

## SİROZLU HASTALARDA OTONOMİK DİSFONKSİYON: BİR KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ÇALIŞMASI

Ahmet Bilge SÖZEN\*, Nilgün ERTEN\*\*, Tufan TÜKEK\*, Mehmet Akif KARAN\*\*,  
Vakur AKKAYA\*, Cemil TAŞÇIOĞLU\*\*, Hasan KUDAT\*, Şeref DEMİREL\*,  
Mustafa ÖZCAN\*, Özen GÜVEN\*, Ferruh KORKUT\*

### ÖZET

Kronik karaciğer hastalarında (KKH) otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Çalışmamızın amacı karaciğer sirozlu (KS) hastalarda görülen OSS fonksiyon bozukluğunun sirozun ağırlığıyla olan ilişkisinin Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) ile değerlendirilmesidir. Çalışmamızın hasta grubunu yaş ortalaması 48±9 olan 13 ü erkek 2 si kadın 15 alkole bağlı olmayan karaciğer sirozlu (KS) hasta, kontrol grubunu da yaş ortalaması 47±10 olan 13 ü erkek, 2 si kadın 15 sağlıklı kişi oluşturdu. Hastaların 5 tanesi (%33) Child A, 6 tanesi (%40) Child B, 4 tanesi (%27) Child C grubundaydı.

Hasta grubunda sol atriyum çapları (SAÇ) normalden geniş ve fark anlamlı bulundu (4.13±0.53 cm e karşın 3.4±0.5 cm, p=0.006). Sirozlu hastalarda interventriküler septum (İVS) kalınlığı normal sınırlar içinde fakat kontrol grubundan kalın bulundu ve fark istatistik olarak hafif anlamlıydı (0.09±0.18 cm e karşın 0.92±0.17 cm, p=0.04). Sirozlularda "zaman- alan analizi" (ZAA) (time-domain) ve "frekans- alan analizi" (FAA) (frequency-domain) nin tüm parametrelerinde anlamlı derecede düşme tespit edildi; pNN50 (Arka arkaya gelen RR sikluslarından farkı 50 ms nin üzerinde olanların oranı): 1.46±3.1 karşın 8.45±6.1, p=0.0001, S 0.01 (toplam spektral güç) (spektrum eğrisinin 0.01 den 1 Hz e kadar olan alanı) (TP): 15.5±6.0 karşın 39.6±7.7, p<0.0001, S 0.04 (düşük frekans gücü) (spektrum eğrisinin 0.04 ten 0.15 Hz e kadar olan alanı) (LF):9.9±4.6 karşın 26.8±4.9, p<0.0001, S 0.15 (yüksek frekans gücü) (spektrum eğrisinin 0.15 ten 0.40 Hz e kadar olan alanı) (HF): 5.5±2.0 karşın 12.7±4.8, p=0.0001, SD (5 er dakikalık dönemlerin RR aralıklarının standart sapmalarının ortalaması): 27.3±8.5 karşın 58.8±12.4, p<0.0001, SDANN (5 er dakikalık dönemlerin RR aralıklarının ortalamalarının standart sapması): 35±22.1 karşın 141±27.2, p<0.0001, SDNN (Tüm normal RR aralıklarının standart sapması): 73.1±23.2 karşın 152±27.7, p<0.0001, rMSSD (iki ardışık RR aralığının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü): 15.5±7.0 karşın 30.9±10.0, p=0.0001). Korelasyon testlerinde Child-Pugh skoru ile HF (p=0.004, r=-0.76), rMSSD (p=0.029, r=-0.62) ve SD (p=0.02, r=-0.63) arasında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Bu bulgular bize karaciğer sirozunda hem sempatik hem de parasempatik (PS) OSS fonksiyonlarının bozulduğunu, PS fonksiyonların karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya paralel olarak azaldığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer sirozu, kalp hızı değişkenliği, otonom disfonksiyon

### SUMMARY

*Autonomic dysfunction in cirrhosis: A heart rate variability study.* Autonomic nervous system (ANS) dysfunction is observed in chronic hepatic disease (CHD). The purpose of this study is to correlate the severity of liver dysfunction with ANS dysfunction as assessed by heart rate variability (HRV). The study group was consisted of 15 non-alcoholic cirrhosis (13 male, 2 female, mean age 48±8 years) and 15 age and sex matched healthy controls (13 male, 2 female mean age 47±10 years). The frequency of Child A,B and C were 5 (33%) and 4 (27%) respectively.

