

# Remisyondaki İnflamatuar Barsak Hastalarında Otonom Nöropati Varlığı

## Presence Of Autonomic Neuropathy In Patients With Remitting Inflammatory Bowel Disease

Züleyha Akkan Çetinkaya<sup>1</sup>, Yılmaz Çetinkaya<sup>2</sup>, Mesut Sezikli<sup>1</sup>, Fatih Güzelbulut<sup>3</sup>, Bülent Yaşar<sup>4</sup>, Oya Kurdaş<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

<sup>2</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği

<sup>3</sup>Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

<sup>4</sup>Özel Erdem Hastanesi, Gastroenteroloji

<sup>5</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

### Özet

**Amaç:** Remisyondaki ülseratif kolit ve Crohn hastalarında otonom sinir sistemi tutulumu olup olmadığını değerlendirmek ve bu tutulumun hastaların demografik özellikleri, hastalığın süresi, tutulum şekli, sigara kullanımı ile olan ilişkisini incelemektir.

**Materyal Metod:** Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenterohepatoloji bölümünden en az 12 aydır takipli olan, 18-65 yaş aralığında remisyonda, 20 ülseratif kolit ile 20 Crohn hastası ve yaş ve cins açısından bu hastalarla eşdeğer 20 adet sağlıklı kontrol alınarak tüm katılımcılara standart otonom testler uygulandı.

**Bulgular:** Kontrol grubunun otonom skor ortalamaları Crohn ve ülseratif kolit gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, Crohn ve ülseratif kolit grupları arasında ise istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Pankoliti olan ülseratif kolit hastalarında otonom skor olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda, ülseratif kolit grubunun otonom skoru, Crohn hastalığı grubunda olduğu gibi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu etkilenme hastalığın direkt sinir sistemi üstüne etkisine bağlı olabileceği gibi, ekstraintestinal bir manifestasyonu veya hastalığın etiolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olabilir.

**Anahtar kelimeler;** inflamatuar barsak hastalığı, nöropati

**Kısa Başlık:** İnflamatuar Barsak Hastalığında Nöropati

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to identify whether autonomic nervous system involvement is present in patients with remitting ulcerative colitis and Crohn's disease who were followed-up by the authors and to examine the relationships between autonomic nervous system involvement and the patient demographical characteristics, disease duration, involvement pattern and smoking habit.

**Materials and Method:** This study included 20 patients with ulcerative colitis and 20 patients with Crohn's disease with the ages of 18-65 years who had been followed up for minimum 12 months at Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital, Gastroenterohepatology Clinic. Twenty age- and sex-matched healthy controls were also included in the study. All patients underwent standard autonomic tests.

**Results:** Mean autonomic scores of the control group were significantly lower than the scores of the Crohn's disease and ulcerative colitis groups, whereas no statistically significant difference was found between groups with Crohn's disease and ulcerative colitis. Autonomic score was significantly higher in ulcerative colitis patients with pancolitis compared to those without pancolitis.

**Discussion and Conclusion:** Autonomic scores of the ulcerative colitis group, as in the Crohn's disease group, were significantly higher compared to the control group. This result may be associated with the direct effect of the disease on the nervous system but may also be an extraintestinal manifestation or a factor involved in the etiology of the disease. It should always be born in mind that symptoms associated with autonomic neuropathy may develop during the course of inflammatory bowel disease

**Keywords:** inflammatory bowel disease, neuropathy

**Running Title:** Neuropathy in Inflammatory Bowel Disease

### İletişim Adresi

Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA / Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği  
e-mail: zakkan2000@yahoo.com

## **Giriş Ve Amaç**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı infeksiyon, ilaç, iskemi, radyasyon gibi bilinen etiyolojik ajanlarla ilişkisiz, nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, inflamasyonla karakterli inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (1).

