







Research Article

## Respiratory Pattern Variability Impairment in Patients with Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Fatemeh Abbasi Feijani <sup>1</sup> , Saeed Pazhoohan <sup>1,\*</sup> , Abdollatif Moini <sup>2</sup> , Saeed Hajihashemi <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> PhD of Physiology, Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Amiralmomenin Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

\* **Corresponding author:** Saeed Pazhoohan, PhD of Physiology, Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. E-mail: [saeedpazhoohan@gmail.com](mailto:saeedpazhoohan@gmail.com)

DOI: [10.61186/jams.26.6.7](https://doi.org/10.61186/jams.26.6.7)

### How to Cite this Article:

Abbasi Feijani F, Pazhoohan S, Moini A, Hajihashemi S. Respiratory Pattern Variability Impairment in Patients with Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;**26**(6):7-13. DOI: 10.61186/jams.26.6.7

Received: 10 Mar 2024

Accepted: 05 Apr 2024

### Keywords:

Respiratory Variability

Entropy

COPD

Complexity

© 2024 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive and debilitating condition. People with COPD often experience exacerbations that may require hospitalization. Pattern analysis of respiratory variability can provide valuable insights into the complexity of the respiratory control system. Therefore, this study investigated respiratory pattern variability during stable and exacerbation phases in patients with COPD.

**Methods:** We analyzed respiratory signal data from 14 patients with COPD during exacerbations and stable phases and compared them with 12 age- and sex-matched control subjects. Respiratory pattern variability analysis of 30-minute inter-breath intervals (IBI) time series was performed using sample entropy and Detrended Fluctuation Analysis.

**Results:** Sample entropy analysis of the IBI revealed that respiratory variability was more regular during both stable and exacerbation phases in patients with COPD. Also, the short-term ( $\alpha_1$ ) and long-term fractal-like correlation ( $\alpha_2$ ) significantly decreased during both exacerbation and stable phases compared to healthy controls.

**Conclusions:** The respiratory control system in patients with COPD shows less variability (lower entropy and fractal correlation). This reduction in respiratory signal variability indices in COPD patients is still lower than in healthy people, even when their disease status is stabilized.

## اختلال در تغییرپذیری الگوی تنفس در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی در وضعیت وخامت بیماری

فاطمه عباسی فیجانی<sup>۱</sup> ID، سعید پژوهان<sup>۱\*</sup> ID، عبدالطیف معینی<sup>۲</sup> ID، سعید حاجی هاشمی<sup>۱</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

<sup>۲</sup> گروه داخلی، بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

\* نویسنده مسئول: سعید پژوهان، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل:

saeedpazhoohan@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.26.6.7

<b>چکیده</b>	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲
<b>مقدمه:</b> بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) یک وضعیت پیشرونده و ناتوان کننده است. افراد مبتلا به COPD اغلب دچار دوره‌هایی از وخامت بیماری می‌شوند که ممکن است نیازمند بستری در بیمارستان باشند. تجزیه و تحلیل الگوی تغییرپذیری تنفس می‌تواند دانشی ارزشمندی در مورد پیچیدگی سیستم کنترل کننده تنفس در این بیماران ارائه دهد. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی تغییرپذیری الگوی تنفس در مراحل پایدار و وخامت در بیماران مبتلا به COPD است.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۱
<b>روش کار:</b> ما داده‌های سیگنال تنفس ۱۴ بیمار مبتلا به COPD را در مراحل وخامت و پایدار علائم، تجزیه و تحلیل کردیم و نتایج آنها را با نتایج داده‌های تنفس ۱۲ فرد کنترل که از نظر سن و جنس با گروه COPD یکسان بودند مقایسه کردیم. تجزیه و تحلیل تغییرپذیری سری‌های زمانی فواصل بین تنفس‌ها (IBI) در دوره ۳۰ دقیقه ثبت تنفسی با استفاده از روش آنالیز Sample Entropy و تحلیل نوسانات بدون روند انجام شد.	<b>واژگان کلیدی:</b> تغییرپذیری تنفس آنتروپی بیماری مزمن انسداد ریوی پیچیدگی
<b>یافته‌ها:</b> تجزیه و تحلیل Sample Entropy فواصل بین تنفس‌ها نشان داد که تغییرپذیری سیگنال تنفس در هر دو مرحله وخامت و پایدار بیماری در بیماران مبتلا به COPD منظم‌تر می‌باشد. همچنین، شاخص همبستگی شبه فرکتالی کوتاه مدت ( $\alpha 1$ ) و بلندمدت ( $\alpha 2$ ) در هر دو مرحله وخامت و پایدار در بیماران COPD در مقایسه با گروه کنترل سالم بطور معناداری کاهش یافته است.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
<b>نتیجه‌گیری:</b> تغییرپذیری سیستم کنترل کننده تنفس در بیماران مبتلا به COPD کاهش یافته (آنتروپی و همبستگی فراکتالی کمتر) است. این کاهش در شاخص‌های تغییرپذیری سیگنال تنفس بیماران COPD حتی با تثبیت وضعیت بیماری آنها همچنان کمتر از افراد سالم است.	

