

## Araştırma:

# Multipl sklerozda barsak hareket bozuklukları ve amiloidoz ile ilişkisi

Arda Duman<sup>1</sup>, Recep Alp<sup>2</sup>, Dilek Yavuzer<sup>3</sup>, Ülkü Türk-Börü<sup>2</sup>, Oya Uygur-Bayramiçli<sup>4</sup>, Reşat Dabak<sup>5</sup>

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Nöroloji, <sup>3</sup>Patoloji ve <sup>5</sup>Aile Hekimliği Klinikleri, İstanbul

<sup>2</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kars

<sup>4</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

**Amaç:** Bağırsak hareket bozuklukları, multipl sklerozlu (MS) hastalarda sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, kolon geçiş zamanını araştırmak ve bununla birlikte bağırsak motilite bozukluklarının sıklığı, lezyonların yeri ile ilişkisi ve yineleyici multipl skleroz (RR-MS) hastalarında tekrarlayan amiloidoz varlığı ile ilişkisini irdelemektir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya klinik kesin yineleyici MS (RR-MS)'i bulunan 18 hasta dahil edildi. Bağırsak motilite bozuklukları ROMA II kriterlerine göre sınıflandırıldı ve tüm hastalara kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopik biyopsi örnekleri amiloidoz varlığı açısından değerlendirildi. Colontransit 20 pelet ile kolon geçiş süreleri hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 34,3 yıl idi. Hastaların 12'si kadın ve 6'sı erkekti. Ortalama MS süresi 7,6 yıl ve genişletilmiş özürüllük durumu skoru (EDSS) ortalama 2,0 olarak bulundu. Hastaların 12'sinde kabızlık ve 3'ünde ishal bulundu. Hastalarda bağırsak motilite bozuklukları (kabızlık ve ishal) nökslerden 2±1 gün önce ortaya çıkmakta ve nöksler sırasında da devam etmekte idi. İstatistiksel olarak, bağırsak işlev bozukluğu ile atak sayısı arasında (p = 0,021) korelasyon saptandı. Kolon geçiş süresi ile atak sayısı ve MS süresi (sırasıyla p = 0,013, p = 0,006) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ve buna ek olarak hiçbir hastanın biyopsisinde amiloidoz saptanmadı. **Sonuç:** Bu çalışmada, uzun süreli kolon geçiş zamanı ve yineleyici MS hastalarında bağırsak işlev bozukluğu(özellikle kabızlık) varlığını göstermektedir. Patofizyolojisi ise henüz tam bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Barsak hareket bozukluğu, multipl skleroz, kolon geçiş süresi, amiloidoz

## Bowel motility disorders in multiple sclerosis and its relation to amyloidosis

**Objective:** Bowel motility disorders are frequent in multiple sclerosis (MS) patients. The objectives of this study are to investigate the colon transit time, the frequency of bowel motility disorders, their relation to the location of lesions and the presence of amyloidosis in relapsing remitting multiple sclerosis (RR-MS) patients. **Methods:** Eighteen patients with clinically defined RR-MS were included in this study. Bowel motility disorders were classified according to ROMA II criteria. All patients underwent colonoscopy. Colonoscopic biopsy specimens were evaluated for the presence of amyloidosis. Colonic transit times were calculated with Colontransit 20 pellets.

**Results:** There were twelve women and six men in the study group with a mean age of 34.3 years. Mean duration of MS was 7.6 years. Median expanded disability state score (EDSS) was 2.0. Twelve multiple sclerosis patients had constipation and three had diarrhea. In eight patients, bowel motility disorders (constipation and diarrhea) appeared 2±1 days before the relapse and persisted during the relapses. Statistically, bowel dysfunction was significantly correlated with the number of relapses (p=0,021). Colon transit time had a statistically significant relation to the number of relapses and the duration of MS (p=0.013, p=0.006; respectively). None of the patients had amyloidosis. **Conclusion:** This study shows the presence of prolonged colon transit time and bowel dysfunction (especially constipation) in RR-MS patients. The pathophysiology of gastrointestinal motility disorders in MS is still controversial.

