

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

EVALUATION OF AUTONOMIC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Tuncer TUĞ*, Ahmet AYAR**, Münire AVCI***, Tahir K. YOLDAŞ****, Emir DÖNDER*****

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,
** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,
*** Araş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,
**** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,
***** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) bulunan kişilerde klinik solunum yetersizliği ve hipoksemik nöral hasar yokluğunda bile, hava yolu rezistansının ve solunum işinin arttığı, otonomik fonksiyonların etkilendiği bildirilmektedir. Bu yüzden sempatik ve parasempatik sinir sistemi dengesinin değerlendirilmesi KOAH patolojisinin anlaşılmasında ve klinik olarak da KOAH'lı hastaların tedavisinde faydalı olabilir. Bu çalışmada, KOAH'lı hastalarda mevcut olduğu düşünülen otonomik sinir sistemi bozuklukları non-invaziv otonomik testlerle araştırılmıştır. Çalışmaya herhangi bir hipoksik nöral hasarı olmayan, yaşları 58-75 arasında olan KOAH'lı (yaş ortalamaları ve \pm SD: 65.3 ± 4.4) 23 erkek 8 kadın hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaşta 25 sağlıklı kişi (yaş ortalamaları ve \pm SD: 65.7 ± 6.3) alındı. Her iki grupta da bazal kalp hızı tayininden sonra, parasempatik otonomik fonksiyonlar Valsalva manevrası, derin soluma testi, dik pozisyonda EKG'de kalp hızı değişiklikleri saptanarak değerlendirildi. Sempatik otonomik fonksiyonlar ise ayağa kalkmaya karşı sistolik kan basıncı değişikliği ölçülerek değerlendirildi. KOAH'lı hasta grubunda, kontrol grubuna göre bazal kalp hızı, sırasıyla (81.5 ± 10 ve 74.5 ± 6.1 /dakika, $p < 0.05$), Valsalva manevrası (19.5 ± 1.1 ve 12.3 ± 0.9 /dakika, $p < 0.001$), derin soluma testi (20.5 ± 1.6 ve 10.2 ± 0.9 , $p < 0.001$), dik pozisyonda kalp hızı farkı (14.4 ± 9 ve 5.8 ± 2.5 , $p < 0.001$) anlamlı düzeyde yüksekti. Ayağa kalkmaya karşı kan basıncında düşme, KOAH'lı hasta grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde fazla bulundu (13.5 ± 6.3 ve 7.1 ± 4.5 mmHg, $p < 0.01$). Sonuç olarak KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre, parasempatik aktivitenin artmış olduğu, sempatik aktivitenin ise yetersiz olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:138-142

Summary

In patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), there is always autonomic dysfunction associated with an increase in respiratory tract resistance and respiratory work load even in the absence of clinical respiratory failure and hypoxic neural damage. Therefore, evaluation of sympathetic and parasympathetic nervous system balance is of importance for understanding COPD pathogenesis and treatment of COPD. This study examined the autonomic dysfunction of patients with COPD using non-invasive tests. A total of 31 patients (23 male, 8 female) aged between 58-75 (65.3 ± 4.4) with COPD but without any hypoxic neuronal damage and 25 healthy age-matched controls (with mean age of 65.7 ± 6.3) were included in this study. After determination of basal heart rate, parasympathetic functions of both group was evaluated by performing Valsalva manoeuvre, deep breathing test and determining ECG changes in standing position. Changes in blood pressure due to standing up were used for evaluating sympathetic functions. The basal heart rate values in patients with COPD and in control group were (81.5 ± 10 and 74.5 ± 6.1 /minute, $p < 0.05$), respectively. The mean results of patients versus control for Valsalva manoeuvre (19.5 ± 1.1 and 12.3 ± 0.9 /minute, $p < 0.001$), deep breathing test (20.5 ± 1.6 and 10.2 ± 0.9 , $p < 0.001$), heart rate in standing position (14.4 ± 9 and 5.8 ± 2.5 , $p < 0.001$) were significantly high. The decrease in blood pressure due to standing up were significantly higher in patients with COPD compared to control subjects (13.5 ± 6.3 and 7.1 ± 4.5 mmHg, $p < 0.01$).