On M Mode echocardiography left atrial dimensions (4.13±0.53 cm vs. 3.4±0.5 cm, p=0.006) and interventricular septum thickness (1.09±0.18cm vs 0.92±0.17 cm,p=0.04) were significantly increased in cirrhotic patients On frequency-domain and time-domain analysis al parameters were significantly lower in the cirrhotic patients compared to controls; pNN50 (The percentage of the beats with consecutive RR interval difference of more than 50 milliseconds):

Mecmuaya Geldiği Tarih: 06.11.1998

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

1.46±3.1 vs 8.45±6.1, p=0.0001, total power (TP) (The area under the spectral curve from 0.01 to 1.0 Hz): 15.5±6.0 vs 39.6±7.7, p<0.0001, low-frequency power (LF) (The area under the spectral curve from 0.04 to 0.15 Hz): 9.9±4.6 vs 26.8±4.9, p<0.0001, high-frequency power (HF) (The area under the spectral curve from 0.15 to 0.40 Hz): 5.5±2.0 vs 12.7±4.8, p=0.0001, SD (The mean of the 5-minute RR interval standart deviations): 27.3±8.5 vs 58.8±12.4, p<0.0001, SDNN (The standart deviation of all the RR intervals): 73.1±23.2 vs 152±27.7, p<0.0001, rMSSD (The square root of the mean of the squared differences of two consecutive RR intervals): 15.5±7.0 vs 30.9±10.0, p=0.0001. Child-Pugh score; dthe indicator of the severity of hepatic dysfunction was found to be correlated with HF (r=-0.76, p=0.004), rMSSD (r=-0.69, p=0.029) and SD (r=+0.63, p=0.02).

It was concluded that in cirrhosis sympathetic and parasympathetic components of ANS deteriorated and this deterioration was correlated to the severity of hepatic dysfunction.

**Key Words:** Hepatic cirrhosis, heart rate variability, autonomic dysfunction.

## GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığında (KKH) görülen otonom disfonksiyon (OD) genellikle asemptomatik, etyolojiden bağımsız ve varlığı kötü prognozun habercisi olarak kabul edilen bir bulgudur (3,5). Etiyolojide aldosteronun miyokard fibrozisine yol açması ve otomom dengeyi bozması, azot oksidin (NO) yol açtığı vazodilatasyona bağlı sempatik tonus artışı, reseptör veya post reseptör düzeyde bozukluk olması gibi sebepler öne sürülmüştür (9,11). Kardiyak OD'nin saptanmasında 1970'li yıllardan beri kardiyovasküler refleks manevraları kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin avantajı kısa süreli EKG kayıtlarının yeterli olmasıdır. Dezavantajları ise özellikle sempatik sistemdeki erken dönem patolojik değişiklikleri tespit edememeleri, kantitatif sonuç vermemeleri, iyi kooperasyon gerektirmeleri nedeniyle uygulanabilirliklerinin ve tekrarında aynı sonucu elde edebilme şansının düşük olması, uzun dönemde olan ve OD'yi değerlendirmede yararlı olabilen diurnal değişiklikleri gösterememeleridir. Bu sınırlamaları aşmak için uzun süreli "zaman-alan analizi" (ZAA) (time domain) ve "frekans-alan analizi" (FAA) ile kalp hızı değişkenliği (KHD) (Heart rate variability) analizi kullanılmaktadır (8,12,13). Yapılan çok sayıda çalışma ZAA ve FAA ile KHD incelemesinin daha kolay ve güvenilir olduğunu göstermiştir (1,2). Karaciğer Sirozlu (KS) hastalarda yapılan KHD çalışmalarının sonucunda otonom nöropati

(ON) varlığı ortak olarak kabul edilmiş fakat ON nin derecesi ile hastalığın şiddeti arasında bir paralellik olup olmadığı konusunda çelişkili bulgular ortaya çıkmıştır (3,4,6).

