

## Sağlıklı Çocuklarda Kalp Hızı Değişkenliği

Muhammed KARABULUT<sup>a</sup>

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin otonomik fonksiyon durumunu değerlendirmede kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı çocuklarda kalp hızı değişkenliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 51 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların KHD, 24 saatlik Holter görüntüleme verileri kullanılarak değerlendirildi. KHD, beş zaman bağımlı (SDNN, SDNN-indeks, SDANN, RMSSD, pNN50) ve dört frekans bağımlı (LF, HF, VLF, LF/HF oranı) indeksler hesaplanarak ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 51 sağlıklı çocuğun yaş ortalamaları  $10.78 \pm 3.80$  yıl (yaş aralığı 4-17 yıl) idi. Kız ve erkek cinsiyeti arasında kalp hızı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. KHD'nin SDNN, SDNN-indeks, SDANN-indeks, LF, VLF, total güç parametreleri, yaş ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (r:0.301, p:0.032; r:0.278 p:0.048; r:0.335 p:0.016; r:0.334 p:0.017; r:0.361 p:0.009; r: 0.321 p:0.021; sırasıyla). Vücut kitle indeksi ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Vagal aktiviteyi gösteren kalp hızı değişkenliği parametreleri kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Çocuklarda KHD parametrelerinin çoğunluğu yaş arttıkça artmıştır. Noninvaziv bir yöntem olan KHD, olası kardiyak aritmi riskini değerlendirmek için kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği, Kardiyak aritmi, Cinsiyet, Yaş

### ABSTRACT

#### Heart Rate Variability in Healthy Children

**Objective:** Heart rate variability (HRV) is a noninvasive method used to assess the status of autonomic function of the heart. The aim of this study was to evaluate HRV in healthy children.

**Material and Method:** 51 healthy children were included in the study. HRV of all subjects were evaluated using the data in 24 hours Holter monitoring. HRV was measured by calculating five time-domain (SDNN, SDNN-index, SDANN, RMSSD, pNN50), and four frequency-domain (LF, HF, VLF, LF/HF ratio) indices.

**Results:** The mean age of 51 healthy children included in the study was  $10.78 \pm 3.80$  years (range 4-17 years). There was no statistically significant difference in the heart rate parameters detected between females and males. SDNN, SDNN-index, SDANN, LF, VLF, total power parameters of the heart rate variability showed a significant positive correlation with age (r:0.301, p:0.032; r:0.278 p:0.048; r:0.335 p:0.016; r:0.334 p:0.017; r:0.361 p:0.009; r: 0.321 p:0.021; respectively). There was no correlation detected between body mass index and the parameters of HRV.

**Conclusion:** HRV parameters denoting vagal activity did not show significantly difference between female and male children. The majority of HRV parameters increased with increasing age. HRV which is a noninvasive method could be used to evaluate the risk of the possible cardiac arrhythmia.

**Key Words:** Heart rate variability, Cardiac arrhythmia, Gender, Age

**K**alp hızı değişkenliği (KHD), zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (1). Ani kardiyak ölüme yol açabilen otonom tonusdaki dalgalanmaları saptayabilmekte kullanılan KHD, bu anlamda oldukça umut verici bir yöntem olarak görülmektedir (1-3).

Visseral otonom sinir sistemi tarafından stimülasyonu sağlanan kardiovasküler sistem, daha çok kalp hızına negatif yönde etki yapan parasempatik sinir sistemini etkisi altındadır (4). Parasempatik innervasyon artmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkili iken, sempatik

innervasyon azalmış KHD ile ilişkilidir (5). Kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir. Tam tersi, KHD'de azalma birçok hastalıkta mortalitenin ön belirteçidir (6). Miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliğindeki ani ölüme yol açan mortal taşiaritmilerin altta yatan nedenleri arasında, artmış sempatik tonus veya azalmış vagal aktivite olduğu düşünülmektedir. Sempatik ve parasempatik dengede, parasempatik lehine artış malign aritmi riskinde de azalma ile ilişkilidir (7). Epidemiyolojik çalışmalar, azalmış KHD'nin tüm mortal ve morbit hastalıklar için belirgin bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (8).