In conclusion, in patients with COPD parasympathetic activity increases while their sympathetic activity is insufficient.

Key Words: COPD,

Autonomic nervous system dysfunction

T Klin J Med Sci 2000, 20:138-142

Geliş Tarihi: 20.09.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tuncer TUĞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Çalışma 6-10 Eylül 1999 tarihinde Elazığ'da yapılan "25. Ulusal Fizyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı)"nde bildiri olarak sunulmuştur.

İnsanda solunum yolları tonüsünün ayarlanmasının parasempatik kolinerjik, sempatik adrenerjik ve humoral sistemler gibi nonadrenerjik etkiler aracılığıyla düzenlendiği önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır (1,2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOAİ) kişiler, normal şahıslarla karşılaştırıldıklarında, klinik olarak solunum yetersizliği veya hipokseminin nöral hasarı bulunmasa bile hava yolu rezistansında bir artış gösterirler. Bu solunum işinde artışa yol açarak döngüsel biçimde otonomik fonksiyonları da etkileyebilir. Kardiyopulmoner fonksiyonların anormal otonomik kontrolü, KOAİ'li hastaların patofizyolojisinde önemli etkiler oluşturabilir. Bu yüzden sempatik ve parasempatik sinir sisteminin dengesinin değerlendirilmesi KOAİ patolojisinin anlaşılmasında önemli olabilir ve KOAİ'li hastaların tedavisinde ve prognozunda klinik olarak faydalı olabilir (3,4).

Bu çalışmanın amacı, KOAİ'li hastalarda mevcut olduğu düşünülen otonomik sinir sistemi bozukluğunun, non-invaziv otonomik testlerle araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Amerikan Toraks Cemiyetinin tanımladığı şekilde (5,6), KOAİ tanısı konulan 23 erkek 8 kadın hasta ve benzer yaş ve cinsiyet özelliği taşıyan, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 20 erkek 5 kadından oluşan kontrol grubu, çalışma hakkında bilgilendirilerek olurları alındı. Ortalamalar, standart deviasyonlarla birlikte (ortalama±SD) elde edildi. Çalışma grubu, yaşları 58 ile 75 arasında olan (ortalama=65.3±4.4), ciddi hipoksemisi olmayan (ortalama PaO₂=72.24±19.39 mmHg) ve 1'inci saniyede zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁) ortalamaları 1.54±0.48 litre (l) olan KOAİ'li hastalardan oluşturuldu. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ensefalopati ve diabetik nöropatisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Vazodilatatörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve antihipertansifler gibi testleri etkilemesi muhtemel ajanları kullanan hastalar da hariç tutuldu.

Deneysel işlemler ve verilerin sağlanması

FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC mikrokompüterize spirometre cihazıyla kaydedildi (Spirosift 500,

Fukuda-Denshi, Japan). Arteriyel kan gazları, otonomik testlerden önce istirahatte alındı ve bir pH/kan gazı analizörü (Radiometer-ABLO; Copenhagen) kullanılarak ölçüldü. Hastaların almakta olduğu aminofilin, β₂-agonistler, inhaler antikolinerjik ajan ve steroid tedavileri çalışmadan 48 saat önce sonlandırıldı. Hasta ve kontrol grupları sabit nem ve ısıdaki bir odada hafif bir kahvaltı sonrası sabah vakti çalışmaya alındılar. Çevre adaptasyonları için kişiler sakin-sessiz şekilde yatış pozisyonunda istirahate alındılar. Bu pozisyonda başlangıç kalp hızı (KH) ve kan basıncı (KB) ölçümleri alındı. Ayağa kalkmayı veya dik pozisyonda olmayı gerektiren testler dışında hastalar "supine" pozisyonlarını korudular. Her bir test sonrasında diğer teste başlamadan önce KH ve KB başlangıç değerlerine dönünceye kadar istirahat sürdürüldü.