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiyolojisinde pek çok faktörün rolü olduğu öne sürülmektedir. Bunlar içinde çevresel etkenler kadar, genetik, immün ve bazı infeksiyöz sebepler de yer almaktadır. Son yıllarda, inflamatuvar hücreler ile immün sistem ve enterik sinir sistemi arasında karmaşık bir etkileşim olduğuna dair giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Bunları şu şekilde özetleyebiliriz;

Barsaklar otonomik sinir lifleri ile yoğun şekilde innervedir.

Otonomik sinirler barsakdaki immün cevabı veren hücreler ile yakından ilişkilidir.

Duysal sinir sitümulasyonu nöropeptidler yoluyla inflamasyonu düzenler

Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında histolojik incelemelerde sinir liflerinde değişiklikler gözlemlenmiştir.

Lidocaininin topikal uygulanması yoluyla nöral iletimin inhibe edildiği, bu sayede de mukozal inflamasyonun azaltılabileceği gösterilmiştir.

Son olarak da eskiden beri bilinen psikolojik stres ile hastalığın semptomatolojik

olarak kötüleştiği gözlemine dair son yıllarda bilimsel kanıtlar da oluşmuştur (2,3).

Tüm bu mevcut bulguların sebep mi yoksa sonuç mu olduğu konusunda bir karar verilmesi zordur ve bu konuda ileri incelemelere ihtiyaç vardır. Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamızın amacı; takibimizde olan remisyondaki ülseratif kolit ve Crohn hastalarında otonom sinir sistemi tutulumu olup olmadığını değerlendirmek ve bu tutulumun hastaların demografik özellikleri, hastalığın süresi, tutulum şekli, sigara kullanımı ile olan ilişkisini incelemektir.

## **Materyal-Metod**

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenterohepatoloji bölümünden en az 12 aydır takipli olan, 18-65 yaş aralığında 20 ülseratif kolit ile 20 Crohn hastası ve yaş ve cins açısından bu hastalarla eşdeğer 20 adet sağlıklı kontrol alındı. Çalışma tarihinde (Crohn hastalığı aktivite indeksi ve Tru-Love Witts) kriterleri kullanılarak remisyonda olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Diabetes mellitus varlığı, anormal tiroid fonksiyonları, kardiyak aritmi, beta bloker, digital, santral sempatomimetik ilaç, trisiklik antidepresan kullanımı, bilinen ciddi psikiyatrik hastalık, alkolizm, renal yetmezlik olması çalışmaya alınmama kriterleri olarak kabul edildi.

Hastalar ve kontrollere teste aç gelmeleri ve gelmeden önce de; herhangi bir egzersiz yapmamaları ve test öncesi sigara, çay, kahve içmemeleri istendi. Hasta ve kontroller sakin, sessiz ve ısısı yaklaşık 22±2 derecede tutulan laboratuvar ortamında yatar pozisyonda 20 dakika dinlendirildikten sonra monitorize edildi. Dinlenme esnasında Elektrokardiyografileri alındıktan sonra, daha önce tarif edilen standart otonomik testler olan; valsalva manevrasına kalp hızı cevabı, derin solunuma kalp hızı cevabı, ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı, ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı ve izometrik egzersiz testleri yapıldı (4,5,6 ). Testlerden elde edilen sonuçlar Tablo 1'e göre değerlendirilerek, normal olanlar 0, sınırda olanlar 1 bozulmuş olanlar da 2 puan ile skorlandırıldı. Bu puanların toplamı ile kişinin otonom skoru elde edildi.

Hastaların rutin biyokimyasal kan testleri yapıldı, serum B12 vitamin düzeyleri ölçüldü (Tablo 1).

**Tablo 1 : Kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi**

PARASEMPATİK FONKSİYON TESTLERİ	NORMAL	SINIRDA	BOZULMUŞ
Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı	≥1.21	1.11-1.20	≤1.10
Derin solunuma kalp hızı cevabı	≥15 vuru/dk	11-14 vuru/dk	≤10 vuru/dk
Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı(30:15 oranı)	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1
SEMPATİK FONKSİYON TESTLERİ			
Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı	≤ 10 mmHg	1-29 mmHg	≥30mmHg
Handgrip testine cevap oranı	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	≤ 10 mmHg

### İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlarda  $p < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Kontrol grubunun otonom skor ortalamaları Crohn ve ülseratif kolit gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,025$ ,  $p=0,026$ ), (Şekil 1) Crohn ve ülseratif kolit grupları arasında ise istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,998$ ).

