirtirken bu oran CH için %90.6 ve ÜK için %61.4'dir (p<0.05).

Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 24 kişide ON açısından şüpheli yada pozitif vaka belirlenmemiştir.

TARTIŞMA

Noninvaziv metodların belirlenmesi sensitivite ve prediktivite açısından yeterliliklerinin özellikle diabetik hastalarda gösterilmesi ile kardiyak otonom refleksler daha sık kullanılmaya başlanmış ve ON çeşitli hastalıklarda belirlenerek klinik tanımlamaları genişlemiştir (17). Gastrointestinal traktüsle ilgili hastalıklarda bu testlerin kullanımı alkolik ve non-alkolik sirozlarda, Hirschsprung hastalığında, gastro özofajial reflüde, Behçet hastalığında (15,16), irritable kolon sendromlarında (7,20) denenmiş olması ve bunlarda kardiyak indekslerde anormallikler oluşu vagal ve/veya sempatik nöropatinin çeşitli gastrointestinal bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Otonom sistem ile ilgili hastalıklarda düşündürmüştür. Otonom sistem ile ilgili hastalıklarda tutulum sempatik ve parasempatik tutulum açısından genelde diffüzdür (3,9,20,21).

Langley'in otonom sistemin enterik bölümünün bugün ayrı bir enterik sinir sistemi (ESS) olduğu anlaşılmıştır. ESS'de 10-100 milyon nöron olması, vagal efferent lif sayısının ise 10.000 civarında oluşu OSS'nin barsakları doğrudan vagusla değil, ESS'nin aktivitesini düzenleyerek yaptığı düşünülmüştür. Otonom çalışması, nörotransmitter salınımı ile ESS bir "ikinci beyin" sayılabilir. SSS ile ESS arasında ortak özelliklerden birisi de ikisinde de hücreler arasında kısa lif yolları ve retiküler yapı oluşu ve ayrıca beyin-barsak peptidleri denilen birçok nörotransmitterlerin hem SSS'de hem de gastrointestinal sistemde bulunmasıdır (1,2,3,17).

ESS'ne SSS'den gelen uyarıcı parasempatik kolinerjik lifler enterik ganglionlardan itibaren periferik postganglionik kolinerjik uyarıcı liflerle devam eder. SSS'den çıkan sempatik adrenerjik inhibitör iletiler enterik ganglionlardan sonra non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) inhibitör liflerle devam eder. Presinaptik ve postsinaptik seviyede nörotransmitter olarak görev yapan ya da parakrin etkili birçok gastrointestinal etkili peptid ESS düzenlenmesinde etkili olmaktadır (1,2,3,9).

Testlerin sempatik yada vagal oluşu ile hastalık tipi arasındaki ilişki incelendiğinde ON pozitif 18 Crohn hastasında sempatik testlerin ağırlıklı

olduğu 14 vaka (%77.7) yanında, vagal testleri pozitif olan 12 vaka (%66.6) vardır ($p>0.05$). Aynı oran 9 ON pozitif ÜK vakaları için sırasıyla sempatik testlerin (+) olduğu 7 (%77.7) ve vagal testlerin (+) olduğu 8 (%88.8) vaka şeklindedir ($p>0.05$). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber Crohn hastalığı için sempatik, ÜK için ise vagal nöropati daha yüksek oranda belirlenmiştir. Lindgren ve ark. yaptıkları çalışmada CH'da ve ÜK'de otonom nöropati oranını sırasıyla %48 ve %30 bildirmiş, ülseratif kolitte vagal testleri, CH'da ise sempatik testleri ön planda bozuk bulmuşlardır (6,7). Bizim çalışmamızda bu açıdan iki grup arasındaki farklılık anlamlı değildir. Zaten bugünkü bilgilerimize göre OSS'nin izole sempatik ve vagal fonksiyonlarını ayırmak çok kolay değildir ve otonom fonksiyonları ölçen birçok test (1,17,20,22) bu açıdan tam güvenilir değildir (23).

