

## ارزیابی عملکرد سیستم اتونوم در بیماران سیروتیک غیر الکلی

دکتر همایون زجاجی<sup>۱</sup> و دکتر سید سعید احمدزاده هاشمی<sup>۲</sup>

### خلاصه

اختلال در سیستم اتونوم، احتمالاً عاملی در ایجاد تغییرات همودینامیک در بیماران سیروتیک می باشد. جهت بررسی این نظریه، آزمونهای بررسی سیستم اتونوم، در ۳۱ بیمار سیروتیک غیرالکلی و ۳۰ فرد شاهد انجام شده است. بیماران بر اساس طبقه بندی Child's Pugh به سه گروه C,B,A تقسیم شدند. وجود اشکال در دستگاه پاراسمپاتیک، بصورت اختلال در مانور والسالوا در بیماران سیروتیک متوسط (B) و شدید (C) و اشکالاتی در دستگاه سمپاتیک بصورت اختلال در آزمون انقباض ایزومتریک ساعد و آزمون تحمل سرما در بیماران سیروتیک شدید (C) مشاهده شد. این نتایج نشان دهنده احتمال وجود اختلال در سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک در بیماران سیروتیک شدید می باشد که ممکن است عاملی در ایجاد اختلالات همودینامیک موجود در بیماران سیروتیک باشد.

واژه های کلیدی: سیروز غیر الکلی، سیستم اتونوم

### مقدمه

بوده که در آنها نوروپاتی اتونوم بخصوص با منشأ واگ مشاهده می گردد (۵)؛ وجود چنین اختلالاتی در افراد سیروتیک مجزا از اثرات الکل، مشخص نبوده و نتایج بدست آمده نیز متناقض<sup>۱</sup>، مبهم می باشد (۴،۱۰). از طرفی بارتر و تانر & Barter (Tanner) نشان داده اند که نوروپاتی اتونوم در بیماران الکلی بدون گرفتاری کبدی، بیشتر از بیماران الکلی بدون گرفتاری کبدی بود است (۱). در مجموع، این مشاهدات بیانگر این فرضیه است که

مطالعات بالینی بعمل آمده در بیماران سیروتیک نشان داده است که در این بیماران کاهش فشارخون، علیرغم افزایش تعداد ضربان قلب و افزایش برونده قلبی وجود دارد که این مسئله نشانه کاهش مقاومت عروق محیطی، در بیماران سیروتیک می باشد (۱۴). وجود اختلال در دستگاه اتونوم بعنوان عاملی در ایجاد این تغییرات در نظر گرفته شده است (۸). از آنجا که بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه در بیماران سیروتیک الکلی

۱- فوق تخصص بیماریهای دستگاه گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

۲- دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

کوتاهترین RR در طی ۳۰ ثانیه بعد از خوابیدن باید بطور طبیعی بیشتر از ۱/۰۷ باشد (۲).

#### ۲- مانور والسالوا:

دم عمیق در مقابل لوله یک فشارسنج بنحوی که حداقل فشار ۵۰ میلی‌متر جیوه برای مدت ۱۵ ثانیه به دم ایجاد شود. کنترل ضربان قلب در طی یک دقیقه بعد از مانور و اندازه‌گیری نسبت طولانی‌ترین RR بعد از مانور به کوتاهترین RR در طی مانور که بطور طبیعی بیشتر از ۱/۲۰ می‌باشد (۱۳).

#### ۳- تغییرات ضربان قلب در تنفس عمیق:

مانیتور، ضربان قلب را برای ۱ دقیقه در حالیکه فرد تنفس عمیق آهسته (۵ ثانیه دم و ۷ ثانیه بازدم) انجام می‌دهد و بررسی نسبت طولانی‌ترین RR در بازدم به کوتاهترین RR در دم که بطور طبیعی بیشتر از ۱/۱۵ می‌باشد (۱۵).

#### آزمونهای سمپاتیک

##### ۱- انقباض ایزومتریک ساعد:

فرد مورد آزمایش بازوبند فشارسنج را که تا حد ۶۰ میلی‌متر جیوه باد شده است فشار می‌دهد تا حداکثر توانائی فرد بدست آید، سپس فشارسنج را تا ۳۰٪ حد توانائی بمدت ۲ دقیقه می‌فشارد و فشارخون و ضربان قلب را در زمانهای ۰ و ۱ و ۲ دقیقه اندازه‌گیری می‌گردد (۷). میزان افزایش فشارخون دیاستولیک بطور طبیعی بیشتر از ۵ میلی‌متر جیوه می‌باشد (۸).

