

Noninvaziv Mekanik Ventilatör Kullanan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklı Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği

Heart Rate Variability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated by Noninvasive Mechanic Ventilation

Yusuf Karavelioğlu,
* **Hekim Karapınar,**
** **Zuhal Karakurt,**
* **Alim Erdem,**
Zekeriya Kaya,
Hasan Kaya,
* **İbrahim Gül,**
Zekeriya Küçükdurmaz,
** **Özlem Yazıcıoğlu Moçin,**
Cevat Kıрма

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

** Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas*

*** Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Solunumsal Yoğun Bakım Bölümü, İstanbul*

*Geliş Tarihi: 06.12.2010
Kabul Tarihi: 04.04.2011*

İletişim Adresi

Dr. Yusuf Karavelioğlu
Cumhuriyet Üniversitesi,
Araştırma ve Uygulama
Hastanesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı 58140 Sivas
e-posta
drhekim@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kronik solunum yetmezliği nedeni ile uzun dönem noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulanan ileri solunum yetersizlikli KOAH hastalarının kalp hızı değişkenliği (KHD) araştırıldı.

Hastalar ve Metod: Evde uzun dönem noktürnal NİMV kullanan sinüs ritminde 27 çok ağır KOAH hastası (58±8 yaş, 9 K) ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş solunum sıkıntısı olmayan 23 gönüllü (56±8 yaş, 11 K) çalışmaya alındı. Olgulara solunum fonksiyon testi, arter kan gazı analizi, transtorasik ekokardiyografi, 24 saatlik ambulator elektrokardiyografi incelemesi yapıldı. Ambulator EKG kaydında zaman-alan KHD analizi yapıldı.

Bulgular: NİMV kullanırken hastaların %52'si NYHA fonksiyonel kapasite sınıf II, %36'sı sınıf III, %12'si sınıf IV idi. Hasta grubu yaş ve cins yönünden kontrol grubuyla benzerdi (her ikisi için de $p>0.05$). KOAH olgularının kalp hızı anlamlı yüksek ($p<0.01$) bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları benzer ($p>0.05$), sistolik pulmoner arter basıncı ise KOAH olgularında anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) bulundu. KOAH grubunun 24 saatlik ortalama kalp hızı daha yüksekti. Normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN) 24 saat, gece ve gündüz değerleri, SDNN indeksi (SDNNİ), normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması (SDANNİ) değerleri KOAH'lılarda anlamlı olarak daha düşüktü. SDNN günlük cihaz kullanım süresi, yoğun bakım yatış ve entübasyon sıklığı ve PaCO₂ ile ters ilişkili bulundu. SDNNİ ise fonksiyonel kapasite, günlük cihaz kullanım süresi, yoğun bakım yatış sayısı ve PaCO₂ ile ters, beklenin yüzdesi olarak zorlu vital kapasite (%FVC) ve beklenin yüzdesi olarak birinci saniye zorlu vital kapasite (%FEV₁) ile doğru ilişkili bulundu.

Sonuç: İleri KOAH olgularında KHD parametreleri bozulmuştur. Bu bozulma hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve NİMV tedavisine rağmen devam etmektedir. Bu hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından halen yüksek risklidirler ve yakın takip gerektirirler.

Anahtar Kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, Kalp Hızı Değişkenliği.

ABSTRACT

Aims: This study aimed to investigate heart rate variability (HRV) of patients with severe COPD who are treated by noninvasive mechanic ventilation (NIMV).

Patients and Method: Twenty-seven patient (58±8 years, 9 F) with severe COPD treated by nocturnal NIMV at home and 23 sex and age matched voluntee-

ers (56±8 years, 11 F) who has not dyspnea as a control group recruited in the study. Subjects underwent spirometry, blood gas analysis, transthoracic echocardiography, 24 hours ambulatory ECG analysis. Time domain HRV analysis performed from ambulatory ECG records.