Key words: Bowel motility disorder, multiple sclerosis, colon transit time, amyloidosis

## Genel Tıp Derg 2012;22(1): 6-10

Gönderim tarihi: 25.12.2011

Kabul tarihi: 21.02.2012

E-posta: ardaduman34@gmail.com

Yazışma adresi: Dr.Arda Duman, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Bağırsak işlev bozukluğu, sağlıklı kesime göre MS hastalarında daha sık görülen bir belirtidir ama bu konuda yapılan araştırmalar kısıtlıdır (1,2). MS hastalarında, spastisite ve koordinasyon bozukluğundan sonra, mesane ve bağırsak işlev bozuklukları, günlük işlevleri ve çalışmayı sınırlayan en önemli faktörlerden biridir (3).

Bağırsak işlev bozukluğu hastalarda psikiyatrik ve sosyal sıkıntılara yol açabilir. MS ile ilgili olarak literatürde birçok çalışma bulunmasına rağmen bağırsak hareket bozukluğu ve tedavisi hakkında kısıtlı sayıda makale bulunmaktadır. MS'te işlev bozukluğu sorununu tanımlamak için, bizim objektif tanı kriterlerine ve objektif problem tanımlarına ihtiyacımız bulunmaktadır. Gastrointestinal hareket bozukluklarında, Roma II kriterleri standart semptomatik ölçek olarak kabul edilmektedir, fakat MS hastalarında bu dereceleme sistemi oldukça öznel olabilir (4). Bundan dolayı, kolon geçiş zamanı ölçümü gibi ek objektif tanı yöntemleri, bu hastalar için kullanılabilir bir tercih olabilir. MS süregelen inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır ve diğer süregelen iltihabi hastalıkları olan hastalara benzer şekilde gastrointestinal sistemde amiloid birikimine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada, yineleyici MS hastalarında gastrointestinal sistem (GIS) hareket bozukluklarının varlığını tanımlamak, hastalarda bağırsak hareket bozukluklarını göstermek ve yineleyici MS hastalarında hastalığın tekrarlama sıklığı ile ilişkilendirmek için kolon geçiş zamanını ölçmek amaçlanmıştır. Ayrıca, bağırsağın patolojik incelemesi ile beraber, bağırsakta amiloid birikimine bağlı değişiklikler olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

## Yöntem

Poser ve McDonald kriterlerine (5) göre klinik kesin yineleyici MS tanısı konan 18 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden takip edildi. Herhangi bir gastrointestinal bozukluğu olan, ameliyat geçiren veya ilaç kullanan ve özel bir diyet hikayesi olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Yerel etik komitesi çalışmayı onayladı ve tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi.

Hastalığın şiddeti EDSS ölçeği ile hesaplandı (6). Geriye dönük olarak tüm hastalık süreci boyunca atak sayıları hesaplandı ve ataklar sırasında ve ya öncesinde gözlemlenen GIS hareket bozuklukları ile ilgili bilgiler hasta takip kartlarından elde edildi. Bağırsak işlev bozukluğunun semptomatik değerlendirmesi hekim tarafından ROMA-II ölçütleri ile yapıldı. Kolonoskopi tüm hastalara aynı endoskopi uzmanı tarafından Gastroenteroloji Bölümü'nde Pentax video kolonoskop AT-3840 L ile yapıldı. Tüm kolon segmentleri terminal ileuma kadar incelendi ve ek olarak inen ve çıkan kolondan iki biyopsi alındı. Biyopsi örnekleri mikroskop altında değerlendirildi ve kristal viole, Kongo kırmızısı amiloid boyası ile boyandı. Arhan ve ark (7) tarafından tanımlanan şekilde kolon geçiş süreleri ölçüldü. On gün sonra, tüm hastalarda kolonoskopi ile inceleme sonrasında kolon geçiş zamanı ölçümü yapıldı. 20 adet radyo-opak madde ile işaretlenmiş (Sitzmarks kapsül Konsyl İlaç, Fort Worth, Teksas) kolon kapsülleri ağızla alındıktan hemen sonra ve 4. gün de düz abdominopelvik grafi çekilerek sayıldı. Bizim laboratuvarımızın referans değeri, hastaların kolonlarında  $\leq 5$  kapsül kalması normal olarak kabul edilen değerdir. Kolonlarında  $> 5$  kapsül kalan hastalar yavaş geçiş olarak kabul edildi. Kolon geçiş süreleri, tüm hastalık boyunca oluşan atak sayısı ve süresi, hastalığın (EDSS) şiddeti ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler, bir bilgisayar programı ve kare testi ile yapıldı ve sonuçların değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## Bulgular