Her iki grupta da başlangıç KH (vuru/dakika) tayininden sonra, parasempatik otonomik fonksiyonlar (7) Valsalva manevrası (faz IV), derin soluma testi ve dik (ayağa kaldırılma) pozisyonda elektrokardiyogram (EKG) cihazı ile kalp hızı değişiklikleri (tek kanal, lead II) saptanarak değerlendirildi. Valsalva manevrası, "supine" pozisyonundaki kişiye 40 mmHg'lik civa sütununa bir boru yoluyla 15 saniye süreyle üflettirilip bu sırada EKG çekilerek; derin soluma testi ise bir dakikada 6 kez derin nefes alıp verirken EKG çekilerek yapıldı. Sempatik otonom fonksiyonlar (7) ise yatarken kan basıncı ölçülen hasta, ayağa kaldırdığı anda tekrar kan basıncı sfigmomanometre ile ölçülerek sistolik kan basıncındaki değişikliklerle değerlendirildi.

Kontrol ve hasta grubuna ait otonomik testler olan Valsalva manevrası, derin soluma testi, ayağa kalkmada kalp hızı ve kan basıncı değişikliğine ait değerler Varyans analizi testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her iki grubun yaş ve diğer parametrik ortalamaları ise "student t test"i kullanılarak karşılaştırıldı. 0.05'den küçük "P" değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu ve kontrol grubu benzer yaş özelliklerine sahiptirler (p>0.05). KOAİ'li hasta ve kontrol gruplarının, yaş, başlangıç kalp hızları ile birlikte otonom fonksiyonlarını gösteren Valsalva manevrası (faz IV), derin soluma testi, ayağa kalk-

Tablo 1. KOAH'lı hastalarda ve kontrol grubunda ortalama yaş, bazal kalp hızı ve noninvaziv otonomik fonksiyon testi verileri

	KOAH grubu **	Kontrol grubu **	t test
Yaş	65.3±4.4	65.7±6.3	p>0.05
Bazal kalp hızı	81.5±10	74.5±6.1	p<0.05
Valsalva manevrası*	19.5±1.1	12.3±0.9	p<0.001
Derin soluma testi*	20.5±1.6	10.2±0.9	p<0.001
Ayağa kalkmaya HR cevabı*	14.4±9	5.8±2.5	p<0.001
Ayağa kalkmaya BP cevabı*	13.5±6.3	7.1±4.5	p<0.01

* Değerler dinlenme ve stress esnasında elde edilen dakikalık ortalama farklardır.

** Ortalama ± SD (standart deviation); HR: Kalp hızı; BP: Kan basıncı; P değerleri, her iki grubun ortalama değerleriyle ilişkilidir.

maya (dik postür değişikliğine) karşı kalp hızı ve kan basıncı değişimi değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. KOAH'lı grubun bazal kalp hızı değerleri ortalamaları (85.5±10) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05). Parasempatik otonom sinir sistemi fonksiyonunu gösteren testlerden Valsalva manevrası, derin soluma testi ve ayağa kalkma pozisyonunda kalp hızı değişikliğini gösteren ortalama değerlerin hepsi KOAH'lı hasta grubunda kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.001). Sempatik otonom sinir sistemi disfonksiyonunu araştırmak amacıyla, yatar pozisyondan ayağa kalkma durumuna geçirilen hastanın kan basıncında oluşan düşme miktarı, KOAH'lı grupta kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0.01).