Crohn, ülseratif kolit ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Her iki hastalık grubunun yaş, boy, VKİ (Vücut kitle indeksi) ve hastalık süreleri ile otonom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmezken ( $p > 0,05$ ), kontrol grubunda ise bu parametreler ile otonom skor arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve otonom skoru**

	Crohn Grubu	Ülseratif Kolit Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş	36,9±11,22	36,38±10,81	36,95±7,63	0,98
Cinsiyet	Erkek 9 (%45)	8 (%42,9)	9 (%45)	0,987
	Kadın 11 (%55)	12 (%57,1)	11 (%55)	
Boy	167±9,69	166,19±9,46	167,35±8,9	0,92
Kilo	67,05±13,09	67,62±11,24	70,85±12,66	0,577
BMI	24,09±4,76	24,44±3,48	25,29±4,12	0,644
Hastalık süresi	71,35±66,65	59,71±48,98		0,539
Sigara	Yok 15 (%78,9)	21 (%100)	10 (%50)	0,001
	Var 4 (%21,1)	0 (%)	10 (%50)	
Otonom skor	6,45±1,67	6,43±1,08	5,35±1,04	<b>0,012</b>

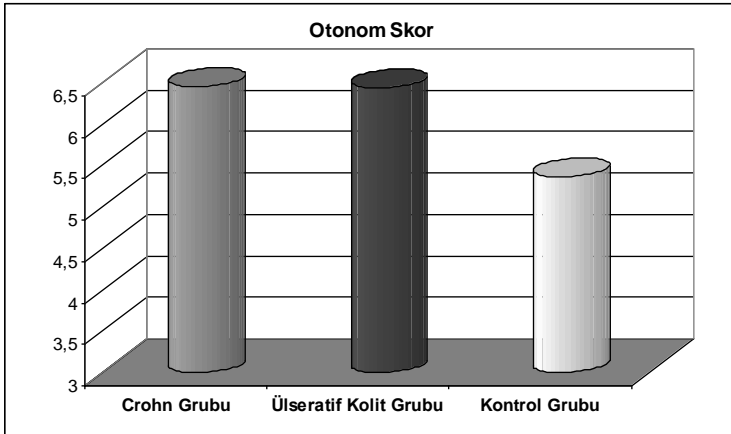
Crohn grubunda sigara içme varlığı ülseratif kolit grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Crohn grubunun sigara içen ve içmeyen grupların otonom skor ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,505$ ).

Crohn ve ülseratif kolit gruplarının hastalık süresi ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,539$ ). Hem Crohn grubunda hem de ülseratif kolit grubunda  $\leq 60$  ay ve  $>60$  ay hastalık süreleri ile otonom skor ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,794$ ).

Ülseratif kolit grubunda pankolit olanlarda otonom skor ortalamaları pankolit olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ).

Ülseratif kolit ve Crohn grubunun B12 vitamin düzeyleri arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 1).

### Şekil 1: Otonom skorun gruplar arası değerlendirilmesi



### Tartışma

İnflamatuvar barsak hastalığı, hakkında çok fazla araştırmanın yapıldığı bir hastalık grubu olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının barsak mukozasındaki immün reaksiyonun sonucu olarak ortaya çıktığı en yaygın kabul gören görüştür. Uygun genetik yapının varlığı halinde, başta barsak lümenindeki bakterilere ait antijenik yapılar olmak üzere çeşitli dış ve/veya iç faktörler barsak immün sistemini aktive edebilmektedir (7,8).