### مقدمه

در انسان، تهویه ریوی الگوی پیچیده‌ای از تغییرپذیری در سیگنال تنفس را از خود نشان می‌دهد (۱). این پیچیدگی از ویژگی‌های ذاتی ساختارهای سیستم عصبی مرکزی ناشی می‌شوند که الگوی تهویه ریوی را تولید می‌کنند (۲). شواهد اخیر نشان داده‌اند که آنالیز تغییرپذیری الگوی تنفس امکان این را دارد که بینش فیزیولوژیک بهتری نسبت به روش‌های سنتی رایج از وضعیت بیماری فرد فراهم سازد (۳). با استفاده از آنالیز پیچیدگی سیگنال تنفس مشخص شده که نوسانات سیگنال تنفس تصادفی نبوده و حاوی اطلاعاتی ارزشمندی در مورد وضعیت سیستم تنفسی است (۱). بطوریکه سیگنال تنفس الگوی شبه فرکتالی و پیچیده‌ای در افراد نرمال از خود نشان می‌دهد (۴). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آنالیز تغییرپذیری سیگنال تنفس پتانسیل مانیتورینگ بی نظمی سیستم تنفسی که اکسیژن مورد نیاز بدن را تأمین می‌کند را دارد (۵-۷). آنالیز تغییرپذیری تنفس که به خوبی در بیماران آسمی مورد ارزیابی قرار گرفته است نشان داده است که

پیچیدگی سیگنال تنفس در زمان بیماری کاهش می‌یابد، بطوریکه پیشنهاد شده است که استفاده از آنالیز آنتروپی و همبستگی شبه فرکتالی سیگنال تنفس در این بیماران پتانسیل طبقه بندی بیماران آسمی (۴) و توانایی پیش بینی حملات آسم در بیماران را دارد (۸). به علاوه آنالیز پیچیدگی سیگنال تنفس نشان داد که میزان بی نظمی سیگنال تنفس در بیماران با بیماری وخیم و یا بیماران با تهویه مکانیکی کاهش می‌یابد (۹). که بیانگر کاهش سازگاری سیستم تنفسی به تغییرات است. همچنین نتایج مطالعات قبل نشان داده‌اند که در افراد نرمال زمانی که سیستم تنفسی با یک چالش مانند هیپوکسی مواجه می‌گردد، به منظور حفظ هموستاز می‌تواند آنالیز بی نظمی تنفسی (سیگنال درصد اشباع اکسیژن) افزایش می‌یابد (۱۰). افزایش آنالیز بی نظمی سیگنال بیانگر غیر قابل پیش بینی و بی نظمی سیگنال است. لذا استفاده از الگوریتم‌های ریاضی آنالیز پیچیدگی و آنتروپی سیگنال

کمیت اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام گردید. در هر دو گروه بیمار و کنترل افراد اجازه انصراف از مطالعه در هر یک از مراحل آزمایش را داشتند.

### ثبت سیگنال تنفس

در ابتدا درصد اشباع اکسیژن، افراد شرکت کننده در مطالعه با استفاده از یک دستگاه پالس اکسی متر استاندارد مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس دم و بازدم شرکت کنندگان در مطالعه با استفاده از دستگاه ثبت سیگنال تنفسی ثبت شد. نحوه انجام ثبت بدین صورت بود که در حالیکه شرکت کننده بروی تخت در حالت استراحت بود یک سوند نازال در جلوی بینی بیمار قرار داده شد و انتهای دیگر سوند به دستگاه که قابلیت اندازه گیری تغییرات جریان هوا را دارد متصل گردید. داده‌های مربوطه به سیگنال تنفس در کامپیوتر ذخیر گردید. مدت زمان انجام ثبت تنفس در تمامی شرکت کنندگان ۳۰ دقیقه بود. در بیماران زمان‌های انجام ثبت تنفس شامل وضعیت وخامت بیماری (Exacerbation)، و پایدار (Stable) بود. در گروه کنترل ثبت تنفس فقط یک بار انجام گردید.

### شاخص‌های تحلیل تغییرات دینامیکی سیگنال تنفس

جهت بررسی تغییرات دینامیکی سیگنال تنفس، سری زمانی فواصل بین تنفس (Inter-Breath Intervals (IBI با استفاده از نرم افزار MATLAB استخراج شد. سپس از روش‌های آنالیز مانند Sample entropy و تحلیل نوسانات بدون روند (DFA) (Detrended Fluctuation Analysis) برای بررسی تغییرات دینامیک سیگنال تنفس استفاده شد.

