

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında egzersiz testine kardiyak otonom yanıtlar

Cardiac autonomic responses to exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Deniz İnal İnce, Sema Savcı, Hülya Arıkan, Melda Sağlam, Meral Boşnak Güçlü, Lale Tokgözoğlu*, Lütfi Çöplü**

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, *Kardiyoloji ve **Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Dereceli olarak artan egzersiz testleri, kronik obstrüktif akciğer hastalarının (KOA) egzersiz intoleransının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu enine-kesitsel, gözlemsel çalışmada, KOA'lı hastalar ve sağlıklı kişilerde egzersiz testine olan kardiyak otonom yanıtların karşılaştırılması ve belirleyen faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya, 25 KOA'lı ve 20 sağlıklı olgu alındı. Solunum fonksiyon testi, arteriyel kan gazı analizi ve koşu bandı efor testi yapıldı. Test öncesi ve sonrası kalp hızı, kan basıncı ve egzersiz dispne algılaması ölçüldü. Zirve oksijen tüketimi, kronotropik indeks ve kalp hızı toparlanması kaydedildi. Dispne algılaması, modifiye *Medical Research Council* skalası ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Student t testi, Mann Whitney U testi, Spearman korelasyon katsayısı ve çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Kronik obstrüktif akciğer hastalarının zirve kalp hızı, kronotropik indeks ve zirve oksijen tüketimi değerleri sağlıklı kişilerden anlamlı olarak daha düşük ($p<0.05$); egzersiz dispne algılaması daha yüksekti ($p<0.05$). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 12 olguda (%48) kronotropik yetersizlik olduğu belirlendi. Bu olguların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerleri, kronotropik indeksi normal olan olgulardan anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$); başlangıç, zirve ve toparlanma kalp hızı, kronotropik yetersizliği olan olgularda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). *Modifiye Medical Research Council* skalası, kronotropik indeksteki değişimin %44'ünü açıkladı ($r=0.66$; $r^2=0.44$, $F(1,16)=12.46$, $p=0.003$).

Sonuç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda maksimal semptomla limitli koşu bandı efor testine olan kronotropik cevap yetersizdir. Günlük aktiviteler sırasındaki dispne algılaması kronotropik cevabı belirleyen önemli bir faktördür. Dispnenin desensitizasyonun sempatik sistem aktivasyonuna etkileri araştırılmalıdır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 104-10*)

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, kalp hızı toparlanması, kronotropik cevap, otonom sinir sistemi, egzersiz testi, regresyon analizi

ABSTRACT

Objective: Incremental exercise testing is used to evaluate exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this cross-sectional, observational study was to compare cardiac autonomic responses of patients to exercise testing with healthy subjects and to investigate their determinants.

Methods: Twenty-five COPD patients and 20 healthy subjects participated in the study. Pulmonary function test, arterial blood gas analysis and exercise test were performed. Heart rate, blood pressure and dyspnea were measured before and after the test. Peak oxygen uptake, chronotropic index and heart rate recovery were recorded. Dyspnea perception during daily activities was measured using the modified Medical Research Council dyspnea scale. Student t test, Mann Whitney u test, Spearman correlation coefficients and multiple linear regression analysis were used for statistical analysis.

Results: Peak heart rate, chronotropic index and peak oxygen uptake were significantly lower and exercise dyspnea perception was significantly higher in COPD patients than those of healthy subjects ($p<0.05$). Forty-eight percent of patients had chronotropic incompetence. Body weight and body mass index of these patients were significantly higher than in those with normal chronotropic response ($p<0.05$). Baseline, peak and recovery heart rate were significantly lower in patients with chronotropic incompetence ($p<0.05$). Modified Medical Research Council dyspnea score explained 44% of the variance in chronotropic index ($r=0.66$; $r^2=0.44$, $F(1, 16) = 12.46$, $p=0.003$).

Conclusion: Chronic obstructive pulmonary disease patients had chronotropic incompetence to maximal volitional exercise. Dyspnea perception during daily activities is an important determinant of chronotropic incompetence. Effects of desensitization of dyspnea on sympathetic system activation in COPD should be investigated. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 104-10*)

Key words: Heart rate variability, heart rate recovery, chronotropic response, autonomic nervous system, exercise test, regression analysis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Deniz İnal İnce, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü 06100 Samanpazarı, Ankara, Türkiye Tel: +90 312 305 15 77/169 Faks: +90 312 305 20 12 E-posta: dince@hacettepe.edu.tr

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2009

©Telif Hakkı 2010 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2010 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.032