Bu sonuçlarla otonom nöropati, özellikle Crohn hastalığı için olmakla beraber İBH'da yüksek oranda belirlenen, hastalık aktivitesi, cinsiyet, hastalık yaşı ile ilişkili bulunmayan, ancak hastalıkla ilişkisi tüm yönleriyle aydınlatılamamış bir ekstraintestinal manifestasyon olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

1. Otonom nöropati, Crohn Hastalığında %56.25, Ülseratif Kolitte ise %20.4 pozitif bulunmuştur.
2. Otonom nöropati varlığı, yaş, aktivite, süre, cins açısından farklılık göstermemesine rağmen lokalizasyon açısından İBH'daki fark anlamlı olup, CH'da terminal ileum tutulumu, ÜK'de ise pankolit ve/veya ilave back-wash ileit varlığı anlamlı farklılık göstermektedir.
3. Otonom nöropati semptomları ile ON testlerinin pozitifliği arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlıdır.
4. Kontrol grubunda otonom disfonksiyonu semptomları yoktur ve otonom testler tümüyle normaldir.
5. Otonom nöropati'nin sempatik veya vagal komponenti açısından hastalıklar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir.
6. Otonom nöropati görülme sıklığı Crohn hastalığında ülseratif kolite oranla daha fazladır.

REFERENCES

1. Saper C, Autonomic disorders and their management, Cecil textbook for medicine, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 19th ed, 1992, Ch. 452: 2091-8.
2. Johnson RH, Spalding JMK. Disorders of the autonomic nervous system, 1st ed, Blackwell Co, Oxford; (1974): 179-198.
3. Patton HD, Sundsten JW, Crill WE. Introduction to basic neurology., Saunders, Philadelphia, 1976.
4. MacGilchrist, Reid JL. Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85 (3): 287-92.
5. Floras JS, Legault L, Morali GA, Hara K, Blendis L. Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites: direct evidence from intraneural recordings. *Annals of Internal medicine*, 1991; 114: 373-380.
6. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 1991 Apr; 26(4): 361-6.
7. Lindgren S, Stewenius J, et al. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 1993; 28: 638-42.
8. Bannister R. (1983). Autonomic failure. Oxford University Press, Oxford.
9. Landsberg L, Young JB. Physiology and pharmacology of the autonomic nervous system. *Harrison's principles of internal medicine*, 12nd ed, 1991, McGraw Hill, Newyork, Ch 67, p. 380-92.
10. Decaux G, Cauchie P, Soupart A, Kruger M, Role of vagal neuropathy in the hyponatraemia of alcoholic cirrhosis. *Br Med J*, 13 Dec 1986; 293: 1534-6.
11. Lewis FW, et al. Autonomic Dysfunction in Alcoholic Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, Vol 86, No 5, 1991, 553-9.
12. Duncan G, et al. Evidence of vagal neuropathy in chronic alcoholics. *Lancet*, 1980; 2: 1053-7.
13. Guyton AC. Textbook of medical physiology, 5th ed. Saunders, Philadelphia, 1976.
14. Smart HI, et al. Abnormal vagal function in irritable bowel syndrome. *Lancet*, 1987;2: 475-8.
15. Dilşen G, et al. Autonomic dysfunction in Behçet's disease. *Med. Bull, Istanbul*, 24: 27-36 (1991).
16. Saito K, Oguchi M, Sugiora S. The autonomic nervous system function in Behçet's disease, *Acta Soc Ophthalmol Jpn*, 1975; 79: 1835.
17. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br J Med*, 1982; 285:916-18.
18. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity, *Lancet*, March 8, 1980:p. 514.
19. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Ukumuro M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1992; Vol 87(8): p. 971-976.
20. Bannister R, da Costa DF, Hendry WG, Jacobs J, Mathias CJ. Atrial demand pacing to protect against vagal overactivity in sympathetic autonomic neuropathy. *Brain*, 1986 Apr; 109 (2): 345-56.
21. Brick K, Circulating response to immersing the face in water. *J Appl Physiol*, 1966; 21: 33-6.
22. Bull C, Henry JA. Finger wrinkling as a test of autonomic function. *Br Med J*, 1977; 1:551.
23. Vita G, Princi p, Messina C. Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy. *J Neurol*, Aug 1991; 238 (5): 251-5.