### روش آنالیز Sample entropy

این روش در سال ۲۰۰۰ توسط Richman و همکارانش برای آنالیز میزان بی‌نظمی تغییرات ضربان قلب استفاده شد. این روش میزان بی‌نظمی و درجه غیر قابل پیش بینی بودن سری زمانی را بطور کمی نشان می‌دهد (۱۱). به عبارت بهتر با این روش می‌توان محاسبه کرد بطور احتمالی قطعه‌ای مشخص از یک سری به طول  $m$  و با درجه تحمل  $r$  به چه میزانی تکرار شده است. بنابراین هر چقدر Sample entropy به صفر نزدیکتر باشد نشان دهنده افزایش نظم و کاهش پیچیدگی سیگنال خواهد بود و بر عکس مقادیر بیشتر Sample entropy نشان دهنده کاهش نظم و افزایش پیچیدگی در سیگنال است.

### تحلیل نوسانات بدون روند (DFA)

تجزیه و تحلیل نوسانات بدون روند (DFA) یک تکنیک ریاضی است که امکان کمی سازی خصوصیات خود همبستگی که در داده‌های فیزیولوژیکی وجود دارد را فراهم می‌سازد (۲۱). در این روش میزان تغییرات در مقیاس‌های زمانی مختلف محاسبه گردیده و بصورت نمودار لگاریتمی که در آن محور  $X = \log \text{scale}$  و محور  $Y = \log \text{variation}$  است نشان داده می‌شود. شیب این خط ( $\alpha$ ) برآوردی از میزان خود همبستگی (Autocorrelation) در سری زمان است.  $\alpha = 0.5$  به این معنی است که سیگنال‌های همجوار نسبت به هم از یک الگوی تصادفی تبعیت نموده و به آن نویز سفید White noise می‌گویند که حاوی هیچ اطلاعاتی نیست. اگر  $\alpha$  بین عدد  $0.5$  و  $1$  باشد به معنای آن است

تنفس ممکن است اطلاعات بیشتری از سیستم کنترل کننده تنفس در بیماری و سلامت آشکار سازد (۱۱).

بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD)، یکی از مشکلات سلامت عمومی و از عوامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. بطوریکه این در سال ۲۰۱۹ بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا بوده، و هم اکنون COPD به عنوان سومین علت مرگ و میر در جهان است که باعث مرگ بیش از سه میلیون نفر (۶ درصد از کل مرگ و میر جهان) در سراسر جهان شده است. به طور کلی دهه‌ی آینده شیوع COPD به دلیل مواجهه مستمر افراد با ذرات یا گازهای آسیب رسان و افزایش سن جمعیت افزایش خواهد یافت (۱۲، ۱۳). در بیماری COPD، افراد بطور معمول دچار وخامت علائم (Exacerbation) بیماریشان می‌شوند که با تنگی نفس و اختلال در تنفس همراه است و منجر به وخامت ناگهانی سلامت آنها می‌شود که نیاز به بستری در بیمارستان دارند (۱۴). بنابراین پیشگیری از بروز تشدید علائم و پایش روند وخامت بیماری در مدیریت بیماری COPD بسیار ضروری است (۱۵)، که می‌تواند هزینه‌های وارد بر سیستم درمانی را کاهش دهد.

اگر چه استفاده از روش‌های تحلیل متغیرهای فیزیولوژیک پیش از این برای بررسی پیش‌بینی یا پایش علائم پیشنهاد شده است (۱۶، ۱۷). اما تا آنجا که ما می‌دانیم هیچ روش حساس و قابل اطمینانی برای بررسی وخامت علائم بیماری در بیماران COPD وجود ندارد (۱۴، ۱۸). با این حال مطالعات کلینیکی در تلاش برای، ارزیابی استفاده از تغییرات در پارامترهای فیزیولوژیکی مختلف از جمله دینامیک امپدانس تنفسی، (FEV1)، در طی تشدید علائم تنفسی با موفقیت محدودی همراه بوده است (۱۶، ۱۷، ۱۹).

روی هم رفته، تا به امروز سودمند بودن آنالیز تغییر پذیری سیگنال تنفسی بطور گسترده در بیماران COPD در زمان وخامت علائم بیماری مورد استفاده قرار نگرفته است. لذا هدف این مطالعه آزمایشی، بررسی تغییرپذیری سیستم کنترل کننده تنفس در وضعیت وخامت و پایدار علائم تنفسی بیماری در بیماران COPD می‌باشد.

## روش کار

### نمونه‌های مورد مطالعه و معیارهای ورود و خروج

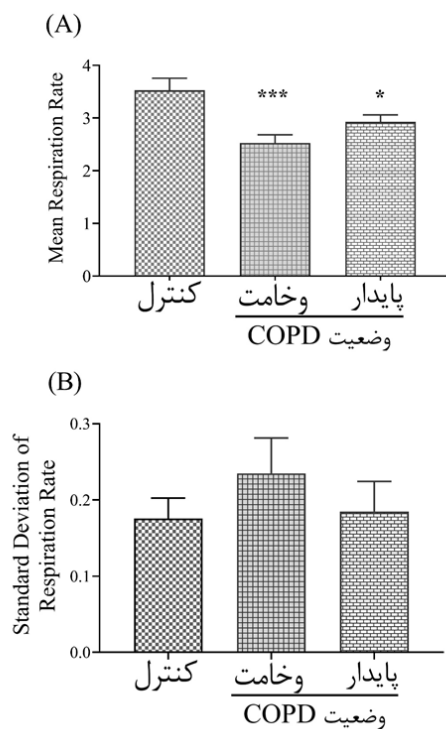
این مطالعه بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به COPD بستری در بخش ریه بیمارستان امیرالمؤمنین اراک انجام شد. در این تحقیق، تشخیص بیماری COPD در همه بیماران بر اساس معاینه بالینی توسط پزشک فوق تخصص ریه و نتیجه تست اسپرومتری  $FEV1/FVC < 0.7$  انجام شد (۲۰). معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به بیماری COPD در مرحله وخامت علائم تنفسی بیماری (exacerbation) بود.