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), geri dönüşü olmayan havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. İlerleyici havayolu obstrüksiyonu, dispne, yorgunluk, periferik solunum kas zayıflığı ve egzersiz intoleransına neden olur. Dinamik hiperinflasyon (1), ventilasyon kapasitesi, maksimal istemli ventilasyon (2), birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) (3) ve difüzyon kapasitesinde azalma (4), dispneye ve egzersiz intoleransına neden olan fizyolojik faktörlerdir. Çalışmalar, özellikle şiddetli obstrüksiyonu olan hastalarda olmak üzere, kardiyovasküler faktörlerin de egzersiz toleransına olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir (5).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, anormal kardiyak otonomik cevapların birçok kronik hastalıkta (diyabetes mellitus, depresyon, kalp yetmezliği, polikistik over sendromu, inme, obezite) mortaliteyi belirlediğini göstermektedir (6-10). Kardiyak otonomik anormalliklerin özellikle mortalite üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde, sıklıkla kalp hızı (KH) değişkenliği ve baroreseptör duyarsızlığı yöntemleri kullanılmaktadır (11-13). Çalışmalar, dereceli olarak artan egzersiz testinden hemen sonra elde edilen KH değişkenliğinin parasempatik tonusu yansıttığını (14,15); kronotropik indeksin ise, egzersiz sırasında artan metabolik istekleri karşılamak için ortaya çıkan sempatik sinir sistemi cevabını gösterdiğini belirtmektedir (16, 17). Kronotropik cevap ve KH toparlanması cevabı mortalite ile ilişkilidir (18).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kardiyak otonomik fonksiyonları değerlendiren az sayıda çalışma vardır (19-23). Parasempatik fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalarda (19-23), egzersiz (20) veya postürüel değişiklikleri (19, 22) sırasında KH değişkenliğinin azaldığı (19, 20, 22) ve maksimal bisiklet ergometri efor testi sonrası, KH toparlanmasının geciktirildiği (21, 23) belirlenmiştir. Kronotropik indeksin ise, bir çalışmada incelendiği ve sonuçların obstrüksiyonu olmayan hastaların değerleri ile birlikte rapor edildiği görülmektedir (24).

Bu nedenle bu çalışmada, KOAH'lı hastalarda, kardiyak sempatik (kronotropik cevap) ve parasempatik fonksiyonların (KH toparlanması) sağlıklı kişiler ile karşılaştırılması ve egzersiz testine olan kardiyak otonomik cevapları belirleyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler

Hastalar

Sunulan enine-kesitsel, gözlemsel çalışmaya *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) kriterlerine göre (25) KOAH tanısı alan ve hastalığın akut alevlenme döneminde olmayan, onayları alınan hastalar ve sağlıklı olgular alındı. Stabil olmayan koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH dışında başka bir kronik solunum hastalığı, nörolojik ve lökomotor sistem bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik ve fiziksel özellikleri, kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Solunum fonksiyon testi, arteriyel kan gazı analizi ve dispne algılaması

Solunum fonksiyon testi, spirometre (Vitalograph Compact, BTPS 9 L, Vitalograph Ltd, Buckingham, İngiltere) kullanılarak

yapıldı. Zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁, tepe akım hızı (PEF), zorlu ekspiratuvar akımın %25-75 (FEF_{25-75%}) ve %75-85 (FEF_{75-85%}) değerleri kaydedildi (26). İstirahat arteriyel kan gazı analizinden (AVL Medical Instruments AG, Schaffhausen, İsviçre), arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), bikarbonat iyonu düzeyi (HCO₃), oksijen saturasyonu (SaO₂) ve arteriyel pH kaydedildi. Günlük aktiviteler sırasında dispne algılaması, modifiye *Medical Research Council* (MMRC) dispne skalası (0-4 puan) kullanılarak ölçüldü (27).

Egzersiz testi

Olgulara koşu bandı üzerinde Sato protokolü kullanılarak maksimal semptomla sınırlı ve dereceli olarak artan egzersiz testi yapıldı (28). Teste 2.5 km hız ve %5 eğim ile başlandı; her 3 dakikada bir hız 0.5 km artırıldı. Egzersiz testinin her aşamasında ve toparlanmasında, semptomlar, KH ve kan basıncı kaydedildi; 12 derivasyonlu elektrokardiyogram kaydı alındı. Zirve KH (KH_{max}), egzersizin sonlandırılmasından hemen önce kaydedilen değer olarak alındı. Efor sırasındaki dispne algılaması, modifiye Borg skalası (0-10 puan) kullanılarak ölçüldü (29). Maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) hesaplandı. Kronotropik indeks, "(KH_{zirve} - KH_{istirahat}) / (220 - yaş) - (KH_{istirahat})" formülünden hesaplandı (30). İndeks <%80 olduğunda, kronotropik yetersizlik olarak kabul edildi (31). Zirve egzersizinden sonra toparlanmanın birinci dakikasındaki KH toparlanması, KH_{max} ile toparlanmanın birinci dakikasındaki KH arasındaki fark olarak kaydedildi (31). Birinci dakikanın sonunda ≤14 atım/dk toparlanma, egzersizden sonra anormal KH toparlanması olarak kaydedildi (31). Testten 24 saat önce ilaçlarını kesmeleri istendi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS for Windows Release 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı (32). Veriler, aritmetik ortalama±standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Kronik obstrüktif akciğer hastaları ve sağlıklı grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerde Student t testi ve normal dağılıma uymayanlarda (yaş, MMRC, VO_{2max}, efor testi diyastolik kan basıncı fark değeri, beşinci dakika KH toparlanması) Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Kronotropik cevap ve KH toparlanmasını tahmin eden değişkenlerin analizi için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı (33). P<0.05 olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Klinik özellikler