Results: 52% of patients at NYHA functional class II, 36% at class III, and 12% at class IV when they have been treated by NIMV. Groups were similar for age and sex ($p>0.05$ for both). Heart rates of patients were higher significantly than controls' ($p<0.01$). Left ventricular ejection fractions were similar of groups ($p>0.05$). But, systolic pulmonary pressures were higher of COPD group ($p<0.01$). 24 hours heart rate was higher, and standard deviation of normal R-R intervals (SDNN) 24 hours, SDNN night, SDNN day, SDNN index (SDNNI) and standard deviation of mean R-R intervals (SDANNI) values were lower in COPD group significantly. SDNN was inversely correlated with duration of daily NIMV usage, intensive care unit administration and entubation rate and PaCO₂. SDNNI was inversely correlated with functional class, duration of daily NIMV usage, intensive care unit administration rate and PaCO₂. Else, SDNNI was correlated with predicted forced vital capacity % (FVC%) and predicted forced expiratory volume at 1 second % (FEV1%).

Conclusion: Time domain HRV decreases in patients with severe COPD. Decrease is correlated with severity of disease, and it presents in despite of the chronic nocturnal NIMV application. These patients have high risk for cardiovascular morbidity and mortality and should be monitored and management for cardiovascular events.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Noninvasive Mechanic Ventilation, Heart Rate Variability.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (2,3). Özellikle ileri semptomatik hastalarda ani ölüm sıklıkla görülür (2,3). Bu durum çoğu KOAH hastasında bilinen kalp hastalığı olmamasına rağmen gerçekleşmektedir (2-4). Bu yüzden KOAH hastalarında kardiyovasküler riskin belirlenmesi ve yönetilmesi önemlidir. Kardiyovasküler riski belirlemede önemli ve güncel bir yöntem kalp hızı değişkenliği (KHD) analizidir. Sempatovagal dengenin göstergesi olan KHD'nin azalmasının kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olduğu kalp yetersizliği (5), koroner arter hastalığı (6), diyabetes mellitus (7) ve hipertansiyon (8) gibi birçok sistemik hastalıkta ve genel toplumda (9) gösterilmiştir. KOAH hastalarında da KHD'nin hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak azaldığı gösterilmiştir (10,11). KOAH'da akut alevlenmelerin (12) ve ağır olguların kronik (13) tedavisinde non-invazif mekanik Ventilasyonun (NİMV) yararlı olduğu gösterilmiştir. Hem akut KOAH alevlenmesi tedavisi (14) hem de kronik tedavide (10) NİMV kullanımının kalp hızı değişkenliğini düzelttiği gösterilmiştir. Ancak kronik NİMV tedavisi alan çok ağır KOAH hastalarındaki sempatovagal dengenin durumuyla ilgili yeterli veri yoktur. Çalışmamızda uzun süreli NİMV kullanan, stabil, çok ağır KOAH hastalarının sempatoval denge göstergesi ve kardiyak risk göstergesi olarak kalp hızı değişkenliği araştırıldı.

METOD

Hastalar ve Kontrol Grubu

Uzun süredir (14±6 ay, sınırlar 3-28 ay) evde noktörsel NİMV kullanan, sinüs ritminde olan, stabil, çok ağır, 27

ardışık KOAH hastası çalışmaya alındı. Takibinde hepsi en az bir kez yoğun bakıma yatmıştı. %75'i ise son bir yılda en az bir kez yoğun bakıma yatmıştı. İki hastaya daha önceki yoğun bakım yatışlarında trakeostomi açılmış ve trakeostomiden aralıklı mekanik ventilatör desteği verilmişti. Ancak inceleme sırasında hastaların hepsi ayaktan takip edilmekteydi. Hastaların NİMV cihazları iki seviyeli (bi level) pozitif havayolu basıncı (BiPAP) uygulayan, soluk zaman garantili (ST) BiPAP/ST ve spontan solunuma basınç destekli (BiPAP/S) olarak kayıt edildi. Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) ve inspiratuvar pozitif havayolu basıncı (iPAP), günlük kullanım saatleri cihaz üzerinden kayıt edildi.