همچنین تعداد ۱۲ فرد سالم از نظر سن و جنس مشابه بیماران COPD، که سابقه مصرف دخانیات نداشتن به عنوان گروه کنترل انتخاب گردید. معیارهای مشترک خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل، ابتلا به بیماری‌های ریوی، سابقه سکت قلبی اخیر، داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی بود. همه شرکت کنندگان بصورت آگاهانه و با تکمیل فرم رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. تمامی مراحل انجام آزمایش بر اساس پروتکل‌های انجام پژوهش‌های انسانی مصوبه

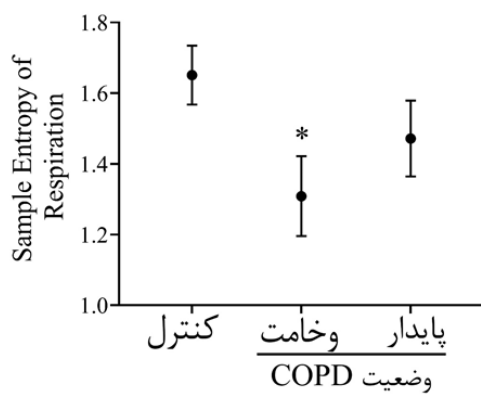
## بررسی الگوی تغییرپذیری تنفس

### آنالیز میانگین تعداد تنفس

نتایج بررسی میانگین تعداد تنفس نشان داد که میانگین تعداد تنفس در گروه کنترل بطور معناداری بیشتر از بیماران COPD در وضعیت وخامت و پایدار بود (p < 0/042). اگر چه تعداد تنفس بیماران COPD در وضعیت پایدار مختصری کاهش یافته بود اما در مقایسه با وضعیت وخامت و پایدار تفاوت معناداری بین میانگین تعداد تنفسها وجود نداشت (p > 0/187). (شکل A2). آنالیز نتایج انحراف معیار تنفسها بین گروههای مختلف تفاوت معناداری را نشان نداد (شکل 2B).



شکل 2. A1: مقایسه میانگین تعداد تنفس و B2: ضریب تغییرات تعداد تنفس در گروههای مورد آزمایش. علامت \* در مقایسه با گروه کنترل. (\*\*p < 0.05 و \*\*\*p < 0.001). نمایش دادهها بصورت Mean ± SEM



شکل 3. نمودار مقایسه آنتروپی سری زمانی فواصل بین تنفس در بیماران COPD در وضعیت وخامت و پایدار بیماری و گروه کنترل. علامت \* در مقایسه با گروه کنترل. (\*\*p < 0.05) نمایش دادهها بصورت Mean ± SEM

که تغییر در یک داده بروی داده همجوار نیز مؤثر است و به مفهوم همبستگی دادههای همجوار است. اگر  $\alpha$  برابر با 1 باشد، بیانگر حالت خاص دینامیک است. که دادههای همجوار حداکثر میزان همبستگی را نسبت به یکدیگر دارند. و به آن نویز صورتی (Pink noise) میگویند. Pink noise بیانگر وجود اطلاعات نهفته در سری زمان است. با افزایش شیب میزان همبستگی ضربانات کاهش مییابد بطوریکه در شیب 1/5 هم بستگی دادهها از بین میروند که به این نوع آرایش Brownian noise میگویند. اگر  $\alpha$  کمتر از 0/5 باشد ارتباط دادهها به صورت همبستگی منفی (معکوس) تظاهر مییابد.

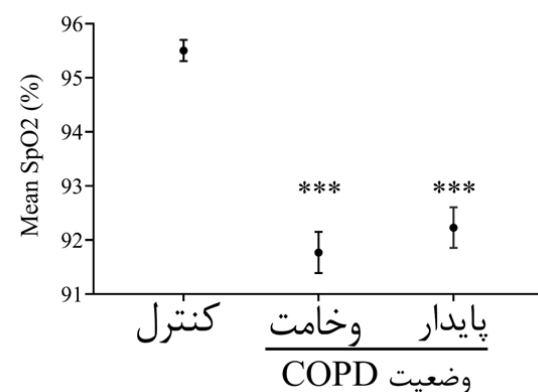
### روشهای تحلیل آماری

دادهها توسط نرم افزار GraphPad Prism 8 تحلیل و بصورت میانگین  $\pm$  خطا از میانگین نشان داده شدهاند. نرمال بودن دادهها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk بررسی شد. دادهها به صورت Mean  $\pm$  SD نشان داده می شوند مگر اینکه طور دیگری مشخص شده باشد. برای مقایسه متغیرها در یک گروه از Pair t-test و یا Wilcoxon استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرها در دو گروه از t-test یا Mann-Whitney و یا آنالیز واریانس واریانس یک طرفه استفاده گردید. سپس برای مقایسه متغیرها در زمانهای مشخص از آزمون پس آماره Bonferroni استفاده گردید. P < 0/05 از لحاظ آماری تفاوت معنادار در نظر گرفته شد.

