

The Ventilatory Anaerobic Threshold in Heart Failure: A Multicenter Evaluation of Reliability

Dr. Serkan Çay

Arka plan

Solunumsal eşik (SE), genellikle oksijen alımına (VO₂) bağlı olarak doğrusal olmayan bir şekilde karbon dioksit atılım (VCO₂) hızının olduğu noktanın görsel değerlendirilmesiyle belirlenir (V-eğim metodu). Kalp yetersizlikli hastalarda çok merkezli bir çalışmanın verilerini kullanarak SE belirlenmesinin güvenilirliği ölçüldü.

Metotlar ve bulgular

Kardiyak kasılma modülasyonu ile ilgili Fix-Heart Failure-5 çalışmasına Birleşik Devletlerdeki 50 merkezden 428 hasta dahil edildi. Bazalde, randomizasyon sonrası 12, 24 ve 50. haftalarda 1679 test sonucunun elde edildiği kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. SE 2 bağımsız okuyucu tarafından bir çekirdek laboratuvarında her bir testten belirlendi. SE 276 testte değerlendirilemedi (%16.4 belirsiz). 2 okuyucu arasındaki gözlemciler arası değişkenlik (ortalama değerin yüzdesi olarak ifade edilen UL, uyum limitinin %95 i olarak ölçüldü) varyasyon katsayısı (KV) %7.3 ile birlikte, %20.2 olarak saptandı. Gözlemci içi değişkenlik aynı okuyuculara 179 testin yeniden sunulmasıyla (kör olarak) değerlendirildi; 1. okuyucu için UL %6.1 KV ile birlikte %24.7 ve 2. okuyucu için %8.9 KV ile birlikte %16.9 idi. 91 test 2. bir çekirdek laboratuvarındaki 2 ek okuyucuya sunuldu. 2. laboratuvarındaki gözlemciler arası değişkenlik %9.6 KV ile birlikte %26.7 idi. Laboratuvarlar arası değişkenlik % 7.7 KV ile birlikte %21.4 idi.

Sonuçlar

Kalp yetersizliği klinik çalışmalarında SE son nokta olarak kullanıldığında, SE değerlendirilmesindeki gözlemciler arası, gözlemci içi ve merkezler arası değişkenlik göz önünde tutulmalıdır. Anaerobik eşik terimi egzersiz sırasındaki laktat birikiminin neden olduğu solunumdaki doğrusal olmayan artışın olduğu noktayı ifade etmek için kullanılmıştır. Bu olayın kandaki laktattan fazla hidrojen iyonlarının bikarbonat ile tamponlanması ve sonucunda karbon dioksit üretiminin bir sonucu olduğu görülmüştür. Sonuçta oluşan aşırı solunumsal cevaba solunumsal eşik ya da SE denmiştir. Bu parametre kalp yetersizliğinde fonksiyonel durumu göstermesi, kişisel egzersiz programlarının uygulanması, egzersize cevabın değerlendirilmesi, risk belirlenmesi ve uygulanan tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi kardiyopulmoner hastalıklarda kullanılmıştır.

Ayrıca SE nin gerçek eşiği yansıtmadığı, en uygun metot (objektif ya da görsel) olup olmadığı ya da güvenilirliği konularında da çelişkiler olmuştur.

SE nin güvenilirliği konusunda bilgiler az sayıdadır. SE nin klinik çalışmalarda primer ya da sekonder son nokta olarak artarak kullanılması bu parametrenin güvenilirliğinin iyi bir şekilde sorgulanması konusunu gündeme getirmiştir.

Bu çalışmadaki amaç farklı çekirdek laboratuvarları arasındaki ve okuyucu içi ve okuyucular arası SE nin güvenilirliği ile ilgili olarak büyük çok merkezli bir çalışmanın verilerini değerlendirerek SE nin son nokta olarak kullanımında örneklem miktarının değerlendirilmesine kılavuzluk sağlamaktır.

Metotlar

Hastalar

Kardiyak kasılma modülasyonunun etkisinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmaya katılan KKY li 428 hastadan kardiyopulmoner egzersiz testi (KPE) verileri toplandı. En az 3 ay optimal medikal tedavi alan NYHA sınıf III ya da IV semptomlu EF si $\leq$ 35 olan hastalar kullanıldı. Normal sinüs ritimli CRT planlanmayan bazal VO₂ si $\geq$ 9 ml O₂.kg.dak olan hastalar çalışmaya dahil edildi. KPE verileri bazalde, 12, 24 ve 50. haftalarda toplandı. Bu veriler merkezi bir çekirdek laboratuvara gönderildi. Bu merkezde KPE de uzman 2 bağımsız okuyucu (okuyucu 1 ve 2) verileri değerlendirdi.