Çalışmaya yaş ortalaması 61.28±11.05 yıl olan, 25 klinik olarak stabil KOAH'lı erkek olgu ve yaş ortalaması 57.45±6.64 yıl olan 20 sağlıklı erkek olgu alındı (Tablo 1). Kronik obstrüktif akciğer hastalarının vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinin, sağlıklı olgulardan anlamlı olarak daha düşük; boylarının ise daha kısa olduğu belirlendi (p<0.05, Tablo 1). Hastaların sigara öyküsü, sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.05). Sigarayı

yeni bırakan veya halen sigara içen olguların oranı KOAH grubunda %40, sağlıklı grupta ise %60'dı ($p>0.05$).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olguların MMRC değeri, sağlıklı olgulardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 1). İki KOAH'lı hastada (%8) hafif, beş hastada (%20) orta şiddette, 14 hastada (%56) şiddetli ve dört hastada (%16) çok şiddetli havayolu obstrüksiyonu olduğu saptandı. Kalp hızını etkileyebilecek, farmakolojik tedavi uygulaması açısından incelendiğinde, 17 olgunun (%68) kısa etkili β_2 agonist, bir olgunun (%4) uzun etkili β_2 agonist, 18 olgunun (%72) inhale kortikosteroid, 12 olgunun (%72) teofilin, bir olgunun (%4) diltiazem, bir olgunun (%4) kalsiyum kanal blokeri, iki olgunun (%8) diüretik, bir olgunun (%4) kardiyak vazodilatör, bir olgunun (%4) anksiyolitik-antikolinergik ve bir olgunun (%4) nedokromil sodyum kullandığı belirlendi. Hastaların arteriyel pH ortalaması 7.40 ± 0.02 , PaCO_2 ortalaması 41.73 ± 5.18 mmHg, PaO_2 ortalaması 71.01 ± 8.60 mmHg, HCO_3 ortalaması 25.88 ± 2.79 mEq/L ve SaO_2 ortalaması 93.55 ± 3.22 olarak belirlendi.

Egzersiz testi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olguların koşu bandı testi ortalama 11.19 ± 5.67 dk sürdü. Test 12 olguda (%48) şiddetli nefes darlığı, 7 olguda (%28) KH_{max} 'a ulaşma, dört olguda (%16) aşırı yorgunluk, bir olguda (%4) göğüs ağrısı ve bir olguda (%4) baş dönmesi nedeni ile sonlandırıldı. Hastaların istirahat KH, istirahat ve egzersiz kan basıncı değerleri, sağlıklı olgulara benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 2). Hastaların egzersiz testi sırasında ölçülen KH değişimi, KH_{max} , % KH_{max} , kronotropik indeks ve VO_2max değerleri, sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha düşük; Borg skalası değerleri ise anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 2). Birinci ve beşinci dakika KH toparlanması, KOAH'lı olgularda daha düşük olma eğiliminde olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kronotropik cevap

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 12 olguda (%48), kronotropik yetersizlik olduğu belirlendi. Bu olguların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerleri, kronotropik indeksi normal olan olguların değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 3). Kalp hızı parametreleri (başlangıç KH, KH_{max} ve % KH_{max} , efor testi sonrası bir, üç ve beş dakika sonra ölçülen toparlanma KH) kronotropik yetersizliği olan olgularda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Kalp hızı toparlanması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 10 olguda (%40) anormal KH toparlanması olduğu belirlendi. Dört olguda (%16) anormal KH toparlanması ve kronotropik yetersizlik birlikte görüldü. Anormal KH toparlanması olan olguların FEV_1 , FEV_1/FVC , $\text{FEF}_{25-75\%}$, ulaşılan maksimal koşu bandı hızı ve VO_2max değerleri, KH toparlanması normal olanlardan anlamlı olarak daha düşük; birinci dakika toparlanma KH ise, anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Anormal KH toparlanması olan olguların yaşı ve sigara kullanma düzeyi daha yüksek olma eğilimindeydi ($p>0.05$).