### نتایج

#### بررسی شرایط پایه در گروهها

در این مطالعه در گروه بیمار، تعداد 14 فرد مبتلا به COPD با میانگین سنی  $68/00 \pm 9/56$  و در گروه کنترل تعداد 12 فرد سالم با میانگین سنی  $62/25 \pm 7/85$  شرکت داشتند. هیچگونه اختلاف معناداری از نظر سنی بین دو گروه شرکت کننده وجود نداشت. نتایج بررسی میانگین درصد اشباع اکسیژن نشان داد که میانگین درصد اشباع اکسیژن در گروه بیمار در هر دو وضعیت وخامت و پایدار کمتر از گروه کنترل می باشد (p < 0/001) (شکل 1). نتایج اسپیرومتري در بیماران نشان داد که میزان FEV1 در آنها  $15/31 \pm 40/15$  است که در مقایسه با مقادیر استاندارد بیانگر بیماری انسدادی است.



شکل 1. مقایسه درصد تغییرات میانگین SpO2 در بیماران COPD در دو وضعیت وخامت و پایدار و گروه کنترل. علامت \* در مقایسه با گروه کنترل. (\*\*\*) p < 0.001. نمایش دادهها بصورت Mean ± SEM

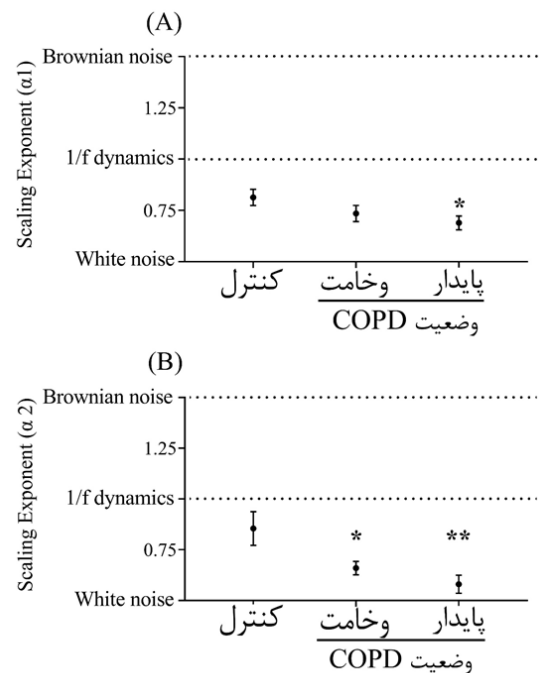
## بحث

مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه‌ی بررسی تغییرپذیری سیگنال تنفس در بیماران COPD در وضعیت وخامت و پایدار علائم بیماری در بیمارستان و مقایسه آن با افراد سالم می‌باشد. نتایج ما نشان داد که میزان آنتروپی و همبستگی فرکتالی سیگنال تنفس در بیماران COPD در هر دو وضعیت وخامت و پایدار علائم در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد.

سیستم تنفسی شامل مکانیسم‌های فیدبکی و شبکه‌ای پیچیده‌ای از اجزای مختلف می‌باشد که با یکدیگر در تعامل هستند. مانند همه سیستم‌های فیزیولوژیک بدن، سیستم تنفسی به خوبی تنظیم شده است و نسبت به تغییرات بسیار سازگار می‌باشد (۲۲، ۲۳). وضعیت مربوط به سیستم تنفسی بیشتر پویا است تا ایستا، تأخیر ذاتی در مکانیسم‌های تنظیم کننده و دریافت اطلاعات از منابع مختلف منجر به نوسانات پیچیده در متغیرهای خروجی مرتبط با تنفس، مانند فواصل و حجم‌های تنفسی، علائم و بیومارکرها می‌شود (۳، ۲۴). شواهد زیادی وجود دارد که تغییرپذیری در تنفس، توصیف کننده تغییرات در عملکرد سیستم تنفسی طی چند دقیقه و یا طی روز و همچنین تغییرات در واکنش دستگاه تنفسی در سلامت و بیماری در طی زمان است (۲۵، ۲۶).