Egzersiz testi

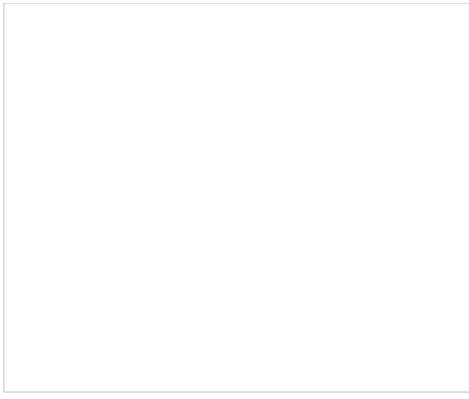
Modifiye Noughton protokolüne göre semptom sınırlı koşu bandı testleri uygulandı. VO₂ metabolik bir sistem vasıtasıyla ölçüldü. EKG ve kan basınçları takip edildi.

Merkezi laboratuvar gönderilen verilerden oksijen alımı, CO₂ üretimi, dakikadaki solunum ve solunumsal değişim oranlarını belirledi. Sonrasında SE nin belirlenmesi için testler bağımsız 2 okuyucuya yönlendirildi. Eğer fark %10 dan ya da 150 ml den az çıkarsa 2 okuyucunun ölçümlerinin ortalaması alındı. Fark fazla çıkarsa 3. bir okuyucuya yönlendirildi ve en yakın 2 sonucun ortalaması alındı. 3 okuyucunun da verileri çok farklıysa, SE belirsiz olarak değerlendirildi.

Başlangıçta 1679 KPE değerlendirildi. Okuyucular arası güvenilirlik 2 okuyucunun SE verileri kıyaslanarak elde edildi.

Okuyucu içi güvenilirlik 2 okuyucu için 179 testlik örneklemden yapıldı. Merkezler arası güvenilirlik için de 91 test sonucu 2. bir çekirdek laboratuvara gönderildi. Burada bağımsız 2 okuyucu (okuyucu 3 ve 4) testleri değerlendirdi. Bu okuyucular arası da güvenilirlik test edilebildi. Merkezler arası güvenilirlik için her bir merkezin ortalama SE si hesaplandı.

VCO₂ ve VO₂ arasındaki regresyonun görsel incelenmesiyle uygulanan V-eğim metodu ile SE deki VO₂ ler hesaplandı. Bu metotta VCO₂ ve VO₂ arasından belirleyici bir çizgi çizilir. VCO₂-VO₂ noktalarından geçen belirleyici çizgiye en iyi uyan başka bir çizgi çizilir. VCO₂ nin çizgiden ayrıldığı nokta SE olarak belirlenir (Şekil 1).



Bulgular

Bazal özellikler tablo 1 de özetlendi.

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

Özellik	n = 428
Yaş	58 ± 12
Erkek	309 (%72)
Ağırlık (kg)	92.3 ± 22.8
Boy (cm)	172.9 ± 9.7
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	30.7 ± 6.8
Konjestif kalp yetersizliği nedeni	
İskemik	280 (%65)
Diğer	148 (%35)
Diyabet öyküsü	193 (%45)
İstirahat kalp hızı	74 ± 13
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116 ± 19
QRS süresi (msn)	101.7 ± 14.4
LV ejeksiyon fraksiyonu (%)	26.0 ± 6.6
LV diyastol sonu çap (mm)	62.8 ± 8.9
Zirve VO2 (ml.kg.dak)	14.8 ± 3.0
Zirve solunumsal değişim oranı	1.13 ± 0.10
6 dakika yürüme mesafesi (m)	323.8 ± 88.8

Minnesota kalp yetersizliği anketi	59.0 ± 22.8
NYHA sınıfı	
Sınıf II	1 (%0.2)
Sınıf III	379 (%88.6)
Sınıf IV	48 (%11.2)
Tedaviler	
ACE inhibitörü ya da ARB	389 (%90.0)
Beta bloker	400 (%93.5)
Aldosteron inhibitörü	197 (%46.0)
İmplant edilebilir kardiyak defibrillatör	408 (%95.3)