##### ۲- تحریک بوسیله سرما:

فرد مورد آزمایش دست خود را بمدت ۲ دقیقه در ظرف محتوی آب یخ فرو می‌برد و فشارخون در زمانهای ۰، ۱، ۲ از دست دیگر اندازه‌گیری می‌گردد. ضربان قلب نیز بطور همزمان با ECG کنترل و ثبت می‌شود (۹). در این بررسی اندازه‌گیری بوسیله یک فشارسنج جیوه‌ای انجام گرفت و بین هر دو آزمایش ۲۰ دقیقه به بیماران و افراد شاهد استراحت داده شد.

#### نتایج

نتایج حاصله از آزمونهای فوق جمع‌آوری و سپس مقادیر میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید. این نتایج با استفاده از آزمون t تفسیر گردید و نتایجی که از نظر آماری معنی‌دار بود و یا به عبارت دیگر  $P < 0.05$  داشت، بعنوان نتایج مثبت تلقی و

نوروپاتی اتونوم، ثانویه به آسیب کبدی و بدون توجه به اتیولوژی سیروز، ایجاد می‌شود (۱۲). انجام مجموعه‌ای از آزمونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک بعنوان بهترین راه ارزیابی فعالیت دستگاه اتونوم توصیه شده است (۱۲). لذا در این مطالعه از انجام آزمونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک جهت ارزیابی فعالیت دستگاه اتونوم در افراد سیروتیک غیرالکلی و مقایسه نتایج با افراد سالم داوطلب استفاده شده است.

#### روش مطالعه

تعداد ۳۱ بیمار سیروتیک غیرالکلی از مراجعین به بخشهای داخلی بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان بصورت غیر تصادفی انتخاب شدند. تشخیص بیماری سیروز در تعدادی از بیماران، با بیوپسی و در آنهاکه بیوپسی بدلایلی نظیر آسیب شدید، اختلال انعقادی شدید و یا عدم رضایت بیمار مقدور نبود، بر اساس مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی، اندوسکوپی، سونوگرافی و آزمایشگاهی بوده است.

بیماران بر اساس میزان فعالیت بافت کبدی و بر مبنای طبقه‌بندی Child's Pugh به سه گروه تقسیم شدند. ۱۰ بیمار در گروه A، ۱۰ بیمار در گروه B و ۱۱ بیمار در گروه C، تعداد ۳۰ فرد سالم نیز بطور داوطلب انتخاب و سعی گردید دو گروه مورد مطالعه و شاهد از نظر جنس، سن با یکدیگر تطبیق داده شوند. هیچیک از افراد مورد بررسی مبتلا به هیپرتانسیون، نارسائی قلبی، نارسائی کلیوی، دیابت قندی، بیماری تیروئید یا بدخیمی نبودند و در صورت الکلی بودن نیز از مطالعه خارج شدند. با توجه به لزوم همکاری بیمار، در صورت وجود اغمای کبدی درجه ۲ به بالا این بیماران از مطالعه حذف شدند. مصرف هر نوع دارو از سه روز قبل از مطالعه قطع شد و مصرف قهوه و چای نیز از صبح روز مطالعه ممنوع گردید. نمونه خون جهت اندازه‌گیری اوره، قند، الکترولیت، آلومین، بیلیروبین، PT گرفته شد. افراد مورد مطالعه بمدت ۳۰ دقیقه در تخت استراحت کرده و سپس آزمونهای زیر در آنها انجام گردید.