Tablo 1. Olguların demografik ve fiziksel özellikleri

Değişkenler	KOAHA (n=25)	Sağlıklı (n=20)	p
Yaş, yıl	61.28±11.05 65 (37-77)	57.45±6.65 56 (47-69)	0.064 ^φ
Boy, cm	167.24±8.98	172.80±6.58	0.021
Vücut ağırlığı, kg	66.80±14.78	78.15±10.75	0.005
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	23.75±4.17	26.23±3.54	0.037
Sigara, paket x yıl	41.56±22.16	28.30±21.26	0.048
Halen sigara içen & yeni bırakmış, n (%)	10 (40)	12 (60)	0.07*
MMRC, 0-4 puan	1.56±1.16	0.05±0.22	<0.0001
İstirahat kalp hızı, atım/dk	85.60±16.12	80.50±11.01	0.22

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) ve oran/yüzde olarak sunuldu
Student t testi, ^φMann Whitney U testi, ve *Ki-kare testi
 $\text{FEF}_{25-75\%}$ -zorlu ekspiratuar akımın %25-75'i, $\text{FEF}_{75-85\%}$ - zorlu ekspiratuar akımın %75-85'i, FEV_1 - birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, FVC - zorlu vital kapasite, KOAH - kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MMRC - modifiye Medical Research Council dispne skalası, PEF - tepe akım hızı

Tablo 2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgular ve sağlıklı kişilerde koşu bandı efor testine olan yanıtların karşılaştırılması

Egzersiz testi değişkenleri	KOAHA (n=25)	Sağlıklı (n=20)	p
KH_{max} , atım/dk	138.88±20.09	158.00±15.01	0.001
% KH_{max}	87.62±12.17	97.23±8.68	0.004
ΔKH , atım/dk	49.68±17.64	70.95±16.25	0.001
Kronotropik indeks, %	72.46±28.23	97.17±14.25	<0.0001
VO_2max , ml/kg/dk	22.90±10.48 19.82 (8.50-50.40)	32.27±8.89 35.84 (19.5-42.46)	0.001 ^φ
Δ Sistolik kan basıncı, mmHg	44.79±30.31	56.50±22.72	0.15
Δ Diastolik kan basıncı, mmHg	19.20±23.66 10 (0-40)	12.00±12.91 10 (-10-40)	0.44 ^φ
Modifiye Borg Skalası, 0-10 puan	4.81±2.66	2.25±1.02	0.001
KH toparlanması, atım/dk	22.56±19.91	32.10±17.79	0.097
KH toparlanması 3, atım/dk	41.96±18.50	47.36±11.17	0.28
KH toparlanması 5, atım/dk	42.17±13.05 44.50 (7-67)	49.55±11.44 50 (30-74)	0.078 ^φ

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) ve oran/yüzde olarak sunuldu
Student t testi ve ^φMann Whitney U testi
KH - kalp hızı, KOAH- kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VO_2max - oksijen tüketimi

Otonom cevapların klinik, laboratuvar ve solunum fonksiyonları ile ilişkisi

Kronotropik indeks, MMRC ($r=-0.47$), halen sigara içmek veya yeni bırakmış olmak ($r=0.43$), başlangıç KH ($r=0.42$), KH_{max} ($r=0.84$), % KH_{max} ($r=0.97$), ΔKH ($r=0.59$), birinci ($r=0.48$), üçüncü ($r=0.62$) ve beşinci dakika ($r=0.60$) toparlanma KH ve 6DYT mesafesi ($r=0.44$) ile ilişkiliydi ($p<0.05$) (Tablo 4). Regresyon analizi sonucuna göre, MMRC, efor testine olan kronotropik cevabı bağımsız olarak tahmin eden faktördü ve %43.8'ini açıkladı

(Kronotropik indeks=0.914-(0.662xMMRC); $r=0.66$; $r^2=0.44$, $F_{(1,16)}=12.46$, $p=0.003$).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olguların KH toparlanması cevabı ile sigara öyküsü, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, HCO₃, VO₂max, toparlanmanın birinci dakikasındaki KH ve teofilin kullanmama arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4). Regresyon analizi sonucuna göre, FEV₁ ve FVC, KOAH'ta KH toparlanmasını bağımsız olarak tahmin etti ($p<0.05$). Bu değişkenler, KH toparlanması cevabındaki değişimin %49'unu açıkladı (KH toparlanması=(1.075xFEV₁)-(0.615x FVC)-1.11; $r=0.70$, $r^2=0.489$, $F_{(1,20)}=5.55$, $p=0.029$).