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Muhammed Karabulut, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
e-mail: muhammedkarabulut@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 16.03.2015

Kalp hızı değişkenliği ölçümü, otonom sinir sisteminin iyi bir göstergesidir (9). Bu ölçüm genellikle holter moniterizasyon sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır (1). Bu çalışmanın amacı sağlıklı çocuklarda kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans bağımlı zamanlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak Fırat üniversitesi pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan tetkiklerde kardiyak patoloji ve kronik hastalık bulgusu saptanmayan, ekokardiyografik incelemelerinde herhangi bir patoloji tespit edilmeyen, 24 saat holter moniterizasyonu yapılan 51 sağlıklı çocuk alındı. Fırat üniversitesi etik kurulundan çalışma için onay alındı.

Kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek için 4 lead'li Holter cihazı (DMS 300-4A, MTM Multitechmed GmbH, Hunfelden-Dauborn, Germany) ile Cardioscan II premier yazılımı kullanılarak, 24 saatlik holter elektrokardiyografi verileri değerlendirildi. KHD analizi için bütün olguların holter kayıtları artefaktların değerlendirilme dışı bırakılması için manuel olarak değerlendirildi ve programdaki verilerin %85 ve daha fazlası normal R vurusu olanlar çalışmaya alındı. Otomatik olarak holter veri işlem programı ile KHD parametreleri belirlendi. Zaman ve frekans bağımlı otomatik analiz yöntemiyle tüm hastaların mevcut holter kayıtlarından KHD zaman ölçütleri olan ortalama NN (iki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu), SDNN (inceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması), SDNN indeksi (5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (çalışma süreci boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması), NN50 (Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı), % pNN50 (NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü) RMSSD (24

saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü) parametreleri ölçüldü. Frekans bağımlı ölçütler olan yüksek frekans bandı (HF), düşük frekans bandı (LF), çok düşük frekans bandı (VLF) değerleri ve total güç hesaplandı.

İstatistiksel analizler SPSS 21 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ile (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Gruplar arası karşılaştırılmada, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız örneklerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki, Spearman testi kullanılarak incelendi.  $p < 0.05$  olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 51 sağlıklı çocuğun yaş ortalamaları  $10.78 \pm 3.80$  yıl (yaş aralığı 4-17 yıl) ve 26'sı erkek, 25'i kız çocuktur. Çocukların ortalama vücut kitle indeksi  $17.60 \pm 3.28$   $kg/m^2$  idi. Olguların 24 saatlik kalp hızı parametre değerleri Tablo 1'de gösterildi.

Sağlıklı çocuklarda cinsiyete bağlı kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans bağımlı parametrelerinin sonuçları Tablo 2'de gösterildi. Kız ve erkek cinsiyeti arasında kalp hızı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametrelerinden SDNN, SDNN-indeks, SDANN-indeks ve frekans bağımlı parametrelerinden LF, VLF, total güç değerleri ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r:0.301$ ,  $p:0.032$ ;  $r:0.278$   $p:0.048$ ;  $r:0.335$   $p:0.016$ ;  $r:0.334$   $p:0.017$ ;  $r:0.361$   $p:0.009$ ;  $r:0.321$   $p:0.021$ ; sırasıyla). Vücut kitle indeksi ile KHD'nin zaman ve frekans bağımlı parametreleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 3 ve Tablo 4).

**Tablo 1. Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliği parametrelerinin değerleri**

	Ortalama	Standart sapma	Medyan	Minumum	Maksimum
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	50.10	6.80	51.00	37.00	67.00
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	164.80	15.97	87.00	101.00	191.00
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	99.62	94.46	87.00	61.00	757.00
Ortalama RR (msn)	692.81	89.00	679.50	551.60	955.90
SDNN (ms)	142.98	44.57	138.00	51.00	236.00
SDNN indeksi	71.22	20.47	66.00	40.00	116.00
SDANN indeksi	127.61	38.73	122.00	71.00	231.00
RMSSD (ms)	49.63	16.58	44.00	25.00	92.00
pNN50 (%)	22.94	10.17	22.00	6.00	48.00
Total güç	5089.40	2805.80	4272.00	1689.60	11518.10
LF ( $ms^2$ )	1059.71	545.29	833.50	406.30	2200.60
HF ( $ms^2$ )	631.53	326.80	576.70	173.30	1612.10
VLF ( $ms^2$ )	3329.09	2011.44	2654.90	968.70	8420.00
LF/HF	1.73	0.55	1.69	0.13	3.00