12 kadın ve 6 erkek hasta araştırmaya dahil edildi. Alınan hastaların yaş ortalaması 34,3 yıl olarak bulundu. Ortalama hastalık süresi 7,6 yıl ve ortalama tüm hastalık süreci boyunca oluşan atak sayısı 7 olarak bulundu. Çalışmaya giren hastaların ortalama EDSS puanı  $2,0 \pm 1,0$  olarak bulundu. ROMA II ölçütlerine göre 12 hastada kabızlık ve 3 hastada ishal tespit edildi. Bir tane hastada, kabızlık ve ishal birlikte mevcuttu. İki hastada herhangi bir şikayet tespit edilmedi.

Geriyeye dönük olarak ataklarla olan ilişki sorgulandığında, 8 hastada ataktan 24-48 saat öncesinde bağırsak işlev bozukluğu ortaya çıkmakta ve atak boyunca devam etmekteydi. Bağırsak işlev bozukluğu, atak sayısı ile ilişkili olarak bulundu

(p=0,021). Tablo 1, demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını sunmaktadır. Hastaların 13 tanesinde, kolon geçiş süreleri gecikmiş olarak bulundu. Bunların 12'sinde kabızlık ve 1'inde ishal tespit edildi. Hem ishali hem de kabızlık şikayeti bulunan bir hastanın kolon geçiş zamanı uzun olarak bulundu. Sadece sağ kolonda geçiş süresi uzaması bulunan hastaların sayısı 2' idi. Sol kolonda geçiş süresi uzaması bulunan 4 ve sigmoid kıvrımda uzaması olan hasta sayısı ise 7' idi. Toplam atak sayısı, uzamış kolon geçiş süresi ile ilgili olarak bulundu (p=0,013). Hastalık süresi ile kolon geçiş süresi ilişkili bulundu (p=0,006). Hastalık şiddeti (EDSS) ve kolon geçiş süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,936).

On beş hastanın kolonoskopi bulguları normal bulundu, 2 tanesinin nonspesifik koliti mevcuttu ve 1 tanesinde de birden fazla polip saptandı. On altı hastadan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi, normal sınırlar içindeydi. İki hastanın biyopsilerinde hafif nonspesifik inflamasyon tespit edildi. Amiloid depolanması gösteren herhangi bir biyopsi örneği tespit edilmedi.

*Tablo 1. Araştırmadaki hastaların, demografik bilgileri, ölçülen kolon geçiş süreleri ve klinik bulguları*

| Cinsiyet (K/E) | Yaş (Yıl) | MS Süresi | EDSS | Barsak Disfonksiyonu | Kolon Transit Zamanı |
|----------------|-----------|-----------|------|----------------------|----------------------|
| K              | 30        | 5         | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| E              | 38        | 12        | 3.5  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 26        | 8         | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| E              | 37        | 10        | 1.5  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 39        | 4         | 2.0  | Şikayeti yok         | Normal               |
| K              | 43        | 12        | 1.5  | Kabızlık/Diyare      | Uzamış               |
| K              | 53        | 16        | 3.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 25        | 5         | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| E              | 27        | 4         | 1.0  | Diyare               | Normal               |
| E              | 35        | 8         | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 41        | 8         | 2.0  | Şikayeti yok         | Normal               |
| K              | 21        | 1         | 0.5  | Diyare               | Normal               |
| E              | 34        | 10        | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 43        | 9         | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |
| K              | 25        | 2         | 0.5  | Kabızlık             | Normal               |
| E              | 24        | 6         | 3.0  | Diyare               | Uzamış               |
| K              | 37        | 7         | 2.5  | Kabızlık             | Uzamış               |
| E              | 40        | 10        | 2.0  | Kabızlık             | Uzamış               |

## Tartışma ve sonuç

MS hastalarının çoğunluğu, hastalıklarının seyri sırasında gastrointestinal sorunlarla karşılaşır. Ortaya çıkan anormallikler bu müzmin ve zayıflatıcı hastalıktan muzdarip hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu sıkıntılar çoğunlukla mesane ya da genital sistemin diğer işlev bozukluğu ile birlikte. Bağırsak işlev bozukluğu (özellikle kabızlık), gastrointestinal sorunlar arasında en çok rastlanandır. İshal ve idrar kaçırma da daha seyrek görülür (1,2,8).