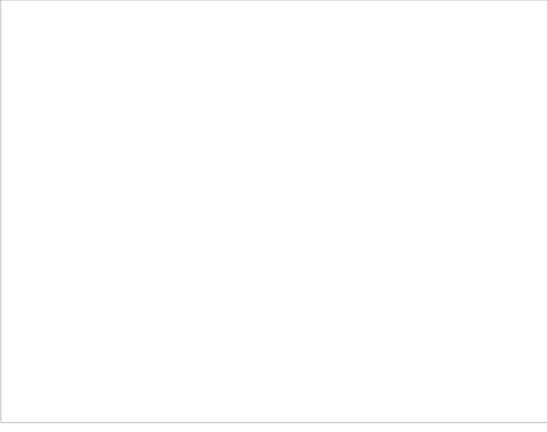
Merkez laboratuvar için ilk okuyucular 1679 testin %83.6 sında SE yi belirledi. %16.4 belirsizdi. Bunların %45.7 si her iki okuyucu tarafından belirsiz olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. SE de VO2 nin saptanmasında gözlemciler arası, gözlemci içi ve merkezler arası uyum

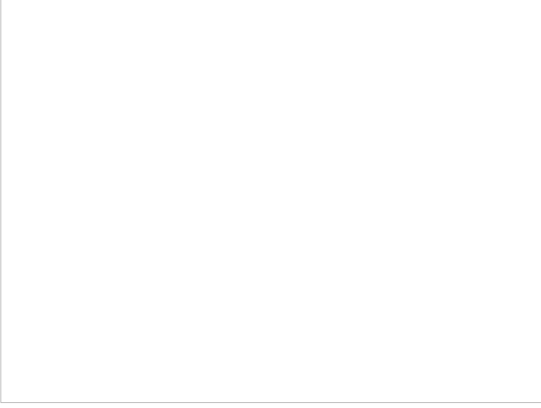
	n	% okunabilirlik	Okuyucu 1 ve 2 ortalaması	Fark	Tipik hata	%95 UL	Ortalama % olarak UL	KV
Gözlemciler arası uyum								
Okuyucu 1 –okuyucu 2	1679	%83.6	1022 ± 306	13 ± 105*	75	± 207	%20.2	%7.3
Okuyucu 3 –okuyucu 4	91	%91.2	926 ± 257	23 ± 126	89	± 247	%26.7	%9.6
Gözlemci içi uyum								
Okuyucu 1	179	%92.2	951 ± 284	95 ± 106*	84	± 234	%24.6	%8.9
Okuyucu 2	179	%87.2	1012 ± 316	49 ± 68	59	± 164	%16.2	%5.8
Final saptama	179	%91.6	987 ± 309	47 ± 58	48	± 133	%13.5	%4.9
Merkezler arası uyum								
Merkez 1-merkez 2	91	%85.7	935 ± 257	18 ± 102	72	± 200	%21.4	%7.7

*p<0.001

Okuyucu 1 için SE 1015 ± 310 ml/dak iken okuyucu 2 için 1028 ± 312 ml/dak idi (p<0.0001). Okuyucular arasında korelasyon mevcuttu (Şekil 2).



UL, ± 207 ml/dak (%20.2) ve KV %7.3 olarak saptandı. 2 okuyucunun SE leri 709 testte %5 içindeyken 1045 testte %10 içindeydi. 179 testte okuyucu 1 %92.2 oranında SE saptarken okuyucu 2 %87.2 oranında saptadı. İlk okumada belirsiz saptananlar 2. okumada da belirsiz saptandı. Okuyucu 1 ve 2 için 1. ve 2. okumaları arasında da korelasyon saptandı (Şekil 3).



Buna göre okuyucu 1 de gözlemci içi değişkenlik için UL, %8.9 KV ile birlikte %24.6 iken okuyucu 2 de UL, %5.8 KV ile birlikte %16.2 bulundu. 2. merkeze yollanan 91 testte okuyucu 3 %94.5 oranında SE saptarken okuyucu 4 %93.4 oranında SE saptadı. Bu iki okuyucu arasındaki SE değerleri için UL, %9.6 KV ile birlikte %26.7 saptandı. Merkez laboratuvarlar arasında da korelasyon mevcuttu (Şekil 4).