#### آزمونهای پاراسمپاتیک

##### ۱- بررسی تغییرات ضربان قلب از ایستاده به خوابیده:

فرد مورد آزمون برای ۵ دقیقه ایستاده و سپس می‌خوابد و ضربان قلب در هر دو حالت بوسیله الکتروکاردیوگرافی (ECG) کنترل می‌شود. متوسط ۱۰ فاصله RR قبل از خوابیدن تقسیم بر

جدول ۱: وضعیت فعالیت کبد و علائم حیاتی در افراد مورد مطالعه (مقادیر بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

میزان P	گروه بیماران سیروتیک			گروه شاهد	شاخص های مورد بررسی
	۱۱ مورد - گروه C	۱۰ مورد - گروه B	۱۰ مورد - گروه A	۳۰ مورد	
<۰/۰۰۱	۴/۱±۰/۹۰	۲/۹±۰/۴۵	۱/۲±۰/۳۷	۰/۷±۰/۰۹	بیلروبین (میلی گرم در دسی لیتر)
<۰/۰۰۱	۳/۲±۰/۰۲	۳/۷±۰/۶۲	۴±۰/۱۱	۴/۳±۰/۰۵	آلبومین (گرم در دسی لیتر)
<۰/۰۰۱	۱/۴±۰/۰۳	۵/۲±۰/۰۴	۲±۰/۰۳	۰/۷±۰/۰۲	اختلاف زمان PT ماکتول بر حسب ثانیه
<۰/۰۰۵	۱۰۸±۴/۲	۱۱۵±۵/۲	۱۱۶±۴/۸	۱۱۸±۴/۵	فشارخون سیستولیک
NS	۵۸±۲/۴	۶۰±۲/۰	۶۴±۲/۱	۶۹±۶/۳	فشارخون دیاستولیک
<۰/۰۰۵	۸۳±۴/۲	۷۶±۳/۱	۷۱±۲/۵	۶۵±۱/۳	ضربان قلب در دقیقه

نداشت، اما در آزمون دوم پاراسمپاتیک (مانور والسالوا) در بیماران سیروتیک گروه C و B کاهش معنی داری در این نسبت وجود داشت (جدول شماره ۲).

#### آزمونهای سمپاتیک

در آزمون اول سمپاتیک (انقباض ایزومتریک ساعد) افزایش فشارخون سیستولیک بطور مشخص در بیماران سیروتیک گروه B و C نسبت به گروه شاهد کمتر است (جدول شماره ۳). همچنین افزایش فشار دیاستولیک در بیماران سیروتیک گروه C مشخصاً نسبت به گروه شاهد کمتر است ولی در مورد ضربان قلب تفاوت مشخصی بین گروه شاهد و بیمار وجود ندارد (جدول شماره ۳).

ثبت گردید.

بیلروبین، آلبومین و زمان پروترمبین بطور مشخص در بیماران سیروتیک مختل بود که با افزایش شدت آسیب کبدی، میزان اختلال در این آزمایشات نیز واضح تر می شد. بیماران سیروتیک گروه C بطور مشخص، ضربان قلب بالاتر و فشارسیستولیک پائین تری نسبت به گروه شاهد داشتند. این مسئله در سایر بیماران سیروتیک نیز وجود داشت ولی از لحاظ آماری در سایر گروهها معنی دار نبود (جدول شماره ۱).

#### آزمونهای پاراسمپاتیک

در آزمون اول پاراسمپاتیک (آزمایش ایستاده به خوابیده) و آزمون سوم پاراسمپاتیک (تغییرات ضربان قلب در تنفس عمیق) تفاوت مشخصی بین گروه شاهد و بیماران سیروتیک وجود

جدول ۲: آزمونهای پاراسمپاتیک (مقادیر بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است)

میزان P	گروه بیماران سیروتیک			گروه شاهد	آزمون
	۱۱ مورد - گروه C	۱۰ مورد - گروه B	۱۰ مورد - گروه A	۳۰ مورد	
NS	۱/۱۵±۰/۰۳	۱/۲±۰/۱۸	۱/۱۴±۰/۰۲	۱/۱±۰/۰۲	آزمون اول
<۰/۰۱	۱/۳۰±۰/۰۲	۱/۵۲±۰/۰۲۳	۱/۷۵±۰/۰۸۰	۱/۹۳±۰/۰۲۵	آزمون دوم
NS	۱/۲۷±۰/۰۱۴	۱/۲۰±۰/۰۳۰	۱/۲۵±۰/۰۱۵	۱/۲۲±۰/۰۰۳	آزمون سوم

آزمون اول تست RR خوابیده به ایستاده، آزمون دوم تست RR در مانور والسالوا و آزمون سوم تست RR در باردم به دم

معنی دار نیست - NS

جدول ۳: آزمون انقباض ایزومتریک ساعد (مقادیر بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است)