Tartışma

Anormal şekilde azalmış kalp hızı değişiklikleri genellikle otonomik bir bozukluğun bulgusu olarak kabul edilir (8). Otonomik sinirler, hava yolu düz adaleleri, bronşiyal damarlar ve mukus glandları üzerindeki etkileri yoluyla havayolu çapını etkileyebilirler (9). Vagusun sinoatriyal uyarının hızını düzenlediği bilinmektedir. Hava yolu çapının parasempatik kontrolündeki bir anormalliğin kalp hızı kontrolündeki paralel bir değişiklik ile yansıtılabileceği ihtimali vardır (3). Hava yolu rezistansına karşı yapılan solunum ile intratorasik basınç artışı, kardiyak fonksiyonları ve KB'nı etkileyebilir. Obstrüktif hava yolu hastalıklarında olduğu gibi büyük intratorasik basınç saptmaları kardiyak performans ve arteriyel kan basıncında oynamalara sebep olabilir (10). Bu nedenle hem KOAH'lı hemde astmalı hastalar, parasempatik tonüs artışına sahip olabilirler (8.11). Vagal aktivite

artışının, tamamen bir vagal etki artışı veya sempatik aktivitede bir azalma sonucu olabileceği de belirtilmektedir (3).

Respiratuar sinüs aritmisinde kalp hızı amplitüdünün hem solunum derinliğine hem de frekansına bağlı olabileceği teyit edilmiştir (2). Respiratuar kalp hızı değişikliklerine tidal volümün etkisi küçüktür: tidal volümde %50'lik bir artış, sinüs aritmisinde sadece %15'lik bir artışa neden olur (3).

Bizim çalışmamızda da çalışmanın her fazında her iki grubun solunum hızları benzer tutulmaya çalışıldı. Bu nedenle gruplar arasındaki farklılıklar, testler öncesi veya sırasında solunum hızı artışının KH'nı etkilemesine atfedilemez.

KOAH'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun genellikle progressif olduğu, buna hava yolu hiperreaktivitesinin eşlik edebileceği ve kısmen reversibl olabileceği rapor edilmektedir. Hatta pekçok KOAH'lı hastada obstrüksiyonun önemli bir reversibl komponente sahip olabileceği de belirtilmektedir (5). KOAH'lı hastalardaki hava yolu obstrüksiyonunun reversibl komponentinin parasempatik aktivite ile ilgili olduğu görüşü öne sürülmektedir. Ayrıca reversibilitenin irritan reseptör reflekslerinin artışına bağlı olabileceği de belirtilmektedir (12,13,14). Bu durum, hava yolu rezistansının artışı ile gelişen parasempatik aktivite artışı sonucu kısır bir döngünün oluşacağını düşündürmektedir.

1991 yılında, Stewart ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda henüz otonomik nöropatinin tanımlanmadığını belirterek, kendi çalışma grupları olan hipoksemik KOAH'lı hastalarda kesin otonomik disfonksiyonun %35 oranında, erken otonomik

nöropatinin ise %47 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Parasempatik otonomik disfonksiyonun arteriyel oksijen basıncı düşüklüğüyle (PaO_2) anlamlı korelasyon gösterdiği, sempatik testlerin ise göreceli olarak normal olduğu vurgulanmıştır. Bu hastalarda bir saat süreyle, hipokseminin düzeltilmesi veya ipratropium bromid veya terbütalin uygulamasının otonomik fonksiyon üzerinde bir etkiye sahip olmadığı belirtilerek, subklinik otonomik disfonksiyonun hastalık gelişimindeki önemi ve prognozundaki rolünün araştırılması ve değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (15).

Normal şahıslarla karşılaştırıldıklarında KOAH'lı hastaların sempatik ve parasempatik stimuluslara daha az yanıt verebildikleri bildirilmektedir. Ayrıca istirahat halinde bu kişilerin normal kişilerle benzer oldukları, ancak karşıt stimulusların bu kişilerin otonomik sistemlerinde değişim sağlayamadığı belirtilmektedir (3).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda saptanan otonomik disfonksiyonun bir başka boyutu tartışılmaktadır. Sodyum ve idrar çıkışının, otonomik disfonksiyon, aldosteron düzeyi ve renal kan akımıyla yüksek düzeyde korele olduğu vurgulanmaktadır. KOAH'lı hastalarda sodyum ve su atılım yeteneğinin multifaktöriyel olduğu belirtilmekle birlikte; otonomik disfonksiyonu bulunan KOAH'lı hastalarda, disfonksiyon bulunmayanlara kıyasla ödem gelişiminin daha muhtemel olduğu, daha hipoksemik oldukları, idrar ve su çıkışlarının daha az olduğu, daha düşük glomeruler filtrasyon hızı, renal kan akımı ve daha yüksek aldosteron ve vazopressin seviyelerine sahip oldukları bildirilmektedir (16).