تاکنون مطالعات زیادی تغییرپذیری در سیگنال‌های بیولوژیک را بوسیله تکنیک‌هایی مانند آنتروپی مورد ارزیابی قرار داده‌اند (۴، ۲۷، ۲۸). روش‌های آنالیز آنتروپی میزان اطلاعات موجود در نوسانات را اندازه‌گیری می‌کنند (۲۹). در سیستم فیزیولوژیک سالم، میزان آنتروپی بیشتر، بیانگر افزایش پیچیدگی سیگنال است، که حاکی از افزایش تبادل اطلاعات بین اجزای تشکیل دهنده یک سیستم می‌باشد (۱۰، ۳۰). نتایج مطالعات قبل نشان داده‌اند که میزان آنتروپی نوسانات سیگنال‌های بیولوژیک در شرایط بیماری کاهش می‌یابد، که بیانگر کاهش پیچیدگی سیگنال است. به عنوان مثال در بیماران آسمی میزان آنتروپی سیگنال تنفسی بویژه در بیماران با آسم کنترل نشده کاهش یافته است (۴). نتایج ما نشان داد که میزان آنتروپی سیگنال تنفس در شرایط وخامت علائم بیماری در بیماران COPD در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشته است. که با نتایج مطالعات قبل که کاهش میزان آنتروپی سیگنال تنفسی در شرایط وخیم بیماری را گزارش کرده‌اند مطابقت دارد (۳۱). کاهش میزان آنتروپی حاکی از ایزوله شدن سیستم تنفس می‌باشد (۳۲). مطالعات قبلی در افراد COPD نشان داده‌اند که میزان حساسیت به تغییرات دی اکسید کربن و اکسیژن تغییر پیدا کرده است (۳۳). نتایج ما نشان داد که علاوه بر اینکه بیماران COPD در شرایط وخامت بیماری، هیپوکسیک هستند، اما آنتروپی سیگنال تنفسی نه تنها افزایش نیافت بلکه بطور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. این در حالی است که مطالعات قبل نشان داده‌اند که در افراد سالم در زمان مواجهه با یک چالش فیزیولوژیکی مانند هیپوکسی میزان بی نظمی سیستم کنترل کننده تنفس افزایش می‌یابد (۱۰). بنابراین عدم افزایش آنتروپی در بیماران COPD می‌تواند بیانگر اختلال در سیستم کنترل کننده تنفس، ایزوله شدن آن و لذا کاهش engagement سیستم تنفسی در مواجهه با یک چالش فیزیولوژیکی است (۱۴، ۳۲). اگرچه نتایج ما نشان داد که میزان

## Detrended Fluctuation Analysis



شکل ۴. مقایسه آنالیز ساختار شبه فرکتالی سری زمانی (SpO2) به کمک تحلیل نوسانات بدون روند (DFA)؛ بر اساس مقدار شاخص  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  در بیماران COPD در زمان بستری، در وضعیت وخامت و پایدار بیماری و گروه کنترل. علامت \* در مقایسه با گروه کنترل. (\*\* $p < 0.05$  و \* $p < 0.01$ ). نمایش داده‌ها بصورت Mean  $\pm$  SEM

## آنالیز Sample Entropy

مقایسه آنتروپی سیگنال تنفس نشان داد که آنتروپی سیگنال تنفس بیماران COPD در شرایط وخامت علائم ( $0.422 \pm 0.130$ )، در مقایسه با گروه کنترل بطور معناداری کاهش یافته است ( $0.27 \pm 0.165$ )، ( $p < 0.029$ ). در حالیکه مقایسه آنتروپی سیگنال تنفس افراد بیمار در وضعیت پایدار ( $0.39 \pm 0.470$ )، در مقایسه با افراد سالم ( $0.27 \pm 0.165$ )، همچنین مقایسه آنتروپی سیگنال تنفس وضعیت وخامت پایدار در افراد بیمار تفاوت معناداری را نشان نداد ( $0.05$ ) ( $p >$  (شکل ۳).

## آنالیز ساختار شبه فرکتالی سیگنال تنفس

ساختار شبه فرکتالی سری زمانی سیگنال تنفس به کمک تحلیل DFA مورد بررسی قرار گرفت. در گروه کنترل شاخص  $\alpha_1$  سیگنال تنفس ( $0.13 \pm 0.113$ ) می‌باشد. در بیماران COPD مقدار شاخص  $\alpha_1$  در وضعیت وخامت علائم به مقدار ( $0.14 \pm 0.073$ ) و در وضعیت پایدار بیماری به میزان ( $0.12 \pm 0.0689$ ) کاهش یافت. مقایسه نتایج داده‌ها تفاوت معناداری در شاخص  $\alpha_1$  بین افراد سالم و بیماران COPD در وضعیت پایدار را نشان داد ( $0.183$ ) ( $p <$  همچنین در گروه کنترل شاخص  $\alpha_2$  سیگنال تنفس ( $0.23 \pm 0.0854$ ) می‌باشد. در حالیکه مقدار شاخص  $\alpha_2$  در بیماران COPD در وضعیت وخامت علائم و در وضعیت پایدار به ترتیب به مقادیر ( $0.12 \pm 0.065$ ) و ( $0.16 \pm 0.058$ ) کاهش یافت که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را از خود نشان می‌دهد ( $0.02$ ) ( $p <$  (شکل ۴).