3 okuyuculu sistemde final SE için UL, %4.9 KV ile birlikte %13.5 olarak bulundu. Bu 3 okuyuculu sistemde SE hastaların %95.6 sında saptandı.

Tartışma

SE hem sağlıklı hem de kalp yetersizliğini de içeren hasta popülasyonlarda kardiyopulmoner durumun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. SE'yi zirve VO2 den ayıran önemli bir avantajı motivasyondan bağımsız olmasıdır.

Bu parametre kalp yetersizliğinde fonksiyonel durumu göstermesi, kişisel egzersiz programlarının uygulanması, egzersize cevabın değerlendirilmesi, risk belirlenmesi ve uygulanan tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi kardiyopulmoner hastalıklarda kullanılmıştır. Bu kadar sık kullanılmasına rağmen güvenilirliği konusunda az bilgi mevcuttur. Modern sistemler SE yi otomatik olarak saptasalar da birçok algoritma geliştirilmiştir. Bu da parametrenin sübjektif olmasına yol açmıştır. Sübjektif parametrelerde de gözlemciler arası uyum önemli olmaktadır. Ayrıca güvenilirliğin (gözlemci içi uyum) de teyit edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada gözlemciler arası güvenilirlik ve merkezler arası uyum, tipik hata, UL ve KV gibi belirteçlerle çalışılmıştır. Tipik hata, bir hasta için ölçümler boyunca rasgele değişkenliği ifade eder. KV, rölatif değişkenliğin bir ölçümüdür. UL ise SE lerin bulunduğu %95 güven aralığıdır.

Gözlemci içi ve gözlemciler arası tipik hatalar 70-90 ml arasında olup sonuç olarak 200 ml UL ve %5-10 KV ile ilişkilidir.

Pratik olarak, hem farklı bir okuyucu hem de farklı bir zamanda aynı okuyucu tarafından bulunan bir SE değeri az önce belirtilen değer ölçüsünde değişkenlik gösterir. %17-27 arasında olan UL değeri 5 hastadan 1 inde yüksek değişkenlik potansiyelini gösterir. Fakat 3 okuyuculu sistemde UL 121 ml ve %13 olarak bulunmuş olup bu da 8 hastanın 1 inde yüksek değişkenlik potansiyeli ile ilişkilidir. Bu faktör klinik çalışmalarda göz önünde tutulmalıdır. Diğer hasta gruplarının kullanıldığı çalışmalarda da KV, çalışmamızdaki değerlerle benzer bulunmuştur.

Belirsiz SE, bu parametrenin kullanımını kısıtlayan en önemli konudur. Aynı şekilde daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde belirsiz test oranları saptanmıştır. Belirsiz testlerin her iki okuyucu tarafından da saptanmasındaki uyumluluk ayrıca dikkate değerdir. Tümü ele alındığında uyumluluk oranı %45.7 bulunmuştur. Buna göre 1 gözlemcinin belirsiz olarak değerlendirdiği test yarı yarıya başka bir gözlemci tarafından ya da başka bir okumada aynı gözlemci tarafından belirsiz olarak değerlendirilmektedir. Sonuçta klinik çalışmalarda belirsizlik oranı mutlaka saptanmalıdır.

Görsel SE nin güvenilirliğini artırmanın bir yolu da objektif metotların kullanımınıdır. Metabolik sistemler çoğunlukla otomatik olarak bu değeri saptarlar. Fakat bu da hataya neden olabilir. Çünkü çoğu sistem tek bir regresyona bağımlı algoritma kullanır. Ayrıca farklı sistemlerin kullandığı farklı algoritmalar arasında da büyük değişiklikler olabilmektedir. Daha da ötesi gözlemcinin belirsiz dediği testte bu sistemler bir SE değeri bulmak için çaba gösterirler. Ayrıca bu sistemlerin gürültüyü azaltıcı filtreleri de farklıdır. Son olarak görsel ve bilgisayar tabanlı sistemler arasında da önemli uyumsuzluklar bulunmuştur.

Sonuç

Her ne kadar çalışmamızda gözlemciler arası, gözlemci içi ve merkezler arası uyum %25 UL ile birlikte %5-10 arası olsa da 3. bir gözlemci ile KV ve UL nin minimize edilebileceği görülmüştür. Bu değişkenlikler SE, primer ya da sekonder son nokta olarak klinik çalışmalarda ve rutin pratikte kullanılacaksa göz önünde bulundurulmalıdır.