Otonom sinir sistemi, enterik sinir sistemini oluşturan barsakdaki tüm sinirleri direkt etkiler. Enterik sinir sistemi yaklaşık 100 milyon nöron

oluşur ve barsakta oldukça sistematik bir nöral ağ oluşturur. Beyin ve enterik sinir sisteminin birlikte oluşturduğu bu şebekeye beyin-barsak ansı denmektedir. Bu sinir şebekesi immün ve endokrin mekanizmalar ile içiçe bir şekilde barsak homeostazisi üstüne etkilidir (9). Otonom sinir sisteminde saptanan tüm değişikliklerin hastalığın etyolojisinde yer alan sebeplerden biri mi olduğu, ya da otoimmün kökenli diğer hastalıklarda da otonom sinir sistemi tutulumunun sık olduğundan hareketle bir ekstraintestinal manifestasyon veya komplikasyon mu olduğu, bugünkü bilgiler ışığında açık değildir.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile otonom sinir sisteminin etkileşimine dair çalışmalar 1990'ların başlarından itibaren yapılmaya başlanmıştır. Lindgren ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Crohn hastalığı olanlarda otonom sinir fonksiyonlarında bozulma saptamışlar ancak hastalığın süresi, yaygınlığı ve aktivitesi ile bir ilişki bulamamışlardır (10). Çalışmamızda Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve vücut-kitle indeksleri arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Böylece otonomik indekslerde yaşlanmayla olabilecek düşüşlerin etkisi bertaraf edilerek sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının hastalık süreleri de istatistiksel olarak farklı değildi. Çalışmaya alınan hastalar inaktif dönemde olduğundan ve otonom testleri etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı, sistemik hastalık hikayesi olmadığından dolayı elde ettiğimiz sonuçlar hastalığın direkt etkisine bağlı olabilir. Crohn hastalığı grubunun otonom skoru kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,025$ ). Bu durum, çalışmamızdaki Crohn hastalarında otonom liflerin etkilendiğini göstermektedir. Lindgren ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında ülseratif koliti olan hastalarda otonom sinir tutulumunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer şekilde inaktif dönemde olan hastaları almışlar ve standart otonom tutulum testleri yapılan hastalarda otonom tutulum lehine bozulma saptamışlardır (11). Çalışmamızda, ülseratif kolit grubunun otonom skoru, Crohn hastalığı grubunda olduğu gibi,

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,026$ ). Bu sonuç ülseratif kolit hastalığında otonom liflerin etkilendiğini göstermektedir.

Coruzzi ve ark.'nın yaptığı, inaktif dönemde ülseratif kolit ve Crohn hastalarındaki otonomik kardiyovasküler regülasyonu araştıran çalışmalarında kalp hızı, kan basıncı değişkenliğini zaman ve frekans bağımlı indekslerle ölçmüşler ve barorefleks kalp hızı kontrolünü değerlendirmişlerdir. Sonuçta özellikle ülseratif kolit hastalarında remisyon fazında bile Crohn hastalarına ve kontrol grubuna göre daha fazla oranda kardiyak otonomik anormallik olduğunu saptamışlardır. Bu durumun sebebi olarak da her iki hastalıkta gastrointestinal traktüs boyunca inflamatuvar lezyonların farklı yerleşimini öne sürmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında Coruzzi ve ark. nın çalışmasından farklı olarak otonom skor açısından istatistiki anlamlı fark saptamadık ( $p=0.998$ ).

Çalışmamızda ülseratif kolit hastalarımızı tutulumun yaygınlığına göre; pankoliti olan ve olmayanlar diye ayırdığımızda, pankolitli hastalarda otonom skorun nöropati lehine, pankoliti olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Her ne kadar hastalar klinik olarak remisyonunda olsa bile, inflamasyon sessiz olarak devam ettiği ve hastalık tutulumu diffüz olduğu için daha çok yüzeyin tutulduğu pankolitli hastalarda otonomik sinirlerin daha fazla etkilenmiş olması mantıklıdır.