KOAH teşhisi daha önce tanımlanan ölçütlere göre yapıldı (1). Bu sınıflandırmaya göre hastaların tamamı evre IV'dü (1). KOAH'tan başka solunum sıkıntısı yapan; obstrüktif uyku apnesi, kifoskolyoz, obezite-hipoventilasyon sendromu, restriktif akciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Tiroid disfonksiyonu, atriyal fibrilasyonu, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan (ejeksiyon fraksiyonu <%50), önemli kalp kapak hastalığı olan (hafiften fazla aort veya mitral yetersizliği, orta-ileri mitral veya aort darlığı) denekler çalışma dışı tutuldu. Hastaların KHD bulgularını değerlendirmek için, yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş solunum sıkıntısı olmayan 23 gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı, çalışma protokolu yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Spirometri Testi, Kan Gazı Analizi ve Ekokardiyografik İnceleme

Tüm katılımcılara daha önce belirlenmiş kurallara uygun olarak spirometri testi yapıldı (15). Spirometri dört kez tekrarlandı, sonuçları en iyi olanı alındı. Zorlu vital kapasite (FVC) hacmi, beklenen FVC'nin yüzdesi (FVC%), birinci

saniyedeki zorlu vital kapasite (FEV1) hacmi ve beklenen yüzdesi (FEV1%), FEV1/FVC oranı tespit edildi. Tüm katılımcılardan gün ortasında normal oda havası solurken radyal arterden kan gazı alındı. Kan gazında pH, PaCO₂, PaO₂, SaO₂ tespit edildi. Sol dekübit pozisyonda transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları modifiye Simpson yöntemi ile ölçüldü. Sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) triküspit kaçak jetinden hesaplandı. Tüm ekokardiyografik ölçümler önceden belirlenmiş kurallara uygun olarak yapıldı (16).

Holter Elektrokardiyografi ve Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Tüm deneklerden 12 derivasyonlu 24 saatlik ambulatuvar elektrokardiyografi (EKG) kaydı elde edildi (Cardioscan 12 Premier Holter System, DMS, Stateline, NV, ABD). Deneklere kayıt sırasında günlük aktivitelerine devam etmeleri bildirildi. Kayıtlar denekleri bilmeyen deneyimli bir kardiyolog tarafından incelenip, parazitli kayıtlar çıkarıldıktan ve R-R aralıkları düzeltildikten sonra programla (CardioScan-12 Holter ECG Systems, DMS Software) analiz edildi. Süreklilik gösteren bir EKG kaydından R-R mesafeleri (takogram) elde edildi. Nitelikli sinüs atımlarının < %85 olduğu veya 18 saatten kısa süreli olan kayıtlar değerlendirilmeye alınmadı. KHD zaman alan analizi belirlenmiş kurallara uygun olarak yapıldı (17). Ortalama kalp hızı, tüm normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), tüm kayıttaki 5 dakikalık segmentler için normal R-R aralıklarının standart sapmalarının ortalaması (SDNN indeksi -SDNNİ), tüm kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması (SDANN) zaman alan analizi için seçildi.

İstatistik

Parametrik değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında grupların varyansları farklı değilse t-testi, farklı ise Mann-Whitney testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin ilişkisini değerlendirmede Pearson korelasyon analizi, kategorik değişkenlerin ilişkisini değerlendirmede korelasyon Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizler SPSS programı (Versiyon 11.5, SPSS inc, IL, ABD) ile yapıldı. P<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İnceleme yapıldığında hastaların %19'u BiPAP, %69'u BPAP/ST, %12'si BPAP/S cihazı kullanmaktaydı. Ekspiratuvar PAP 6.0±0.5 mmHg, inspiratuvar PAP 17.5±5.3 mmHg olarak tespit edildi. Günlük cihaz kullanım süresi 7±2 saat (sınırlar 2-10) olurken, hastaların 23'ünde (%85) cihaz uyumu izlendi. Hastalardan 25'i ayrıca nazal kanül veya maskeyle oksijen kullandı. Tedavi altında iken has-