میزان P	گروه بیماران سیروتیک			گروه شاهد مورد ۳۰	شاخص های مورد بررسی	
	۱۱ مورد - گروه C	۱۰ مورد - گروه B	۱۰ مورد - گروه A			
NS	۸۳±۴/۲	۷۶±۳/۱	۷۱±۲/۵	۶۵±۱/۳	استراحت	ضربان قلب
NS	۹/۸±۲/۳	۱۰±۱/۸	۱۰/۶±۲	۱۰/۲±۱/۵	افزایش	
NS	۱۰۸±۴/۲	۱۱۵±۵/۲	۱۱۶±۴/۸	۱۱۸±۴/۵	استراحت	SBP (میلی متر جیوه)
<۰/۰۱	۱۷±۳/۹	۲۳±۱/۳	۲۹±۴/۱	۳۵±۲/۳	افزایش	
NS	۵۸±۲/۴	۶۰±۲/۰	۶۴±۲/۱	۶۹±۲/۳	استراحت	DBP (میلی متر جیوه)
<۰/۰۱	۷/۵±۲/۲	۱۸±۱/۹	۱۹±۲/۳	۲۴±۱/۹	افزایش	

NS - معنی دار نیست

جدول ۴: آزمون تحمل سرما (مقادیر بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است)

میزان P	گروه بیماران سیروتیک			گروه شاهد مورد ۳۰	شاخص های مورد بررسی	
	۱۱ مورد - گروه C	۱۰ مورد - گروه B	۱۰ مورد - گروه A			
NS	۸۳±۴/۲	۷۶±۳/۱	۷۱±۲/۵	۶۵±۱/۳	استراحت	ضربان قلب
NS	۸/۱±۰/۳	۷/۹±۰/۲۰	۷/۴±۲/۸	۷/۵±۲	افزایش	
NS	۱۰۸±۴/۲	۱۱۵±۵/۲	۱۱۶±۴/۸	۱۱۸±۴/۵	استراحت	SBP (میلی متر جیوه)
<۰/۰۵	۱۶±۲/۸	۱۹±۸/۲	۲۱±۴/۳	۲۴/۷±۹/۲	افزایش	
NS	۵۸±۲/۴	۶۰±۲/۰	۶۴±۲/۱	۶۹±۲/۳	استراحت	DBP (میلی متر جیوه)
NS	۱۶/۸±۰/۹	۱۷/۷±۲/۷	۱۸/۲±۲/۳	۱۸±۰/۱	افزایش	

SBP - فشارخون سیستولیک - فشار خون دیاستولیک - DBP

طبیعی هستند. در بیماران سیروتیک گروه C فشارخون سیستولیک پائین تر و ضربان قلب سریعتر از گروه شاهد می باشد. بارتر و تانر نشان دادند که نوروپاتی اتونوم در بیماران الکلی که دچار اختلال کبدی می شوند از بیماران الکلی بدون اختلال کبدی بیشتر است (۱). لونزر (Lunzer) اختلال ضربان قلب در پاسخ به اتروپین در بیماران سیروتیک مبتلا به انسفالوپاتی کبدی را نشان داد که بیانگر اختلال تون پاراسمپاتیک در این بیماران می باشد (۱۱). مطالعات انجام شده بیانگر این نکته است که نقص پاراسمپاتیک نقش مؤثری در اختلال همودینامیک بیماران سیروتیک دارد. در این مطالعه نیز وجود اختلال پاراسمپاتیک در بیماران دچار سیروز شدید با اختلاف معنی داری که در آزمون مانوروالسالوا وجود داشت، مشاهده گردید. در آزمونهای

در آزمون دوم سمپاتیک (تحریک بوسیله سرما) افزایش فشارخون سیستولیک در بیماران سیروتیک گروه C بطور مشخص نسبت به شاهد کمتر است (جدول شماره ۴). ولی در مورد سایر گروهها این تفاوت وجود ندارد. همچنین تغییرات فشارخون دیاستولیک و ضربان قلب نیز در گروه شاهد و بیمار با یکدیگر تفاوت معنی داری ندارد.