Canguli ve ark. ülseratif kolitli hastalarda sempatik aktivasyonda artma, buna karşılık da parasempatik aktivasyonda azalma saptamışlardır. Hastaları aktivitelerine göre kıyaslamışlar ve artmış sempatik tonusun devam edegelen kolonik

inflamasyondan bağımsız olduğunu öne sürmüşlerdir (13). Bizim çalışmamızda da hastalar klinik olarak remisyonunda olmalarına rağmen otonom nöropati mevcuttu. Bu gözlemimiz de ülseratif kolit de otonom tutulumun hastalık aktivitesinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada; uzun hastalık süresine sahip olan hastaların otonom sinir sisteminde daha belirgin değişiklikler olduğu saptanmıştır (14). Buna karşılık bizim çalışmamızda ise ortalama 60 ay baz alındığında, bu sürenin altında ve üstünde bilinen hastalık hikayesi olanlarda otonom tutulum açısından anlamlı bir fark bulamadık.

Sigara kullanımının Crohn hastalığı kliniği üzerine olumsuz, ülseratif kolit üzerine ise olumlu yönde etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir (15,16). Çalışmamıza alınan ülseratif kolitli hastalar sigara içmiyordu, bu yüzden otonom tutulum ile olan ilişkisini değerlendiremedik. Crohn hastalarına baktığımızda ise her ne kadar sigara kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre otonom nöropati lehine hafif bir eğilim görülsede bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

İnflamatuvar barsak hastalığında otonom sinir sisteminin etkilendiğinin gösterilmesine karşılık, hiçbir çalışmada bu etkilenmenin hangi mekanizmayla oluştuğu açıkça tarif edilememektedir. Bu etkilenme hastalığın direkt sinir sistemi üstüne etkisine bağlı olabileceği gibi, ekstraintestinal bir manifestasyonu veya hastalığın etiyojisinde rol oynayan faktörlerden biri olabilir. İBH'nın seyri sırasında otonom nöropatiye bağlı semptomların gelişebileceğini aklımızda tutmalıyız. Gelecekteki çalışmalar ile otonom sinir sisteminin inflamatuvar barsak hastalıklarındaki yeri daha iyi anlaşılacak ve bu da direkt otonom sinir sisteminin ilaçlarla manüplasyonuna neden olarak, yeni tedaviler geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

## Kaynaklar

1. Sleizenger & Fordtran's, *Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition*, Saunders Elsevier, Philadelphia .Volume I, page 2005–67.
2. Hisamatsu T, Ingoue N, Yajima T, et al. *Psychological aspects of inflammatory bowel disease. J Gastroenterol* 2007; 42, 34-40.
3. Straub RH, Antoniou E, Zeuner M, et al. *Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. J Neuroimmun.* 1997; 80: 149-57 .
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. *The value of cardiovascular Autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care* 1985; 8: 491-98.
5. Freeman R. *Assessment of cardiovascular autonomic function. Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 716-30.
6. Bergström B, Lilja B, Rosberg K, et al. *Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. Clin Physiol* 1986; 6:523-528.
7. Hanauer S. *Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 3-9.
8. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, et al. *Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:1068-83.
9. Taylor CT, Keely SJ. *The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. Auton Neurosci* 2007; 30(133):104-14.
10. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, et al. *Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol* 1991; 26:361-66.
11. Lindgren S, Stewenius J, Sjölund K, et al. *Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol.* 1993; 28: 638-42.
12. Coruzzi P, Castiglioni P, Parati G, et al. *Autonomic cardiovascular regulation in quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. Eur J Clin Invest* 2007;37: 964-70.
13. Burgmann, T, Clara, I, Graff, L, et al. *The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome?. Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
14. Ohlsson B, Sundkvist G, Lindgren S. *Subclinical sympathetic neuropathy appears early in the course of Crohn's disease .BMC Gastroenterol* 2007; 14:7:33
15. P-G Persson, A Ahlbom, G Hellers. *Inflammatory bowel disease and tobacco smoke a case-control study. 1990; 31: 1377-1381.*
16. Mc Grath J, McDonald JWD, MacDonald JK. *Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis (review). Cochrane Collaboration* 2008, issue 1