Tartışma

Çalışmamız KOAH'lı olgularda kronotropik yetersizlik olduğunu ve bunu bağımsız olarak tahmin eden tek faktörün, MMRC ile ölçülen günlük aktivitelerdeki dispne algılaması olduğunu gösterdi. Dispne algılaması, kronotropik indeks değerinin %44'ünü açıkladı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalarının maksimal istemi egzersiz olan kardiyak otonomik yanitlarını araştırdığımız çalışmamız, klinik olarak stabil olgularda kronotropik yetersizlik olduğunu gösterdi. Kronotropik yetersizlik, egzersize azalmış KH cevabıdır (34) ve kalbin egzersize olan yanıtının fizyolojik olmadığı

Tablo 4. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda kronotropik indeks ve KH toparlanmasının hastaların özellikleri ile ilişkisi

Değişkenler	KH toparlanması	Kronotropik indeks
Sigara, paket x yıl	-0.47 (p=0.019)	-0.17 (p=0.40)
Teofilin, n	0.41 (p=0.044)	0.10 (p=0.64)
MMRC	-0.20 (p=0.35)	-0.47 (p=0.017)
FEV ₁ , %	0.51 (p=0.009)	0.11 (p=0.57)
FEV ₁ /FVC, %	0.76 (p<0.0001)	0.29 (p=0.17)
PEF, %	0.43 (p=0.031)	0.05 (p=0.82)
FEF _{25-75%} , %	0.55 (p=0.004)	0.16 (p=0.44)
HCO ₃ , mEq/L	-0.41 (p=0.045)	-0.21 (p=0.32)
KH başlangıç	0.03 (p=0.87)	0.42 (p=0.039)
KHmax	0.38 (p=0.062)	0.84 (p<0.0001)
%KHmax	0.28 (p=0.17)	0.97 (p<0.0001)
ΔKH, atım/dk	0.23 (p=0.27)	0.59 (p=0.002)
VO ₂ max, ml/kg/dk	0.41 (p=0.041)	-0.06 (p=0.77)

Spearman korelasyon katsayısı
FEF_{25-75%} - zorlu ekspiratuvar akımın %25-75'i, FEV₁ - birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, FVC - zorlu vital kapasite, HCO₃ - bikarbonat iyonu, KH - kalp hızı, MMRC - modifiye Medical Research Council dispne skalası, PEF - tepe akım hızı, VO₂max - zirve oksijen tüketimi

Tablo 3. Kronotropik yetersizliği olan ve olmayan KOAH'lı olguların karşılaştırılması

Değişkenler	Yetersiz (n=12)	Normal (n=13)	p ^φ
Yaş, yıl	58.58±10.48 (39-71)	63.77±11.40 (37-77)	0.19
Vücut ağırlığı, kg	73.67±14.58 (49-97)	60.46±12.30 (45-90)	0.030
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	25.32±3.97 (17.16-31.31)	22.31±3.97 (16.33-31.89)	0.040
Sigara, paket x yıl	44.41±13.39 (25-70)	38.92±28.32 (0-102)	0.47
FEV ₁ , %	46.33±19.56 (21-74)	44.15±14.24 (26-77)	0.98
FVC, %	71.50±20.38 (42-101)	67.23±15.94 (36-88)	0.69
FEV ₁ /FVC, %	63.15±15.05 (42-89)	66.15±13.67 (44-91)	0.61
PEF, %	50.58±21.76 (23-84)	49.53±14.54 (26-81)	0.98
FEF _{25-75%} , %	24.75±14.52 (6-49)	24.46±14.52 (12-64)	0.94
FEF _{75-85%} , %	44.91±19.18 (22-78)	58.61±32.50 (19-82)	0.79
PaO ₂ , mmHg	70.81±6.56 (57.0-79.1)	71.16±10.27 (47-83)	0.53
PaCO ₂ , mmHg	41.65±3.51 (35.8-47.7)	41.79±6.40 (34.8-51.7)	0.87
MMRC	2.08±1.37 (0-4)	1.07±0.64 (0-2)	0.07
İstirahat KH, atım/dk	87.91±17.18 (60-116)	83.46±15.45 (60-107)	0.65
ΔKH, atım/dk	41.41±13.80 (15-62)	57.30±17.77 (43-105)	0.016
VO ₂ max, ml/kg/dk	23.33±10.20 (11.41-50.40)	22.49±11.12 (8.50-42.34)	0.44
Toparlanma KH ₁ , atım/dk	105.25±16.70 (79-137)	126.54±15.76 (83-143)	0.003
KH toparlanması, atım/dk	18.66±13.91 (0-36)	26.15±24.21 (0-97)	0.69
Kronotropik indeks	47.45±18.20 (14-68)	95.54±9.35 (81-119)	<0.0001

Veriler ortalama±standart sapma (min-maks) değerleri olarak sunuldu

φMann Whitney U testi

FEF_{25-75%} - zorlu ekspiratuvar akımın %25-75'i, FEF_{75-85%} - zorlu ekspiratuvar akımın %75-85'i, FEV₁ - birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, FVC - zorlu vital kapasite, KH - kalp hızı, KOAH- kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MMRC- modifiye Medical Research Council dispne skalası, PaCO₂ - arteriyel karbondioksit basıncı, PaO₂ - arteriyel oksijen basıncı, PEF - tepe akım hızı, VO₂ - oksijen tüketimi