taların %52'si NYHA (New York Kalp Derneği) fonksiyonel kapasite (FK) sınıf II, %36'sı sınıf III, %12'si sınıf IV idi. KOAH ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. KOAH grubunda sigara içme öyküsü anlamlı olarak fazlaydı. Ancak aktif içicilik iki grupta da benzerdi. Hipertansiyon sıklığı KOAH grubunda anlamlı olarak fazlaydı. Ancak tedavi ile grupların hem sistolik hem diyastolik tansiyonları benzerdi. Diyabetes Mellitus sıklığı benzerdi. Dislipidemi KOAH grubunda daha azdı. İki grupta da bilinen koroner arter hastalığı olan birey yoktu. Grupların vücut kitle indeksi (VKİ)'leri benzerdi. KOAH grubunun dinlenme kalp hızı anlamlı olarak daha yüksekti. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları benzerdi. KOAH grubunun sistolik pulmoner arter basıncı belirgin olarak daha yüksekti. FVC hacim, FVC%, FEV1 hacim ve FEV1% değerleri KOAH grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. FEV1/FVC oranı anlamlı farklıydı. Kan gazı analizinde pH benzer iken, PaCO₂, PaO₂, SaO₂ anlamlı farklıydı (Tablo 1).

Tablo 1. KOAH ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

	KOAH (n:27) (ortalama±SD)	Kontrol (n:23) (ortalama±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	58±9	56±8	0.233
Kadın cinsiyet	9 (%33)	11 (%41)	0.379
Sigara içme öyküsü	27 (%100)	3 (%13)	0.001
Aktif sigara içiciliği	6 (%22)	3 (%13)	0.233
Hipertansiyon	13 (%48)	4 (%17)	0.035
Sistolik tansiyon (mmHg)	129±16	128±18	0.751
Diyastolik tansiyon (mmHg)	79±10	80±13	0.837
Diyabetes mellitus	3 (%11)	3 (%13)	0.771
Dislipidemi	1 (%4)	7 (%30)	0.006
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	31±10	29±6	0.183
Dinlenme kalp hızı	87±16	71±8	0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	63±8	65±3	0.20
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	58±14	29±9	0.01
FVC hacim (ml)	895±392	3241±996	0.001
FVC %	32±11	87±9	0.001
FEV1 hacim (ml)	632±203	2999±897	0.001
FEV1 %	26±9	85±9	0.001
FEV1/FVC	64±18	87±9	0.001
pH	7.41±0.06	7.39±0.01	0.207
PaCO₂ (mmHg)	65±14	36±4	0.001
PaO₂ (mmHg)	64±22	82±4	0.003

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV: Zorlu Ekspiratuvar Volüm Kapasite, PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

Kalp Hızı Değişkenliği

Yirmi dört saatlik ortalama kalp hızı KOAH grubunda kontrol grubundan anlamlı daha yüksekti. SDNN, SDNNi, SDANN anlamlı olarak daha düşüktü. SDNN 24 saat, gece ve gündüz kayıtlarında anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH ve Kontrol Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

	KOAH (ortalama±SD)	Kontrol (ortalama±SD)	P değeri
Ortalama kalp hızı	88±14	80±16	0.045
SDNN-24 saat	92±35	140±46	0.001
SDNNi	38±13	54±16	0.002
SDANNi	80±39	129±48	0.001
SDNN gece	76±26	115±52	0.008
SDNN gündüz	84±35	122±32	0.001

SDNN: Normal R-R Aralıklarının Standart Sapması, SDNNi: SDNN İndeksi, SDANNi: Normal R-R Aralıklarının Ortalamalarının Standart Sapması