SDNN (inceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması), SDNN indeksi (5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (çalışma süreci boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması), RMSSD (24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü), NN50 (Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı), %pNN50 (NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü), LF (düşük frekans bandı), HF (yüksek frekans bandı), VLF (çok düşük frekans bandı)

**Tablo 2.** Sağlıklı çocuklarda cinsiyete bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek (n:26)		Kız (n:25)		p
Yaş (yıl)	9.94	± 3.88	11.66	± 3.59	0.107
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	48.92	± 6.29	51.32	± 7.20	0.211
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	165.04	± 14.52	164.56	± 17.65	0.814
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	111.68	± 132.07	87.08	± 10.02	0.887
Ortalama RR	699.28	± 104.24	686.08	± 71.34	0.601
SDNN (ms)	145.92	± 45.09	139.92	± 44.75	0.635
SDNN indeksi	72.15	± 22.09	70.24	± 19.03	0.917
SDANN indeksi	128.38	± 41.37	126.80	± 36.61	0.886
RMSSD (ms)	50.58	± 18.13	48.64	± 15.10	0.865
pNN50 (%)	23.35	± 11.98	22.52	± 8.11	0.955
Total güç	5259.65	± 3025.50	4912.34	± 2608.06	0.851
LF (ms <sup>2</sup> )	1055.28	± 560.27	1064.32	± 540.76	0.851
HF (ms <sup>2</sup> )	625.87	± 349.30	637.42	± 308.76	0.901
VLF (ms <sup>2</sup> )	3507.19	± 2197.33	3143.86	± 1824.66	0.734
LF/HF	1.79	± 0.52	1.67	± 0.58	0.423

SDNN (inceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması), SDNN indeksi (5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (çalışma süreci boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması), RMSSD (24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü), NN50 (Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı), %pNN50 (NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü), LF (düşük frekans bandı), HF (yüksek frekans bandı), VLF (çok düşük frekans bandı)

**Tablo 3.** Sağlıklı çocukların yaş, vücut kitle indeksi ile kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametrelerinin korelasyonu

	SDNN		SDNN indeksi		SDANN indeksi		RMSSD		pNN50	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.301	<b>0.032</b>	0.278	<b>0.048</b>	0.335	<b>0.016</b>	0.056	0.696	0.055	0.703
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0.149	0.317	0.018	0.902	-0.157	0.293	-0.205	0.168	-0.160	0.284

SDNN (inceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması), SDNN indeksi (5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (çalışma süreci boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması), RMSSD (24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü), NN50 (Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı), %pNN50 (NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü)

**Tablo 4.** Sağlıklı çocukların yaş, vücut kitle indeksi ile kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametrelerinin korelasyonu

	HF		LF		VLF		Total güç	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.113	0.432	0.334	<b>0.017</b>	0.361	<b>0.009</b>	0.321	<b>0.021</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0.194	0.191	0.049	0.742	0.092	0.539	0.046	0.757

LF (düşük frekans bandı), HF (yüksek frekans bandı), VLF (çok düşük frekans bandı)

## TARTIŞMA

Visseral otonom sinir sistemi tarafından stimülasyonu sağlanan kardiovasküler sistem, daha çok parasempatik sinir sistemi etkisi altındadır (4). Vagal aktivitedeki artışın, fibrilasyona karşı koruyucu etki sağladığı çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile ani kardiyak ölümü de içeren kardiovasküler mortalite ile otonom sinir sistemi arasındaki ilişki açıkça ortaya konulmuştur (11). KHD ölçümü, kalp hızının vagal modülasyonu düzeyi hakkında kantitatif bilgi vermektedir. Azalmış KHD, kalp hastalarında ve sağlıklı bireylerde prognostik önemi olan güçlü ve bağımsız bir belirteçtir.

Kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans bağımlı ölçüm yöntemleri ile parasempatik etkiyi sempatik

etkiden ayırmak mümkündür. Zaman bağımlı parametrelerden SDNN otonom sinir sistemi dengesinin genel durumunu gösterirken, pNN50 ve RMSSD baskın olarak parasempatik aktiviteyi yansıtır (12). HF, solunumsal sinüs aritmi ile ilişkili ve baskın olarak parasempatik aktivitenin göstergesidir. LF, sempatik aktivitenin baroreseptör kontrolü ile ilişkili olup aynı zamanda parasempatik aktiviteden de etkilenebilir. Dolayısıyla LF, hem sempatik hem de parasempatik sistemin etkisi altındadır. VLF'nin arkasındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. LF/HF oranının ise genellikle sempatovagal dengeyi yansıttığı düşünülür (13).