MS hastalarında bağırsak işlev bozukluğu ile ilgili çalışmaların sayısı sınırlıdır ve hasta grupları çoğunlukla küçüktür. Bazı çalışmalarda kabızlık prevalansı % 39-73 oranında bildirilmiştir (9-11). Bu çalışmaların çoğunda MS'teki bağırsak işlev bozukluğunu bulmak için klinik bulgular veya anket kullanılmıştır.

Bir çalışmada, gastrointestinal motilite ölçümleri sintigrafik olarak yapılmıştır ve bu çalışmada gastrik boşaltımda belirgin bir yavaşlama olduğu gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da bağırsak hareket bozuklukları (kabızlık ve ishal), yüksek oranda (% 85) bulundu. Weber ve ark (8) tarafından yapılan bir çalışmada, 16 hastanın 15'inde kabızlık bulunmuş ve 14 tanesinde kolon geçiş süresi artmış olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, MS seçilimi yapılmamış bir halk taramasında kabızlık 280 civarında bulunmuştur (13).

Bu arada kabızlığın varlığı, uzamış kolon geçiş süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle kolon geçiş zamanı ölçümü, objektif kabızlık tanısı için kesin ve pratik yaklaşım olabilir. Bu çalışmanın zayıf yönü, bir kontrol grubunun olmamasıdır, ama sağlıklı insanların kolonoskopi gibi invazif bir yöntemle bakmak oldukça güç bir durumdur.

Biz, hastalığın şiddeti ve kolon geçiş süresi arasında herhangi bir ilişki bulamadık. EDSS, MS'teki özürülük ve bozukluğun bazı yönlerini kapsamaktadır. Hastanın bağırsak ve mesane fonksiyon bozukluğundan ne kadar etkilenmiş olduğunu göstermektedir, fakat tam bir değerlendirme yapmamaktadır (3). Bu açıdan EDSS, MS'teki barsak işlev bozukluğunu değerlendirmek için güvenilir bir ölçek değildir. İş göremezlik Durum Ölçeği (ISS) (14) bağırsak fonksiyonunu birbirinden ayrı olarak normal (-0-) ölçüsünden,

inkontinans ya da yetersiz ostomi nedeniyle sık sık idrara çıkma (-4-) olmak üzere ayırmaktadır. Cambridge Multipl Skleroz Temel Puanı (15) güvenilir bir sonuç ölçütü olarak görülmüştür (16). MS hastalarında, bağırsak işlev bozuklukları ve bunların yol açtığı özürüllüğü ayrıntılı olarak değerlendirmek için pratikte kolay uygulanabilir olan başka ölçüklere ihtiyaç duymaktayız.

Başka bir çalışmada kolon geçiş zamanı ile hastalığın süreci arasında bir ilişki bulunamadığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise kolon geçiş zamanının uzaması ve MS sürecinin birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lawthom ve ark (17) başvuru semptomu olarak kabızlık şikayetiyle gelen bir vaka bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda MS hastalarında bağırsak işlev bozukluğunun atak ile ilişkili olduğu ve MS ataklarında kolon işlev bozukluğunun bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Çünkü hastalarımızın % 44'ünde atak öncesinde ve atak sürecinde eşlik eden bağırsak problemleri görülmüştür.

Kabızlığı bulunan MS hastalarının anorektal duyuları bozulmaktadır, fakat sürekli inkontinans oluşumunda bu bozulmuş duyunun bir ilgisi bulunmaktadır (18). MS'te kabızlık patofizyolojisi araştıran çalışmalar çoğunlukla hedef organa odaklanmıştır. Özellikle kabızlığı olan hastalarda, pelvik taban koordinasyon bozukluğu kanıtlanmıştır (8,19–21). Patofizyolojik olarak, gastro-kolik refleks azalması, pelvik taban spastisitesi, yetersiz hidrasyon, fiziksel aktivite eksikliği ve karın duvarı kas güçsüzlüğü de suçlanmaktadır (3).