ğını gösterir (17). Çalışmamızda olguların sadece %28'i egzersiz sırasında yaşla tahmin edilen KH_{max} 'a ulaşabildi. Olguların %48'inin kronotropik indeksleri %80'nin altındaydı. Kronotropik yetersizliği olan bu olguların, başlangıç KH egzersiz testinin biriminden, bir, üç ve beş dakika sonra ölçülen KH, test sonunda ulaşılan KH_{max} ve % KH_{max} değerleri daha düşüktü. Kronotropik indeks, egzersiz sırasında kaydedilen KH parametreleri (başlangıç KH, KH_{max} , % KH_{max} , ΔKH , egzersiz testinden sonra toparlanma birinci, üçüncü ve beşinci dakika KH) ile ilişkiliydi. Çalışmalar KOAH'ta egzersiz sırasında parasempatik modülasyonda artış olduğunu ve sempatik tonusta bir değişiklik olmadığını göstermiştir (20). Egzersiz sırasındaki parasempatik modülasyon ve obstrüktif havayolu hastalıklarında oluşan geniş intratorasik basınç dalgalanmaları, anormal kardiyak otonomik düzenlemeye ve istirahatta parasempatik tonus artışına neden olur (35). Bu etki, dinamik hiperinflasyon, ekspirasyon sonu akciğer volümlerinde artış ve solunum frekansının artması ile belirginleşebilmektedir (36). Daha düşük KH_{max} 'ın, solunum rezervinin olmamasından, egzersiz ile solunum frekansının artmasından ve artmış yüksek frekans bandından (parasempatik sinir sistemi aktivitesi) kaynaklanıyor olabileceği belirtilmektedir (20).

Çalışmamızda kronotropik yetersizliği olan olguların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerleri, kronotropik cevabı normal olan olgulardan daha fazlaydı. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında çok boyutlu hastalık şiddet ölçüsü ve mortalite göstergesi olan BODE indeksine göre, vücut kitle indeksi ve mortalite arasında negatif bir ilişki vardır (37). Çalışmamızda vücut kitle indeksi normal olan KOAH'lı olgularda elde edilen bu sonuç, vücut kitle indeksinde oluşan artışın, sempatik aktivite yetersizliği üzerinde etkili olabileceğini ifade etmektedir.

Çalışmamızda kronotropik indeks MMRC ile ölçülen günlük aktivitelerdeki dispne algılaması ile ilişkili bulundu. Regresyon analizinde KH ile ilgili olan değişkenler dışındaki değişkenler incelendiğinde, MMRC, kronotropik indeks bağımsız olarak tahmin eden tek faktördü ve %44'ünü açıkladı. Bu durum dispne algılamasındaki artışın, kronotropik yetersizlik semptomlarından biri olmasından kaynaklanmış olabilir (28). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında dispnenin tedavisinde kese-dudak solunumu, solunum kontrolü, pozisyonlama, solunum egzersizleri, egzersiz eğitimi, egzersiz sırasında noninvazif mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi ve helioks kullanılmaktadır (29). Bu yöntemlerin kullanımı ile dispne algılamasının azaltılmasının kronotropik cevaba etkisinin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda %40 KOAH'lı hastada anormal KH toparlanması cevabı olmasına ve ortalama değer sağlıklılardan daha düşük olmasına rağmen, sağlıklı grup ile arasındaki fark anlamlı değildi. Lacasse ve ark.ları (21) bisiklet ergometresi testi sonrası KOAH'lı hastalardaki anormal KH toparlanması oranının %66 olduğunu; Seshadri ve ark.ları (24) ise solunum fonksiyon testi anormallikleri olan olgularda, koşu bandı sonrası %36 oranında anormal KH toparlanması olduğunu belirledi. Çalışmamızdaki olguların FEV₁ değerleri, Lacasse ve ark.nın (21) çalışmadaki değerlere benzer olduğundan, anormal KH toparlanma sıklığının bizim çalışmamızda daha düşük olması, bisiklet ergometresinde oluşan kardiyovasküler zorlanmanın, koşu bandındakinden daha az olmasından ve bizim çalışmamızdaki olguların daha genç olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, anormal KH toparlanması olan olgularda, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} daha düşüktü ve KH toparlanması düzeyi bu solunum fonksiyon testi parametreleri ile ilişkiliydi. Kalp hızı toparlanmasındaki değişimin %49'unu, FEV₁ ve FVC, bağımsız olarak açıkladı. Literatürde KOAH'lı hastalarda düşük FEV₁ düzeyinin, anormal KH toparlanması cevabı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (21, 24). Bizim çalışmamızda FEV₁ ve KH toparlanması arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında prognoz ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan FEV₁, obstrüksiyon şiddetinin belirlenmesinde ve hastalığın evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (25). Çok boyutlu hastalık şiddeti göstergelerini oluşturan parametrelerden biridir (37, 40). Lacasse ve ark.ları (21) KH toparlanması anormallığının ileri evre KOAH'lı hastalarda sık karşılaşılan bir problem olduğunu ifade etmektedir. Çalışmamızda GOLD kriterlerine göre şiddetli ve çok şiddetli obstrüksiyonu olan hastaların %50'sinde anormal KH toparlanması cevabı olduğunun saptanması bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızda, KH toparlanmasının FEV₁ dışında, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{25-75%} ile ilişkili olması; çok değişkenli ilişkilere bakıldığında, FEV₁ ve FVC'nin KH toparlanmasındaki değişimin yaklaşık %50'sini açıklaması; KOAH'ta büyük ve orta havayolu fonksiyonlarının, zirve egzersiz sonrası KH toparlanması cevabını belirlemede önemli olduğunu ifade etmektedir. Seshadri ve ark.ları (24) solunum fonksiyon testinde bozukluk olan olgularda, ileri yaş, yüksek istirahat KH, erkek olmak, düşük fonksiyonel kapasite, düşük FEV₁ ve sigara içiminin, anormal KH toparlanmasını tahmin ettiğini gösterdi. Kalp hızı toparlanması vagal reaktivasyonla sağlanır; KH'nın azalma hızı, egzersiz sırasında gerekli olan sempatik modülasyondan daha hızlı toparlanmayı yansıtır (41). Egzersizden sonra azalmış KH toparlanması, azalmış parasempatik aktivite (42), kötü fiziksel uygunluk düzeyi ve sağlık durumunu (41) ifade eder. Gecikmiş KH toparlanması, kalbe olan belirgin kemoreflaks sempatik girdiden kaynaklanabilir (23).