Bu çalışmanın amacı sirozlu hastaların OSS fonksiyonlarının KHD ile değerlendirilmesi ve bozulma miktarının KS nun ağırlığıyla olan ilişkisini ortaya koymaktır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamızın hasta grubunu yaş ortalaması 48±9 olan 13 ü erkek 2 si kadın 15 alkole bağlı olmayan KS lu hasta, kontrol grubunu da yaş ortalaması 47±10 olan 13 ü erkek, 2 si kadın 15 sağlıklı kişi oluşturdu. Hastaların 8'inde hepatit B virusuna bağlı, 3'ünde hepatit C virusuna bağlı, 4'ünde kriptojenik siroz söz konusuydu. Yaşlanmanın KHD ye olan etkileri bilindiği için çalışma ve kontrol grubu üyelerinin yaşlarının arasında farklılık olmamasına özen gösterildi. Sirozun ağırlık derecesinin tespiti için Child C değerlendirildi. Hastaların 5 tanesi Child A, 6 tanesi Child B, 4 tanesi Child C grubundaydı. Nörolojik muayeneleri yapan nöroloğa ve eko-kardiyografik incelemelerini yapan kardiyoloğa klinik durumlar hakkında bilgi verilmedi. KHD yi etkileyebilecek diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nörolojik hastalıkları olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Yine KHD üzerine etkili olabileceği bilinen kapak hastalıklarını ve iskeminin bulgusu olabile-

cek duvar hareket bozukluklarının tespit edebilmek amacıyla hastalara ekokardiyografi yapıldı.

24 saatlik holter kayıtları İstanbul Tıp Fakültesi Kalp Damar Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi holter laboratuvarında *Marquette 8000 serisi Laser SXP Holter System (Marquette Electronics, Inc. Milwaukee, Wisconsin, USA)* Holter sistemi ve "Marquette SEER solid state" Holter kaydedici kullanılarak yapıldı. Uygun şekilde takılan holter cihazıyla 24 saat süreyle 2 kanaldan EKG kaydı alındı ve veriler bilgisayara yüklendi. Bilgisayar değerlendirmesinden sonra bütün QRS kompleksleri ayrıca operatör tarafından değerlendirildi ve gerekli düzeltmeler yapıldı, kaydın bozuk olduğu bölümler çıkartıldı. Sonuç olarak kullanılabilir 18 saatin üstünde kaydı olan olgular KHD analizine alındı. Bunun için her saatlik bölümde QRS'lerin %90'ının işaretlenmiş olması gerekiyordu. ZAA da "Fast-Fourier transform" yöntemi kullanıldı. iki dakikalık pencereler halinde hesaplanan spektral kuvvetlerin ortalaması ile günlük spektral kuvvet hesaplandı ve "Hannig" penceresinden geçilerek düzeltildi.

Holter incelemelerinden ZAA da; SDNN (Tüm normal RR aralıklarının standart sapması), SDANN (5 er dakikalık dönemlerin RR aralıklarının ortalamalarının standart sapması), SD (5 er dakikalık dönemlerin RR aralıklarının standart sapmalarının ortalaması), rMSSD (İki ardışık RR aralığının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü), pNN50 (Arka arkaya gelen RR sikluslarından farkı 50 ms nin üzerinde olanların oranı) hesaplandı.

FAA da; toplam spektral güç (TP) (spektrum eğrisinin 0.01 den 1 Hz e kadar olana alanı), düşük frekans gücü (LF) (spektrum eğrisinin 0.04 ten 0.15 Hz e kadar olan alanı), düşük frekans gücü (LF) (spektrum eğrisinin 0.01 den Hz e kadar olan alanı), düşük frekans

gücü (LF) (spektrum eğrisinin 0.04 ten 0.15 Hz e kadar olan alanı), yüksek frekans gücü (HF) (spektrum eğrisinin 0.15 ten 0.40 Hz e kadar olan alanı) ve LF/HF hesaplandı. LF nin otonom sisteminin sempatik + parasempatik, HF nin parasempatik komponentlerini, LF/HF nin ise sempatovagal dengeyi gösterdiği kabul edilmektedir. Zaman ve frekans ağırlıklı parametrelerin karşılaştırılmasında; SD-5 er dakikalık TP ile, SDNN-TP ile, SDANN (uzun dönemli KHD)-UIF (cihazımızda bu hesaplanmamaktadır ) ile, rMSSD (kısa dönemli KHD)-HF ile, ve pNN50 ise yine HF ile benzer sonuçlar vermektedir (13).

Ekokardiyografik ölçümler daha önce tanımlanmış standart pozisyonlarda yine aynı Merkezin Ekokardiyografi laboratuvarında Hewlett Packard Sanos 1000 ekokardiyografi cihazında 2.5 ve 3.5 MHz transdüsef kullanılarak yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından bildirilen kriterlere uygun olarak kalp boşlukları, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri incelendi (7). M-mode ölçümler parasternal uzun eksen yaklaşımla 2 boyutlu ekokardiyografi eşliğinde sistolik ve diyastolik kalp boşlukları, duvar kalınlıkları, duvar hareket amplitüdüleri ile mitral ve aort kapakların hareket amplitüdüleri, mitral EF eğimi ölçüldü.