Literatürde, 276 sağlıklı gönüllüde yapılan ve yaş aralığı 23-67 olan bir çalışmada, pNN50, RMSSD, HF gibi vagal modülasyonu gösteren KHD parametrelerinde cinsiyet yönünden anlamlı fark tespit edilmezken, SDNN, SDANN, LF, LF/HF ve total güç parametreleri kadınlarda daha düşük saptanmıştır (14). Yaş aralığı 35-55 olan 76 sağlıklı gönüllüde yapılan başka bir çalışmada cinsiyet açısından KHD parametreleri arasında farklılık tespit edilmemiştir (15). Sağlıklı çocuklarda kalp hızı değişkenliğini değerlendiren çalışmalardan birinde yaş aralığı 1-20 olan 106 sağlıklı çocukta SDNN ve SDANN değerleri erkek çocuklarda daha yüksek tespit edilirken, SDNN-indeks, RMSSD, pNN50 değerlerinde cinsiyetler arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (16). Çalışmamızda yaş aralıkları 4-17 yıl olan 51 sağlıklı çocukta cinsiyetler arasında KHD parametrelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı.

Yetişkin yaş grubunda yapılmış bir çalışmada, KHD parametreleri ile yaş arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (14). 210 yenidoğan ve 3-10 yaş arası çocuklarda yapılmış bir çalışmada ise zaman ve frekans bağımlı tüm parametreler ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (17). Benzer olarak,

çalışmamızda da zaman ve frekans bağımlı KHD parametreleri ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Yetişkin sağlıklı bireylerde yapılan diğer çalışmalardaki bulguların aksine bu çalışmada yaş ile KHD'nin artması, çocukluk yaş grubunda otonom sinir sisteminin henüz gelişim sürecini tamamlamamış olmasına bağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada, sağlıklı çocuklardaki RMSSD ve pNN50 değerleri ile vücut kitle indeksinin anlamlı ilişkisi ortaya konulmuştur (16). Kardiyak problemi olmayan 653 kişide yapılan bir çalışmada ise KHD ile vücut kitle indeksi arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (18). Benzer olarak bu çalışmada da KHD ile vücut kitle indeksi arasında ilişki tespit edilmedi.

Sonuç olarak, bu çalışma ile çocukluk döneminde, noninvaziv bir yöntem olarak otonomik tonustaki değişkenliğin kalp hızına yansımaya dayanan KHD'de kıyaslanabilir değerlere ulaşıldı. Sağlıklı çocuklarda ölçülen bu verilerin çocukluk çağında kardiyak otonomik tonus üzerine terapotik müdahaleler veya altta yatan hastalıkların etkilerini incelemek için kullanılabilmesi düşüncesindedir.

## KAYNAKLAR

- Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-45.
- Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-22.
- Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-64.
- Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2013; 89: 288-96.
- Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American Heart Journal* 2000; 140: 77-83.
- Çevik FC, Yazıcı S, Kara AF, et al. The assessment of cardiac semipathovagal activity by heart rate variability in patients with Rheumatoid Arthritis. *Dicle Tıp Derg* 2010; 37: 346-52.
- De Ferrari GM, Schwartz PJ. Autonomic nervous system and arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 601: 247-62.
- Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. *Journal of pain research* 2013; 6: 449-57.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- Harnod T, Yang CC, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ, Kuo TB. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 297-301.
- Brotherstone R, McLellan A. Parasympathetic alteration during sub-clinical seizures. *Seizure* 2012; 21: 391-8.
- Evrengül H, Tanrıverdi H, Dursunoglu D, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 63: 131-9.
- Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003; 57: 69-75.
- Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19: 1334-41.
- Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38: 239-43.
- Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol* 2001; 81: 169-74.
- Massin M, von Bernuth G. Normal Ranges of Heart Rate Variability During Infancy and Childhood. *Pediatric Cardiology* 1997; 18: 297-302.
- Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2004; 93: 381-5.