Hipoksemi iyi bilinen bir periferik nöropati nedenidir ve parasempatik fonksiyonları etkiler (21). Literatürle benzer şekilde (21, 23), hastalarımızın çoğu istirahatta normoksemik olduğundan (istihattta hipoksemi %12), KH toparlanması ve istirahat PaO₂ değerleri (hipoksemi düzeyi) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda KH toparlanması anormal olan olguların, sigara kullanma düzeyi daha yüksek olma eğilimindeydi. Halen sigara içen veya yeni bırakmış olanlarda kronotropik cevap daha düşüktü. Seshadri ve ark.ları (24) sigara içiminin, ileri yaş, yüksek istirahat KH, erkek olmak, düşük fonksiyonel kapasite (egzersiz testinde ulaşılan zirve MET) ve düşük FEV₁ ile birlikte, azalmış KH toparlanması cevabını tahmin ettiğini göstermiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında fonksiyonel düzey sağkalım için son derece önemli bir parametredir (21, 37). Çalışmalar KOAH'ta egzersizden bir dakika sonraki KH toparlanmasının, zirve egzersiz kapasitesinden bağımsız olduğunu gös-

termiştir (21). İki dakika sonraki değer ise, iş yüküne bağımlıdır (14). Lacasse ve ark.ları (21) bisiklet ergometresinde ulaşılan zirve iş yükü ve Cole ve ark.ları (31) koşu bandı efor testi (Bruce protokolü)'nde MET ile değerlendirilen düşük egzersiz kapasitesinin, KH toparlanmasını belirleyen bağımsız bir faktör olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda, Cole ve ark.nın (31) bulguları ile uyumlu olarak, koşu bandı efor testinin son aşamasında ulaşılan VO₂max, KH toparlanması ile ilişkili bulundu. Bu sonuç, testin koşu bandında yapılmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmanın kısıtlamaları

Bu çalışmanın yalnızca erkek KOAH'lı hastaların sonuçlarını rapor etmesi, bulguların kadın hastalara genellenmesini etkilemektedir. Kadın hastaların koşu bandı testine olan KH toparlanması ve kronotropik yanıtları farklı olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, erkeklerde daha yaygın olarak görüldüğünden, çalışmamıza yalnızca erkek hastalar dahil edildi. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları, ülkemizdeki KOAH popülasyonunun önemli bir bölümüne yönelik değer taşımaktadır. Bu çalışmada otonomik cevapları, KH değişkenliği ve baroreseptör duyarlılığı ölçerek değerlendirmedik. Kronotropik indeks ve KH toparlanması, dereceli olarak artan egzersiz testi sırasında, kolaylıkla elde edilebilen parametrelerdir (17, 24). Mortalite ile ilişkili olmaları ve risk azaltılmasında önemli olmalarına rağmen (17, 18, 42, 43), her zaman egzersiz testi sonuçlarında rapor edilememektedir. Çalışmamızın sonuçları, efor testinin yorumlanması ve riskli hastaların belirlenmesinde bu değişkenlerin kullanılabilirliğini göstermektedir.