Ortalama kalp hızı fonksiyonel kapasite, kan gazı parametrelerinden PaCO₂ ile ilişkili bulundu. Spirometre parametrelerinden ise FVC ve FEV1% ile ters ilişkili bulundu (Tablo 3). SDNN klinik bulgulardan yaş (r=-0.364, p=0.02), fonksiyonel kapasite, VKİ (r=-0.448, p=0.013), HT varlığı (r=-0.352, p=0.032) sistemik tansiyon (sistolik: r=-0.453, p=0.012; diyastolik: r=-0.456, p=0.011) ile ters ilişkili bulundu. Ayrıca, PABs (r=-0.449, p=0.015), günlük cihaz kullanım süresi, son bir yılda yoğun bakım yatışı (r=-0.380, p=0.047) ve entübasyon sıklığı (r=-0.365, p=0.049) ile ters ilişkili bulundu. Kan gazı parametrelerinden PaCO₂ ile ters ilişkiliydi. Spirometri parametreleri ile korelasyonu saptanamadı (Tablo 3). SDNN-Gece, fonksiyonel kapasite (r=-0.422, p=0.009), sistemik tansiyon (sistolik: r=-0.432, p=0.017; diyastolik: r=-0.327, p=0.044), sistolik PAB, günlük cihaz kullanım süresi ve PaCO₂ ile ters ilişkili bulundu. SDNN-Gündüz, fonksiyonel kapasite, PABs (r=-0.441, p=0.017), cihaz kullanım süresi (r=-0.754, p=0.007) ve son bir yılda yoğun bakım yatış sayısı (r=-0.390, p=0.049), entübasyon sayısı (r=-0.365, p=0.048) ve PaCO₂ ile ters ilişkili bulundu. FVC% ve FEV1% ile doğru ilişkili bulundu (Tablo 3). SDNNi, yaş (r=-0.519, p=0.001), VKİ (r=-0.388, p=0.044), fonksiyonel kapasite, HT varlığı (r=-0.399, p=0.018), sistemik tansiyon (sistolik: r=-0.333, p=0.045; diyastolik: r=-0.256, p=0.048) ile ters ilişkili bulundu. Ayrıca, PABs, günlük cihaz kullanım süresi, yoğun bakım yatış sayısı, PaCO₂ ile ters ilişkili, FVC% ve FEV1% ile doğru ilişkili bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri İle Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İlişkisi

	Korelasyon katsayısı (r)	P Değeri
Ortalama kalp hızı-Fonksiyonel kapasite	0.325	0.049
Ortalama kalp hızı-PaCO₂	0.434	0.024
Ortalama kalp hızı-FVC%	-0.551	0.015
Ortalama kalp hızı-FEV1%	-0.506	0.027
SDNN 24 saat-Fonksiyonel kapasite	-0,574	<0.001
SDNN 24 saat-Günlük cihaz kullanım süresi	-0.704	0.016
SDNN 24 saat-PaCO₂	-0.409	0.034
SDNN gece-Fonksiyonel kapasite	-0.422	0.009
SDNN gece-Sistolik pulmoner arter basıncı	-0.518	0.004
SDNN gece-Günlük cihaz kullanım süresi	-0.719	0.013
SDNN gece-PaCO₂	-0.380	0.05
SDNN gündüz-Fonksiyonel kapasite	-0.579	<0.001
SDNN gündüz-Cihaz kullanım süresi	-0.754	0.007
SDNN gündüz-PaCO₂	-0.437	0.023
SDNN gündüz- FVC%	0.434	0.045
SDNN gündüz- FEV1%	0.405	0.049
SDNNi- Fonksiyonel kapasite	-0.498	0.002
SDNNi -Hipertansiyon	-0.399	0.018
SDNNi-Sistolik pulmoner arter basıncı	-0.520	0.001
SDNNi -Günlük cihaz kullanım süresi	-0.452	0.041
SDNNi -Yoğun bakım yatış sayısı	-0.448	0.028
SDNNi -PaCO₂	-0.435	0.026
SDNNi -FVC%	0.488	0.040
SDNNi - FEV1%	0.432	0.047

PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV: Zorlu Ekspiratuar Volüm, SDNN: Normal R-R Aralıklarının Standart Sapması, SDNNi: SDNN İndeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik solunum yetersizliği nedeniyle evde noktörmal NİMV tedavisi alan KOAH ogularının tedaviye rağmen KHD parametrelerinin bozulmuş olduğu bulundu. NİMV'nin ileri solunum sıkıntısı olan hastalarda önemli semptomatik fayda sağladığı gösterilmiştir (12-14,18-22). Bu etkisini akciğer kompliyans bozukluğunu düzelterek, alveoler hipoventilasyonu azaltarak, yorulmuş solunum kaslarını dinlendirerek meydana getirmiş olabileceği bildirilmiştir (19,23). Ayrıca KOAH'lı hastalarda ekspiryum sonunda alveollerde oluşan pozitif basıncı dengeleyerek solunum kaslarının iş yükünü azalttığı bildirilmiştir (19,20). NİMV ile KOAH'lı hastalarda gündüz PaO₂ ve PaCO₂, gece PaCO₂ değerlerinin düzeldiği ve hayat kalitesinin iyileştiği (21) ve yürüme mesafesinde anlamlı artma olduğu gösterilmiştir (10,22). İleri solunum sıkıntısı olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu (2-4), KHD'nin bozulduğu ve KHD ile kardiyovasküler mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiş-

