

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MEDİASTEN BÖLGESİNE UYGULANAN
RADYOTERAPİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

AYŞE HOCA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2010

**MEDİASTEN BÖLGESİNE UYGULANAN
RADYOTERAPİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**EVALUATION OF THE EFFECTS OF MEDIASTINAL
RADIATION THERAPY ON AUTONOMIC NERVOUS
SYSTEM**

AYŞE HOCA

Başkent Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin
BİYOMEDİKAL Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2010

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından **BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. İnan GÜLER

Üye (Danışman)

Yrd. Doç. Dr. Metin YILDIZ

Üye

Yrd. Doç. Dr. İ. Cengiz KOÇUM

ONAY

Bu tez 20/08/2010 tarihinde, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../09/2010

Prof. Dr. Emin AKATA

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesindeki katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kiői ve kuruluőlara en içten teőekkürlerimi saygıyla sunarım.

Tez danıőmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin YILDIZ'a, çalışmanın sonuca ulaőtırılmasında ve karőtılaőtılan güçlüklerin aőtılmasında her zaman yardımcı ve yol gösterici olduğu için...

Baőtent niversitesi'ne, BA09-01 numaralı proje kapsamında çalışmaya maddi kaynak sağladıkları için...

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ğretim yelerinden Sayın Doç. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'e, çalışmanın Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde yapılmasında ve çalışmanın sonuçlandırılmasındaki katkıları için...

Sevgili aileme ve kıymetli eőtım Sinan Hoca'ya bu süreçteki maddi manevi tüm destekleriyle beni daha güçlü kıldıkları için...

ÖZ

MEDIASTEN BÖLGESİNE UYGULANAN RADYOTERAPİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ayşe HOCA

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Bu çalışmada, otonom sinir sisteminin (OSS) girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilen kalp hızı değişkenliği (KHD) analizleri kullanılarak, mediastinal radyoterapinin OSS üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu amaçla, bir deney hazırlanmış ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran 19 gönüllü hastaya uygulanmıştır. 1. ve 15. fraksiyonlarda, ışınlamanın hemen öncesinde 5 dakika (I. bölge), ışınlama sırasında (II. bölge) ve ışınlamadan hemen sonraki 5 dakika (III. bölge) boyunca hastaların elektrokardiyogramları kaydedilmiştir. Ortalama RR aralığı, RR aralıklarının standart sapması, KHD'nin LF, HF güçleri ve LF/HF oranı hesaplanmıştır. Üç bölgeden seçilen sinyaller birbirleriyle karşılaştırılarak, radyasyonun OSS üzerindeki kısa dönem etkileri hem 1. hem de 15. fraksiyon için araştırılmıştır. İlk fraksiyonda, VLF, LF ve LF/HF oranı ışınlama boyunca anlamlı düzeyde yükselmiştir. 1. ve 15. fraksiyonlar için hesaplanmış parametreler mediastinal radyoterapinin OSS aktiviteleri üzerindeki uzun dönem etkilerini incelemek için karşılaştırılmıştır. 1. ve 15. fraksiyonların III. bölgeleri karşılaştırıldığında, ssRR, VLF, LF ve HF'nin önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. Buna göre mediasten bölgesine uygulanan radyasyonun, alınan radyasyon dozuna bağlı olarak otonom sinir sistemi aktivitelerinde azalmaya sebep olabileceği sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kalp Hızı Değişkenliği, Radyoterapi, Otonom Sinir Sistemi.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Metin YILDIZ, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF MEDIASTINAL RADIATION THERAPY ON AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

Ayse HOCA

Baskent University Institute of Sciences

Biomedical Engineering Department

In this study, the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system (ANS) was investigated by heart rate variability (HRV) analysis which is accepted as a noninvasive indicator of ANS. For this purpose, an experiment was designed and applied to 19 voluntary patients who came to Hacettepe University Medicine Faculty, Radiation Oncology Clinic. For the 1st and 15th fractions, electrocardiograms of the patients were recorded for 5 minutes just before irradiation (I. region), during irradiation (II. region) and for 5 minutes shortly after irradiation (III. region). Mean of RR intervals (ortRR) and standard deviation of RR intervals (ssRR), LF, HF powers of HRV and LF/HF ratio were calculated. Short-term effect of radiation on ANS was investigated by comparing the three regions selected for both the 1st and 15th fractions. For the 1st fraction, VLF, LF and LF/HF ratio increased during irradiation significantly. Calculated parameters for both the first and 15th fractions were compared to find out long-term effects of mediastinal radiation therapy on ANS activities. When the third region of the 1st and 15th fractions were compared, was seen ssRR, VLF, LF and HF decreased significantly. ortRR was significant for the first region. So, in conclusion; mediastinal radiotherapy can cause to decrease in ANS activities according to the prescribed radiation dose.