تنفس باشد. نتایج مطالعه fery و همکاران، که نوسانات حداکثر هوای بازدمی را به مدت شش ماه در بیماران آسمی بررسی کرده بودند، نشان داد که مصرف آگونیست‌های بتا دو کوتاه اثر، باعث افزایش نوسانات تصادفی (کاهش شاخص  $\alpha$ ) در عملکرد تنفس حتی در زمان قبل از وخامت بیماری می‌شود (۸). تفسیر ساده‌ای که شاید بتوان از این نتایج کرد این است که نوسانات فواصل بین سیکل‌های تنفسی در افراد سالم دارای همبستگی فرکتالی پایه است، که منشاء این همبستگی به خوبی شناخته شده نیست. اما در بیماران COPD حساسیت سیستم کنترل کننده تنفس دستخوش تغییر یافته است (۳۳). بطوریکه در پاسخ به تغییرات رخ داده، دستخوش نوسانات غیر طبیعی در الگوی تنفس می‌شود و همبستگی فرکتالی پایه از بین می‌رود.

### نتیجه گیری

الگوی تنفس بیماران COPD دارای آنتروپی کمتر و همبستگی فرکتالی کمتر نسبت به افراد سالم است. کاهش در شاخص‌های تغییرپذیری سیگنال تنفس حتی با پایدار شدن وضعیت بیماری همچنان نسبت به گروه کنترل وجود دارد. این موضوع با شواهد بالینی مبنی بر اینکه حتی در شرایط پایدار بیماران COPD درصد اشباع اکسیژن کمتری دارند مطابقت دارد.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حکایت مالی و همکاری دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

1. Benchetrit G. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respir Physiol*. 2000;122(2-3):123-9. doi: 10.1016/S0034-5687(00)00154-7 pmid: 10967339
2. Mangin L, Fiamma MN, Straus C, Derenne JP, Zelter M, Clerici C, et al. Source of human ventilatory chaos: lessons from switching controlled mechanical ventilation to inspiratory pressure support in critically ill patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;161(2):189-96. doi: 10.1016/j.resp.2008.02.006 pmid: 18387347
3. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet*. 2008;372(9643):1088-99. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61450-6 pmid: 18805337
4. Raoufy MR, Ghafari T, Darooei R, Nazari M, Mahdaviani SA, Eslaminejad AR, et al. Classification of Asthma Based on Nonlinear Analysis of Breathing Pattern. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147976. doi: 10.1371/journal.pone.0147976 pmid: 26824900
5. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*. 1990;262(2):42-9. doi: 10.1038/scientificamerican0290-42 pmid: 2296715
6. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 Suppl 1(Suppl 1):2466-72. doi: 10.1073/pnas.012579499 pmid: 11875196
7. Kaminsky DA, Wang LL, Bates JH, Thamrin C, Shade DM, Dixon AE, et al. Fluctuation Analysis of Peak Expiratory Flow and Its Association with Treatment Failure in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):993-9. doi: 10.1164/rccm.201601-0076OC pmid: 27814453
8. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*.

آنتروپی در زمان شرایط پایدار تا حدودی افزایش می‌یابد، با وجود این، این افزایش معنادار نبود.

هدف از استفاده از روش DFA در آنالیز نوسانات سیگنال تنفس، تعیین رفتار شبه فرکتالی سری زمانی سیگنال تنفسی بود. پیش از این در آنالیز تغییر پذیری سیگنال تنفس، میانگین شاخص  $\alpha$  در افراد سالم در حدود ۰/۸ گزارش شده است (۴). در مطالعه حاضر مقدار میانگین شاخص  $\alpha$  و  $\alpha$ ۲ سری زمانی فواصل بین تنفس افراد سالم به ترتیب ۰/۸۱ و ۰/۸۵ بود. که مؤید الگوی فرکتالی خوب و تا حدودی رفتار غیر قابل کنترل سیگنال تنفس در افراد نرمال می‌باشد (۲۱). در حالیکه این ساختار فرکتالی سیگنال‌های فیزیولوژیکی می‌تواند در زمان بیماری تغییر کند (۲۱). رؤفی و همکاران نشان دادند که دینامیک شبه فرکتالی ریتم تنفس در بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده کاهش می‌یابد (۴). در این پژوهش نیز تغییر آرایش فرکتالی در بیماران COPD مشاهده گردید، بطوریکه میانگین شاخص  $\alpha$ ۱ در بیماران COPD در هر دو وضعیت وخامت و پایدار به ترتیب به مقادیر ۰/۷۳ و ۰/۶۸ و  $\alpha$ ۲ به مقادیر ۰/۶۵ و ۰/۵۸ کاهش یافته است. بر اساس نظریه Peng، وقتی مقدار شاخص آلفا از ۱ دور شده و به ۰/۵ نزدیک تر می‌شود، میزان همبستگی فرکتالی سیگنال کاهش می‌یابد. که نشان دهنده‌ی عملکرد غیر پایدار (تصادفی) سیستم تنفسی می‌باشد (۲۱). کاهش میزان همبستگی فرکتالی در وضعیت پایدار بیماری در بیماران COPD در این مطالعه، با نتایج گزارش شده در بیماران آسمی در دوره پایدار بیماری مطابقت دارد (۴). بنابراین کاهش شاخص  $\alpha$  می‌تواند پیشنهاد دهنده تأثیر ماندگار بیماری بر دینامیک فرکتالی