İstatistik değerlendirme için veriler MS Excel for Windows 97 (Microsoft Corporation, USA) veritabanında toplanıp istatistik değerlendirmeleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for MS Windows Release 5.0 (SPSS Inc, USA) istatistik programı ile yapıldı. Sayısal değerlerin normal dağılımdan sapmalar gösterenlere Mann Whitney U testi, normal dağılımdan sapmalar göstermeyenlere Student t testi yapıldı. Nümerik değerler ortalama  $\pm$ SD olarak verildi. Korelasyon Pearson' un Bivariate Korelasyon Testi ile yapıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ekokardiyografik bulgular Tablo 1 de özetlenmiştir. Sirozlu hastalarda SAC normalden anlamlı olarak geniş ( $4.13 \pm 0.53$  cm e karşın  $3.4 \pm 0.5$  cm,  $p=0.006$ ) bulundu. Sirozlu hastalarda IVS kalınlığı normal sınırlar içinde fakat kontrol grubundan hafif kalın bulundu ve fark anlamlıydı ( $1.09 \pm 0.18$  cm e karşın  $0.92 \pm 0.17$  cm,  $p=0.04$ ) diğer ekokardiyografik parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

**Tablo 1.** Siroz ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları

	Siroz	Kontrol	P Değeri
EDV	93.1±3.4	90.1±17.3	0.72
ESV	26.5±9.7	31.3±102	0.28
LAD	4.13±0.53	3.4±0.5	0.006
LVEF	66.4±7.2	65.9±6.9	0.95
LVFS	39.5±5.2	36.3±5.2	0.16
LVIDd	4.5±0.26	4.41±0.38	0.58
LVIDs	2.67±0.36	2.8±0.4	0.39
SV	66.6±10.7	58.8±10.7	0.09
IVSd	1.09±0.18	0.92±0.17	0.04
IVSs	1.37±0.19	1.26±0.19	0.15
LVPWd	0.98±0.25	0.88±0.12	0.08
LVPWs	1.54±0.47	1.40±0.26	0.76

KHD analizi bulguları Tablo 2 de gösterilmiştir. ZAA da sırasıyla hasta ve kontrol gruplarında pNN50:  $1.46 \pm 3.1$  karşın  $8.45 \pm 6.1$  ( $p=0.0001$ ), SD  $27.3 \pm 8.5$  karşın  $58.8 \pm 12.4$  ( $p<0.0001$ ), SDANN  $65 \pm 22.1$  karşın  $141 \pm 27.2$  ( $p<0.0001$ ), SDNN  $73.1 \pm 23.2$  karşın  $152 \pm 27.7$  ( $p<0.0001$ ), rMSSD  $15.5 \pm 7.0$  karşın  $30.9 \pm 10.0$  ( $p=0.0001$ ) bulunmuştur ve tüm değerler normalden anlamlı derecede düşüktür. FAA nde (TP  $15.5 \pm 6.0$  karşın  $39.6 \pm 7.7$  ( $p<0.0001$ ), LF  $9.9 \pm 4.6$  karşın  $26.8 \pm 4.9$  ( $p<0.0001$ ), HF  $5.5 \pm 2.0$  karşın  $12.7 \pm 4.8$  ( $p=0.0001$ ) bulunmuştur ve aynı şekilde tüm değerlerin normalden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo 2.** Siroz ve kontrol gruplarının kalp hızı değişkenliği sonuçları

	Siroz	Kontrol	P değeri
Mean NN	686±185	782±81	0.015
pNN 50	1.46±3.1	8.45±6.1	0.0001
S 0.01 (TP)	15.5±6.0	39.6±7.7	<0.0001
S0.04 (LF)	9.9±4.6	26.8±4.9	<0.0001
S0.15 (HF)	5.5±2.0	12.7±4.8	0.0001
SD	27.3±8.5	58.8±12.4	<0.0001
SDANN	65±22.1	141±27.2	<0.0001
SDNN	73.1±23.2	152±27.7	<0.0001
RMSSD	15.5±7.0	30.9±10.0	0.0001

Korelasyon testlerinde Child-Pugh skoru ile HF ( $p=0.004$ ,  $r=-0.76$ ), rMSSD ( $p=0.029$ ,  $r=-0.62$ ) ve SD ( $p=0.02$ ,  $r=-0.63$ ) arasında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

KS OSS fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik olan bu durum kötü prognozda habercisidir.