Belirtilen kısıtlamalara rağmen, bu çalışmada dereceli olarak artan egzersizdeki kronotropik indeks ve KH toparlanması cevaplarının kardiyak otonom aktiviteyi değerlendirmede kullanılabilirliği gösterildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında otonom sinir sistemini araştıran diğer çalışmaların bulgularının ötesinde, bu çalışmada KOAH'ta kronotropik indeksi ve KH toparlanmasını tahmin eden faktörler regresyon analiz ile belirlendi. Regresyon analizinin kullanılması, her bir değişkenin bireysel katkısını göstermesi açısından önemlidir. Bu yaklaşımla, MMRC ile ölçülen dispne algılamasının kronotropik cevabı belirleyen bağımsız bir faktör olduğu gösterildi. Önceki çalışmalarda çoğunlukla Bruce protokolü kullanılmıştır (31). Bu çalışmada egzersiz testine olan yanıtların belirlenmesinde, daha yavaş bir protokol olan Sato protokolü kullanılması, önceki çalışmaların bulgularını başka bir protokolda de göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda maksimal istemli egzersiz olan kronotropik cevap, sağlıklı olgulardan daha düşüktür. Kalbin egzersiz sırasında metabolik istekleri karşılamak için hızlanmasını etkileyen en önemli faktör, günlük aktiviteler sırasında algılanan dispne düzeyidir. Dispnenin desensitizasyonuna yönelik yaklaşımların kullanımının, kronotropik cevaba etkisi araştırılmalıdır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
2. LoRusso TJ, Belman MJ, Elashoff JD, Koerner SK. Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *Chest* 1993; 104: 1748-54.
3. Bauerle O, Chrusch CA, Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 57-68.
4. Carlson DJ, Ries AL, Kaplan RM. Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1991; 100: 307-11.
5. Vassaux C, Torr-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Celli BR, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275-82.
6. Odusan O, Familoni OB, Raimi TH. Correlates of cardiac autonomic neuropathy in Nigerian patients with type 2 diabetes mellitus. *Afr J Med Med Sci* 2008; 37: 315-20.
7. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-70.
8. Kim JA, Park YG, Cho KH, Hong MH, Han HC, Choi YS, et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 97-103.
9. McLaren A, Kerr S, Allan L, Steen IN, Ballard C, Allen J, et al. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke* 2005; 36: 1026-30.
10. Tekin G, Tekin A, Kılıçarslan EB, Haydardedeoğlu B, Katırcıbaşı T, Koçum T, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol* 2008; 130: 49-55.
11. Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl F: F72-80.
12. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
13. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-83.
14. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1529-35.
15. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: H132-41.
16. Lauer MS. Chronotropic incompetence: ready for prime time. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 431-2.
17. Ellestad MH. Chronotropic incompetence: the implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996; 93: 1485-7.
18. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in

- predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 215-21.
19. Volterrani M, Scavini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106: 1432-7.
 20. Barthels MN, Jelic S, Ngai P, Basner RC, De Meersman RE. High-frequency modulation of heart rate variability during exercise in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 863-9.
 21. Laccase M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 877-86.
 22. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa VRA, Marques DSO, Cavalheri V, et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung* 2008; 186: 393-401.
 23. Ba A, Delliaux S, Bregeon F, Levy S, Jammes Y. Post-exercise heart-rate recovery in healthy, obese and COPD subjects: relationship with blood lactic acid and PaO₂ levels. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 52-8.
 24. Seshadri N, Gildea T, McCarthy K, Pothier C, Kavuru MS, Lauer MS. Association of an abnormal exercise heart rate recovery with pulmonary function abnormalities. *Chest* 2004; 125: 1286-91.
 25. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) executive summary. *Respir Care* 2001; 46: 798-25.
 26. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587-600.
 27. Sweer L, Zwillich CW. Dyspnea in the patients with chronic obstructive pulmonary disease: etiology and management. *Clin Chest Med* 1990; 11:417-45.
 28. Sato I, Takaki H, Keta K, Haze K, Ohe T. Maladaptation after successful revascularization in anginal patients without transmural infarction. *Clin Cardiol* 1987; 10: 328-34.
 29. Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-81.
 30. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281: 524-9.
 31. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New Engl J Med* 1999; 341: 1351-7.
 32. Green SB, Salkind NJ, Akey TM. Using SPSS for Windows: Analyzing and Understanding Data. 2nd ed. New Jersey: Prentice Hall; 2000.
 33. Tabachnick BG, Fidell LS. Using Multivariate Statistics. 3rd ed. New York: Harper Collins College Publishers; 1996.p.150.
 34. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen JT, et al. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 1896-902.
 35. Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Millar RN, Zwi S. Reflex heart rate control in asthma. Evidence of parasympathetic overactivity. *Chest* 1985; 87: 644-8.
 36. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395-9.
 37. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
 38. Gentlesk PJ, Markwood MTT, Atwood JE. Chronotropic incompetence in a young adult- case report and literature review. *Chest* 2004;125; 297-301.
 39. Uronis HE, Currow DC, Abernethy AP. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 289-304.
 40. Azarisman MS, Fauzi MA, Faizal MP, Azami Z, Roslina AM, Roslan H. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J* 2007; 83: 492-7.
 41. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodological issues. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1980-7.
 42. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392-8.