- 2005;438(7068):667-70. doi: 10.1038/nature04176 pmid: 16319891
9. Fiamma MN, Samara Z, Baconnier P, Similowski T, Straus C. Respiratory inductive plethysmography to assess respiratory variability and complexity in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156(2):234-9. doi: 10.1016/j.resp.2006.12.001 pmid: 17251070
10. Costello JT, Bhogal AS, Williams TB, Bekoe R, Sabir A, Tipton MJ, et al. Effects of Normobaric Hypoxia on Oxygen Saturation Variability. *High Alt Med Biol*. 2020;21(1):76-83. doi: 10.1089/ham.2019.0092 pmid: 32069121
11. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-49. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039 pmid: 10843903
12. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7 pmid: 35279265
13. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2023 [updated 16 March 2023; cited 2023]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
14. Al Rajeh AM, Aldabayan YS, Aldhahir A, Pickett E, Quaderi S, Alqahtani JS, et al. Once Daily Versus Overnight and Symptom Versus Physiological Monitoring to Detect Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(11):e17597. doi: 10.2196/17597 pmid: 33185560
15. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Patel AR, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospective pilot study.

- BMC Pulm Med. 2010;10:52. doi: 10.1186/1471-2466-10-52 pmid: 20961450
16. Muskulus M, Slats AM, Sterk PJ, Verduyn-Lunel S. Fluctuations and determinism of respiratory impedance in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(6):1582-91. doi: 10.1152/jappphysiol.01414.2009 pmid: 20813978
  17. Teulier M, Fiamma MN, Straus C, Similowski T. Acute bronchodilation increases ventilatory complexity during resting breathing in stable COPD: toward mathematical biomarkers of ventilatory function? *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):477-80. doi: 10.1016/j.resp.2012.09.006 pmid: 22999916
  18. Adibi A, Sin DD, Safari A, Johnson KM, Aaron SD, FitzGerald JM, et al. The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modelling study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1013-21. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30397-2 pmid: 32178776
  19. Donaldson GC, Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Detrended fluctuation analysis of peak expiratory flow and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1123-9. doi: 10.1183/09031936.00180811 pmid: 22323575
  20. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122 pmid: 20831787
  21. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7. doi: 10.1063/1.166141 pmid: 11538314
  22. Bruce E, Andrew Daubenspeck J. Mechanisms and analysis of ventilatory stability. *Lung Biology in Health and Disease*. 1995;79:285-313.
  23. Aderem A. Systems biology: its practice and challenges. *Cell*. 2005;121(4):511-3. doi: 10.1016/j.cell.2005.04.020 pmid: 15907465
  24. Frey U, Silverman M, Barabasi AL, Suki B. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(3):789-97. doi: 10.1152/jappl.1998.85.3.789 pmid: 9729549
  25. Peng CK, Mietus JE, Liu Y, Lee C, Hausdorff JM, Stanley HE, et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. *Ann Biomed Eng*. 2002;30(5):683-92. doi: 10.1114/1.1481053 pmid: 12108842
  26. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(7):S73-80. doi: 10.1513/pats.200904-022RM pmid: 19934352
  27. Bhogal AS, Mani AR. Pattern Analysis of Oxygen Saturation Variability in Healthy Individuals: Entropy of Pulse Oximetry Signals Carries Information about Mean Oxygen Saturation. *Front Physiol*. 2017;8:555. doi: 10.3389/fphys.2017.00555 pmid: 28824451
  28. Tsai CH, Ma HP, Lin YT, Hung CS, Huang SH, Chuang BL, et al. Usefulness of heart rhythm complexity in heart failure detection and diagnosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):14916. doi: 10.1038/s41598-020-71909-8 pmid: 32913306
  29. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*. 2004;8(6):R367-84. doi: 10.1186/cc2948 pmid: 15566580
  30. Jiang Y, Costello JT, Williams TB, Panyapian N, Bhogal AS, Tipton MJ, et al. A network physiology approach to oxygen saturation variability during normobaric hypoxia. *Exp Physiol*. 2021;106(1):151-9. doi: 10.1113/EP088755 pmid: 32643311
  31. Engoren M. Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1817-23. doi: 10.1097/00003246-199811000-00021 pmid: 9824073
  32. Pincus SM. Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Math Biosci*. 1994;122(2):161-81. doi: 10.1016/0025-5564(94)90056-6 pmid: 7919665
  33. Lane DJ, Howell JB. Relationship between sensitivity to carbon dioxide and clinical features in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1970;25(2):150-9. doi: 10.1136/thx.25.2.150 pmid: 5441984