Çalışmamızda ZAA ve FAA nin tüm parametrelerinde anlamlı derecede düşme tespit edilmiştir. Lazzeri ve ark. alkole bağlı olmayan sirozlu hastalarda KHD ile yaptıkları çalışmada hem ZAA hem de FAA parametrelerinin belirgin olarak normalden düşük olduğunu, LF/HF nin kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediğini tespit etmişler ve bu durumu sempatik ve parasempatik otonom fonksiyonlarda bozulma olarak yorumlamışlardır<sup>(10)</sup>. Bizim bulgularımız da literatür ile uyumludur ve hem sempatik hem de parasempatik OSS fonksiyon azalmasını göstermektedir.

Hendrickse ve Triger kardiyovasküler OD varlığı ve derecesinin karaciğer yetersizliğinin derecesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Fleckenstein ve ark. da aynı yönde bulgular tespit etmişlerdir<sup>(3,6)</sup>. Oysa Gonzalez ve ark.

böyle bir ilişki olmadığını belirtmektedir (4). Fakat sözü geçen çalışmada 23 hastanın sadece 1 tanesi Child A sınıfindadır ve bu durum neden sirozun ağırlığı ile ON şiddeti arasında bir korelasyon kuramadıklarını açıklayabilir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar bu konuda tanı değeri tartışmalı olduğu bilinen standart kardiyovasküler manevralarla yapılmıştır. Ayrıca Hendrickse ve Triger'in çalışmasındaki hastaların % 47 si alkolik karaciğer sirozudur ve alkolün OD yaptığı zaten bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın miktarını modifiye Child-pugh sınıflandırmasına göre tespit ettikten sonra KHD parametrelerindeki düşme ile olan korelasyonları araştırdık ve neticede OSS nin parasempatik komponentindeki bozulmanın sirozun ağırlığı ile paralel olarak arttığını tespit ettik. Bulgularımız Hendrickse ve Triger ile Fleckenstein ve ark. sonuçları ile uyumludur. Sempatik komponentte böyle bir korelasyon tespit edilemedi.

Ekokardiyografik incelemelerde tespit etmiş olduğumuz SAÇ artışı sirozlu hastalarda mevcut olan hipervolemi ve yüksek debiye bağlanabilir.

Sonuç olarak karaciğer sirozunda sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olduğu ve parasempatik sistemdeki bozulmanın karaciğer rezervindeki azalmayla paralellik gösterdiği saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Bellavere F: Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases, "Heart Rate Va-

- riability", Editör: M Malik, AJ Camm, Futura Publishing Company Inc, Armonk, First Ed. (1995).
2. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, Ewing DJ, Neilson JM, Bouchier IA, Hayes PC: Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24 hour heart rate variability. *Am J Gastroenterol* 89:1544 (1994).
3. Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PHJ: Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 23:471 (1996).
4. Gonzalez RE, Alonso SM, Santolaria FF, Hernandez PJ, Conde MA, Rodriguez MF: Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend* 27:219 (1991).
5. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR: Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 339:1462 (1992).
6. Hendrickse MT, Triger DR: Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: Prevalence and relation to hepatic function. *J Hepatol* 16:177 (1992).
7. Henry WL, DeMarie A, Gramiak R et al.: Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 62: 212 (1980).
8. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman NJ: Time domain measurements of heart rate variability. In *Heart rate variability*/edited by Marek Malik, A. John Camm. Futura Publishing Company, Inc. 3:33 (1995).
9. Laffi G, Cipriani M, Brelletta G, Bernardi L, Fattorini L, Melani L, Riccardi D, Bandinelli G, Mannelli M, La Villa G, Gentilini P.: Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 24:1063 (1996).
10. Lazzeri C, La Villa G, Laffi G, Vecchiarino S, Gambi-longhi F, Gentilini P, Franchi F: Autonomic regulation of heart rate and QT interval in non alcoholic cirrhosis with ascites. *Digestion* 58:6 :580 (1997).
11. Mac Fadyen RJ, Barr CS, Struthers AD: Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 35:1:30 (1997).
12. Malik M: Effect of electrocardiogram recognition artifact on time-domain measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ., *Heart Rate Variability*. 1 st. edn. Futura Publishing Company: Armonk, New-York 99 (1995).
13. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:5 (1996). Special report.