tir (10,11). KHD'nin bozulması ve yüksek kardiyovasküler mortalitenin nedeni çok açık olmamakla birlikte solunum sıkıntısının yol açtığı sempatik aktivasyonla ilişkili olabilir (24,25, 26). Ayrıca, KOAH'lılarda parasempatik disfonksiyonun yaygın olduğu da bildirilmiştir (27). Sempatik sistemin aktivasyonu ve parasempatik sistemin disfonksiyonu ile sempatovagal denge sempatik sistem lehine bozulmuş olur. Bu durum aritmik olayları ve ani ölüm sıklığını artırabilir. KHD sempatovagal dengenin göstergesi olarak yaygın çalışılmıştır. Azalmış KHD'nin farklı nedenlere bağlı solunum yetersizliği olan hastalarda da morbidite ve mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (11). NİMV'nin birçok sebebe ve KOAH'a bağlı solunum sıkıntısı olan hastalarda KHD parametrelerini düzelttiği bildirilmiştir (10,14). NİMV'in KHD'yi nasıl düzelttiğine dair kesin bir bilgi olmamakla birlikte solunum sıkıntısını gidererek sempatik uyarılmayı sınırlandırmasıyla ilişkili olabilir (24,28). Ayrıca, KOAH'lı hastalarda solunum hızının azaltılmasının sempatik uyarıyı azalttığı gösterilmiştir (29) ve NİMV tedavisinin pozitif hava yolu basıncı ile baroreseptör refleksleri etkileyebileceği de bildirilmiştir (30). Sonuç olarak NİMV sempatovagal dengenin normalleşmesine katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda ortalama kalp hızının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Ortalama kalp hızının yaş, HT varlığı ve fonksiyonel kapasiteyle ilişkili olarak arttığı bulundu. Bu bulgular önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur (31). Ayrıca kan gazı parametrelerinden PaCO₂ ile pozitif, spirometri değerlerinden FVC% ve FEV₁% ile ters yönlü ilişkili bulundu. Bu bulgular ortalama kalp hızının hastalığın şiddeti ile olan sıkı ilişkisini gösterir. Daha önceki çalışmalarda (32,33) gösterilmiş olan FEV₁'in kardiyovasküler mortalite ile ilişkisini doğrulayıcı niteliktedir. KOAH hastalarındaki artmış kalp hızında, tedavide kullanılan beta agonistler, antikolinergikler ve teofilin gibi ilaçların katkısı gözardı edilemez. Ancak bu durum yüksek risk olduğu gerçeğini yok etmez ve tedaviye rağmen riskin devam ettiğinin bulgusu olarak değerlendirilebilir.

KHD değerlendirmesi için birçok parametre tanımlanmıştır. Bu parametrelerin birçoğunun birbirleriyle sıkı ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Zaman alan parametreleri solunum sıkıntısı olan hastalarda parazitlerden daha az etkilenmesi sebebiyle önerilmiştir (17). Değerlendirmesi daha kolay olan ve uzun süreli kayıtlarda daha faydalı olan (17) zaman alan KHD parametrelerinden SDNN, SDNN_i ve SDANN çalışmamızda kullanıldı. Bu parametrelerin üçü de hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. SDNN için bu farklılık 24 saat, gece ve gündüz kayıtlarında da anlamlı idi. Daha önceki çalışmalarda KOAH'lı hastalarda aynı parametreler değerlendirilmiştir (10,14). Bu çalışmalarda KOAH'lı hastaların bulguları NİMV tedavisi almayan benzer özellikteki hastaların (10) bulguları veya NİMV tedavisi öncesi bulgularıyla (10,14) karşılaştırılmıştır. Ve bu değişkenlerde NİMV tedavisiyle düzelme olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise KOAH'lı hastaların bulguları solunum sıkıntısı olmayan hastaların bulguları ile karşılaştırıldı ve referans