GIS motilitesini etkileyen başka bir mekanizma ise CBS nöropeptidlerinin etkisidir. Son yıllarda bağırsaktaki serotoninin rolü yaygın olarak incelenmiştir. MS hastalarında serotonin gibi nörotransmitterlerin seviyeleri azalmaktadır ve bunun, MS kabızlık patogenezinde bir rolü olabilir (22). Bu mekanizmayı daha iyi anlamak için, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tegaserod, kısmi bir 5HT4 agonistidir ve intrinsek primer afferent nöronları uyararak, kısmen peristaltizmi artırır, ama aynı zamanda sistemik bir etkiyle de uyarır ve etkin bir şekilde kabızlığı olan hastalarda etkili olur (23). MS hastalarında oluşan kabızlık problemlerinde bu ilaçlar da kullanılabilir ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kolonoskopi, hastalarda tümörler veya inflamatuvar bağırsak bozuklukları gibi kabızlığın diğer nedenlerini dışlamak ve bağırsak fonksiyon bozukluğunun bu hastalarda sadece işlevsel olduğunu göstermek için yapıldı. Kolon dokusundan biyopsi, mikroskopik kolit ya da amiloidoz gibi farklı bir hastalık ve ya inflamatuvar infiltrasyon varlığı hakkında bize ipuçları verebilir. Kolon dokularında yapılan patolojik incelemeler organik hastalıkları kanıtlayan herhangi bir spesifik bulgu ortaya koymamıştır. Bizim çalışmamızda, kolonda herhangi bir amiloid birikimi ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak, bağırsak işlev bozukluğu MS te siktir ve bağırsak işlev bozukluğu olan MS hastaları ile ilgili olarak kontrollü, büyük nüfus çalışmalarına için ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Miller H, Simpson CA, Yeates WK. Bladder dysfunctions in multiple sclerosis. Br Med J 1965;1:1265-9.
2. Sullivan SN, Ebers GC. Gastrointestinal dysfunctions in multiple sclerosis (letter to editor). Gastroenterology 1983;84: 1640.
3. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm M. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:441-4.
4. Drossman DA. The functional GI disorders and the Rome II process. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE (eds) Rome II: the functional gastrointestinal disorders, 2nd ed. New York: Allen Press; 2000. p. 1-31.
5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Dawis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-31.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52.
7. Arhan P, Devroede G, Jehannin B, Lanza M, Faverdin C, Dornic C et al. Segmental colon transit time. Dis Colon Rectum 1981;24: 625-9.
8. Weber J, Grise P, Roquebert M, Hellot MF, Mihout B, Samson M et al. Radiopaque markers transit and anorectal manometry in 16 patients with multiple sclerosis and urinary bladder dysfunctions. Dis Colon Rectum 1987;30:95-100.
9. Nordenbo AM, Andersen JR, Andersen JT. Disturbances of ano-rectal function in multiple sclerosis. J Neurol 1996;243:445-51.
10. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M et al. Prevalance of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. J Neurol 1995;242:105-8.

11. Hinds JP, Wald A. Colonic and anorectal dysfunction associated with multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1989;84:587-95.
12. El-Maghraby TA, Shalaby NM, Al-Tawdy MH, Salem SS. Gastric motility dysfunction in patients with multiple sclerosis assessed by gastric emptying scintigraphy. *Can J Gastroenterol* 2005;19:141-5.
13. Hinds J, Eidelman B, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: A population survey. *Gastroenterol* 1990;98:1538-42.
14. Merten J, Jones L, Trevan R, Yates E. A critical evaluation of the incapacity status scale. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984;101:68-76.
15. Mumford CJ, Compston A. Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach- the CAMBS score. *J Neurol* 1993;240:209-15.
16. Sharrack G, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:141-59.
17. Lawthom C, Durdey P, Hughes T. Constipation as a presenting symptom. *Lancet* 2003;362: 958.
18. Caruana BJ, Wald A, Hinds JP, Eidelman BH. Anorectal sensory and motor function in neurogenic fecal incontinence. Comparison between multiple sclerosis and diabetes mellitus. *Gastroenterol* 1991;100:465-70.
19. Mathers SE, Ingram DA, Swash M. Electrophysiology of motor pathways for sphincter control in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:955-60.
20. Chia YW, Gill KP, Jameson JS, Forti AD, Henry MM, Swash M, et al. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60: 31-5.
21. Sandyk R. Serotonergic neuronal sprouting as a potential mechanism of recovery in multiple sclerosis. *Intern J Neuroscience* 1999;97:131-8.
22. Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut. *Gut* 2002;51:81-6.