Subklinik otonomik nöropatisi bulunan KOAH'lı hastalarda otonomik nöropatinin, uzamış QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı) aralığı, ventriküler aritmiler ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu hastalar otonomik disfonksiyonu bulunmayanlardan, anlamlı düzeyde daha hipoksemik, daha düşük FEV1 ve daha uzamış QTc aralığı düzeylerine sahiptirler (4).

Solunum fonksiyon bozukluğu oluşturmuş KOAH ile ilişkili, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu saptanan yaşlı hastalarda da uzamış QTc aralığı ve ölüm riski arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (17).

Hipoksemik 35 KOAH'lı hastada sempatik fonksiyonların değerlendirildiği asetil kolin ter testi sonucunun, parasempatik kardiyovasküler testlerle ve arteriyel hipokseminin ciddiyeti ile anlamlı düzeyde uyumlu olduğu bildirilmiştir. Hipoksemik KOAH'lı hastaların, parasempatik kardiyovasküler ve periferik sempatik otonom nöropatiye sahip oldukları belirtilmiştir (18).

İnsanlarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunun saptanmasında kullanılan kardiyovasküler-solunumsal otonomik testler, noninvaziv ve kantitatif olarak, güvenilir ve tekrar edilebilir özellikleri ile yaygın olarak kullanılmaktadırlar (7).

Otonomik testler kişisel veya çevresel birçok etkenden etkilenir (ağrı, stress, tokluk, çay ve kahve içilmesi, vazoaaktif ajanlar, beta blokerler, antikolinergik ve diüretik etkili ajanlar, ortam ısısı ve gürültü). Hasta pozisyonu ve solunum şekli de test sonuçlarını etkileyebileceğinden, test tekniğine uygun olmalıdır. Ciddi taşikardi, kalp yetmezliği, derin şuur bozukluğu olan hastalarda test cevabı bozulur (7). Kardiyovasküler-solunumsal otonomik testlerin sonuçları, eşlik eden göğüs hastalığı ile de değişikliğe uğrayabilir (11.18).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonunun saptanmasında kullanılan kardiyovasküler otonomik testlerin yaş ile değişebilecekleri ve disfonksiyon bölgesinin seviyesini belirlemede yetersiz kaldıkları bildirilmektedir (7.15.19).

Derin solunuma karşı kalp hızı cevabı ve Valsalva manevrası ile elde edilen Valsalva oranının (faz IV sonrasındaki en uzun R-R aralığının faz II sırasındaki en kısa R-R aralığına oranı) yaş artışı ile anlamlı düzeyde düşüş gösterdikleri, cinsiyetten ise etkilenmedikleri bildirilmektedir. Derin solunuma karşı kalp hızı cevabı ve Valsalva testinin faz II ve faz IV'ü hem parasempatik hemde sempatik otonomik kontrol altındadır. Buna karşılık yaşla etkilendiği bildirilmeyen ayağa kalkmaya karşı kalp hızı cevabının vagus sinirince düzenlendiği, sempatik sistem kontrolü altında olmadığı bildirilmektedir (7).

Asetil kolinin terminal sinir uçlarından salınımını arttırarak, ektrin ter bezlerindeki muskarinik reseptörlere bağlanması sonucu ter cevabı oluşturan otonomik testler, kantitatif "sudomotor" akson refleksi testi, termoregülatör ter testi ve

ter tespit ("imprint") testinden oluşmaktadır. Bu testler otonomik fonksiyon bozukluğunun yanında, bozukluğun yerini (presinaptik veya postsinaptik) saptamada da kullanılırlar. Yaş artışından etkilenmedikleri ve sempatik otonom fonksiyonların araştırılmasında kullanıldıkları bildirilmektedir. Parasempatik otonomik fonksiyonlar temel olarak, kardiyovasküler otonomik testlerle değerlendirilir (7.15.18.19).