değerlerden uzak olduğu bulundu. SDNN, SDNN_i ve SDANN yaş, fonksiyonel kapasite, VKİ ve HT varlığı ile ters ilişkili bulundu. Bu bulgular daha önceki çalışma sonuçlarıyla benzerdir (6,9). Ayrıca hastaların klinik olarak durumlarını ifade eden günlük cihaz kullanım süresi, son bir yılda yoğun bakım yatışı ve entübasyon sıklığı ile ters ilişkili bulundu. Kan gazı parametrelerinden PaCO₂ ile ters ilişkili bulundu. Bu bulgular KHD analizinin hastanın klinik ve laboratuvar bulgularıyla uyumunu ve klinik olay olma ihtimalini belirlemede değerini gösterir.

Sınırlılıklar

Kontrol grubu olarak NİMV almayan ileri KOAH hastaları alınmaması sınırlılık olarak bildirilebilir. Ancak NİMV'in KOAH hastalarında KHD üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın amacı tedaviye rağmen risk değerlendirmesi olması yönüyle solunum sıkıntısı olmayan gönüllülerle eşleştirme yapıldı. Ayrıca etkinliği ispatlanmış bir tedaviden hastaları yoksun bırakmak etik olmazdı. KOAH hastalarının kullandığı beta-agonistler, antikolinergik ilaçlar KHD analizini etkilemiş olabilirler. Bu durum sonuçların değerlendirilmesinde bir ölçüde zorluk oluştursa da, bu hastaların kardiyovasküler risklerinin halen yüksek olduğu bulgusunu saklamaz. Ayrıca çalışmamızda kardiyovasküler yüklenme durumunu gösteren natriüretik peptidler gibi biyokimyasal parametrelerin çalışılmamış olması eksiklik olarak sayılabilir. Hasta sayısının düşük olması ve sadece çok ağır KOAH olgularının alınmış olması çalışma sonuçlarının tüm KOAH hastalarına yansıtılmasını engeller. Ancak ileri semptomatik birçok kez yoğun bakım yatışı yapılmış uzun süredir NİMV kullanan görece az görülen bir grup olması nedeniyle sonuçları değerlidir.

SONUÇ

NİMV kullanan KOAH hastalarında KHD parametreleri bozulmuştur. Bu bozulma hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Morbiditeyi azalttığı gösterilmiş bir tedavi olan NİMV'e rağmen bu hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından halen yüksek risklidirler ve kardiyovasküler olay yönünden yakın takip ve tedavileri gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
3. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.

4. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
5. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
6. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
7. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-7.
8. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293-7.
9. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
10. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of Nocturnal Noninvasive Mechanical Ventilation on Heart Rate Variability of Patients With Advanced COPD. *Chest* 2007;131:156-63.
11. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PIZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1998;113:327-33.
12. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
13. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients (AIPO). *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
14. Yazici M, Uzun K, Ulgen MS, Teke T, Maden E, Kayrak M, et al. The acute effect of bi-level positive airway pressure on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:426-30.
15. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
16. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-119.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
18. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
19. Goldberg P, Reissmann H, Maltais F, Ranieri M, Gottfried SB. Efficacy of noninvasive CPAP in COPD with acute respiratory failure. *Eur Respir J*, 1995;8:1894-900.
20. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1069-76.
21. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
22. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1335-41.
23. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:643-69.
24. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:597-601.
25. Brown SJ, Howden R. The effects of a respiratory acidosis on human heart rate variability. *Adv Exp Med Biol* 2008;605:361-5.
26. Tukek T, Yildiz P, Atilgan D, Tuzcu V, Eren M, Erk O, et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 2003;88:199-206.
27. Tug T, Terzi SM, Yoldas TK. Relationship between the frequency of autonomic dysfunction and the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurol Scand* 2005;112:183-8.
28. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:473-9.
29. Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuss G, et al. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:387-92.
30. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Douglas Bradley T. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000;18:1257-62.
31. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:469-80.
32. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH, Tockman MS, Bryant SH, Spurgeon HA. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985;38:703-10.
33. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.