#### بحث

در بیماران سیروتیک با آسیب متوسط و شدید کبدی، اختلال برخی آزمونهای سیستم اتونوم وجود دارد که شدت این اختلالات در ارتباط با شدت بیماری سیروز می باشد و لذا چنین اختلالاتی در تمام بیماران سیروتیک دیده نشده و بسیاری از بیماران در حد

عصبی سمپاتیک در این گروه بیماران است. بنظر می‌رسد بیماران سیروتیک غیرالکلی دچار اختلال در تون سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشند و این اختلالات با افزایش شدید گرفتاری کبیدی افزایش می‌یابد. برای بررسی بیشتر و آگاهی از فیزیوپاتولوژی دقیق‌تر این تغییرات، نیاز به مطالعات بیشتر با تعداد بیشتری از بیماران در آینده است.

توضیح: این بررسی ماحصل طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان می‌باشد.

سمپاتیک نیز وجود اختلال در آزمون انقباض ایزومتریک ساعد در سیروز متوسط (B) و شدید (C) مشاهده گردید. در آزمون تحمل سرما بر خلاف نتایج حاصل از مطالعات برناردی (Bernardi) نشان می‌داد در تماس با سرما افزایش فشار خون نسبت به گروه شاهد تفاوتی ندارد (۳). در این تحقیق مشخص شد که بیماران سیروتیک شدید (گروه C) اختلاف معنی‌داری در افزایش فشارخون سیستولیک در پاسخ به تست تحمل سرما نسبت به کنترل دارند و این اختلال نشانه پاسخ غیرطبیعی سیستم

## Summary

### Assessment of Autonomic Nervous System Function in Patients with Non-Alcoholic Cirrhosis

H. Zojajy, MD<sup>1</sup>; and S. Ahmadzadeh Hashemy, MD<sup>2</sup>

1. Assistant Professor of Internal Medicine, Gastroenterologist Shahid Beheshty University of Medical Sciences and Health Services, Teran, Iran

2. Resident of internal medicine, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*Autonomic dysfunction may contribute to the hemodynamic disturbances in cirrhosis. Tests of autonomic function were performed in 31 patients with non-alcoholic cirrhosis and 30 healthy subjects. Patients were divided into 3 groups according to Child-pugh's classification (A,B,C). The patients with moderate and severe cirrhosis (Child B,C) had significant parasympathetic disturbance (in the valsalva ratio) and the patients with sever cirrhosis (Child C) had significant sympathetic disturbance in the forearm isometric exercise and cold pressor test. This results in severe cirrhosis which may contribute to the hemodynamic disturbances of cirrhosis.*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences 1994;1:155-160*

**Key Words:** *Autonomic system, Non-alcoholic Cirrhosis*

## References

1. Barter F, Tanner AR: Autonomic neuropathy in an alcoholic population postgrad. *Br Med J* 1987;63:1033-1036.
2. Bellavere F, Ewing DJ: Autonomic control of the immediate heart rate response to lying down. *Clin Sci* 1982;62:57-64.
3. Bernardi M, Trevisani F, et al: Impairment of blood pressure control in patients with liver cirrhosis during tilting: Study on adrenergic and renin-angiotensin systems. *Digestion* 1982;25:124-130.
4. Decaux G, Cauchie P, et al: Role of vagal neuropathy in the hyponatraemia of alcoholic cirrhosis. *Br Med J* 1986; 293:1534-1536
5. Duncan G, Johnson RH, et al: Evidence of vagal neuropathy in chronic alcoholics. *Lancet* 1980;1:1053-1057.
6. Ewong DJ, Clarke BF: Diagnosis and managment of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-918.
7. Ewing DJ, Irving JB, et al: Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: A test of autonomic function. *Clin Sci Mol Med* 1974;46:295-306.

- survey of Plasma catecholamine studies. *J Hepatol* 1984;1:55-65.
9. Hines EA, Brown GF: The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am heart J* 1939;11:1-9.
  10. Lenz K, Hortmagl H, *et al*: Function of the autonomic nervous system in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1985;5:821-826.
  11. Lunzer MR, Manghani KK, *et al*: Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 1975;2:382-385.
  12. Macgilchrist AJ, Reid JL: Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *AM J Gastroent* 1990;3:288-292.
  13. Sharpey-Schafer EP: Effects of Valsalva, s manoeuvre on the normal and failing circulation. *Br Med J* 1955;1:693-695.
  14. Sherlock S, Diseases of the liver and biliary system, 8th ed, London, Blackwell Scientific Publication, 1989.
  15. Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetis. *Br Med J* 1973;4:6.586.