Yaş artışının istatistikî karşılaştırma sonuçlarını etkilememesi için, bizim kontrol grubumuz, hasta grubumuz ile benzer yaşlarda kişilerden oluşturuldu. Yaş artışıyla değişebilecekleri düşünülen otonomik testlerin değerlendirilmesinde, sağlıklı, benzer yaş grubunun standart değerlerinin göz önüne alınması daha uygun olabilir. Ayrıca otonomik disfonksiyonun seviyesini belirlemek gerekiyorsa bu konuda daha duyarlı olan kantitatif "sudomotor" akson refleksi testi, termoregülatör ter testi ve ter tespit ("imprint") testi kullanılabilir.

Bizim hasta grubumuz hafif düzeyde hipoksemik hastalardan oluşuyordu. Bu nedenle hipoksemi düzeyiyle otonomik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyemedik. Kontrollerle karşılaştırıldığında, bizim hasta grubumuzda stres stimuluslarına karşı anlamlı parasempatik otonom cevap artışı alındı ($p < 0.001$). Sempatik otonom sistem yanıtları ise hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Sonuç olarak KOAH'lı hastalarda parasempatik aktivitenin kontrol grubuna göre artmış olduğunu, sempatik aktivitenin ise yetersiz olduğunu söyleyebiliriz. Bu yüzden sempatik ve parasempatik sinir sisteminin dengesinin değerlendirilmesi KOAH patolojisinin anlaşılmasında önemli olabilir ve KOAH'lı hastaların tedavisinde ve prognozunda klinik olarak faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- Morrison JFJ, Pearson SB. The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanism in asthma. *Respir Med* 1991; 85:285-9.
- Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans. How breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981; 10: 620-9.
- Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, Levi G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994; 106:1432-37.
- Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med*. 1995; 89:79-84.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculosis Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
- Benarroch EE, Low PA. Cardiovascular and other reflexes. In: Daube JR. *Clinical Neurophysiology*. Philadelphia, USA: FA Davis Company. 1996: 377-412.
- Kallenbach JM, Wesber T, Dowdeswell R, Reinach D, Scott Milliar R, Zwi S. Reflex heart rate control in asthma: evidence of parasympathetic overactivity. *Chest* 1986; 87: 644-64.
- De Jongste JC, Jongejan RC, Kerrebijn KF. Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1421-26.
- Buda AJ, Pinsky MR, Ingles NB, Daugter GT, Stinson EB. Effects of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Eng J Med* 1979; 301:453-59.
- Oymak FS. Astma bronşialeli hastalarda otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongre Kitabı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. 1996: 35-40.
- Skorodin MS. Drug treatment in asthma and COPD. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 814-28.
- Gross N. Chronic obstructive pulmonary disease, current concepts and therapeutic approaches. *Chest*. 1990; 97: 19-25.
- Oates JA, Wood J, Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Eng J Med*. 1988; 319: 486-94.
- Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1991; 4: 1207-14.
- Stewart AG, Waterhouse JC, Billings CG, Baylis PH, Howard P. Hormonal, renal and autonomic nerve factors involved in the excretion of sodium and water during dynamic salt and water loading in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 838-45.
- Sharp DS, Masaki K, Burchfiel CM, Yano K, Schatz IJ. Prolonged QTc interval, impaired pulmonary function, and a very body mass jointly predict all-cause mortality in elderly men. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 99-106.
- Stewart AG, Marsh F, Waterhouse JC, Howard P. Autonomic nerve dysfunction in COPD as assessed by the acetylcholine sweat-spot test. *Eur Respir J* 1994; 7: 1090-95.
- Mirici A, Görgüner M, Sağlam L, Girgiç M. KOAH'ta otonom sinir sistemi disfonksiyonunun saptanmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması. *Solunum* 1996; 20: 341-6.