KEY WORDS: Heart Rate Variability, Radiotherapy, Autonomic Nervous System.

Advisor: Asist. Prof. Dr. Metin Yildiz, Baskent University, Department of Biomedical Engineering.

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZ.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1 GİRİŞ.....	1
2 TEMEL BİLGİLER.....	5
2.1 Radyasyon Ve İyonlaştırıcı Radyasyon.....	5
2.2 Radyoterapi Nedir.....	7
2.3 İyonlaştırıcı Radyasyonun Doku İle Etkileşimi.....	9
2.4 İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	15
2.4.1 Hücresel düzeyde etkileri.....	16
2.4.2 Organ ve sistemler düzeyinde etkileri.....	17
2.5 Kalp Ve Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi.....	18
2.5.1 Kalp.....	18
2.5.2 Kalbin otonom sinir sistemi tarafından kontrolü.....	21
2.6 KHD Analizleri.....	24
2.6.1 Zaman düzlemi ölçümleri.....	25
2.6.2 Frekans düzlemi ölçümleri.....	25
2.6.3 Doğrusal olmayan ölçümler.....	27
2.7 İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun İnsan Sağlığı ve KHD Üzerine Etkileri Konusundaki Çalışmalar.....	27
2.8 Kanser Tedavisi Ve KHD Konusundaki Çalışmalar.....	28
3 MATERYAL VE METOD.....	34
3.1 Deney.....	34
3.2 Sinyal İşleme Uygulamaları.....	41
3.2.1 QRS tespiti ve KHD sinyalinin elde edilmesi.....	41
3.2.2 Güç Spektral Yoğunluğu (GSY) ve bileşenlerinin elde edilmesi.....	42

3.2.3	Ektopik atımlardan etkilenen sinyal bölgelerinin GSY üzerine etkisinin yokedilmesi.....	44
3.2.4	KHD'den hesaplanan parametreler.....	45
3.2.5	İstatistiksel analizler.....	46
4	DENEY SONUÇLARI.....	48
5	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
6	KAYNAKLAR LİSTESİ.....	65
	EKLER LİSTESİ.....	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	Elektromanyetik spektrum.....	6
Şekil 2.2	Bir radyoterapi cihazı (doğrusal hızlandırıcı) ve iç yapısı.....	10
Şekil 2.3	6 MeV (Milyon elektron volt) enerjili elektronların doku ile etkileşimini gösteren izodoz dağılımı.....	13
Şekil 2.4	6 MV (Milyon volt) enerjili fotonların doku ile etkileşimini gösteren izodoz dağılımı.....	13
Şekil 2.5.a	6 MeV enerjili elektronlar için %DD.....	14
Şekil 2.5.b	6 MV enerjili fotonlar için %DD.....	14
Şekil 2.6.a	6 MeV elektron enerjisi için %DD.....	14
Şekil 2.6.b	21 MeV elektron enerjisi için %DD.....	14
Şekil 2.7	Kalbin iç yapısı.....	19
Şekil 2.8	Kalbin uyarı ve ileti sistemi.....	20
Şekil 2.9	Bir kalp atımını gösteren QRS dalgası ve evreleri.....	21
Şekil 2.10	Otonom sinir sisteminin etkilediği organlar.....	22
Şekil 2.11	OSS'nin kardiyovasküler sistemi nasıl kontrol ettiğine ilişkin blok diyagram.....	23
Şekil 2.12	KHD Güç Spektrum Grafiği.....	26
Şekil 3.1	Çalışmanın yapıldığı doğrusal hızlandırıcı cihazı (Elekta Synergy Platform).....	37
Şekil 3.2	Bir hastanın tedaviye hazırlanışı.....	38
Şekil 3.3	Deney düzeneği.....	39
Şekil 3.4.a	R-R aralıklarının (KHD sinyalinin) bulunması.....	42
Şekil 3.4.b	Örnek bir KHD sinyali.....	42
Şekil 4.1.a	KRT grubundan H05 numaralı hastanın 1. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları.....	49
Şekil 4.1.b	Bu bölgelere ait GSY spektrumları.....	49
Şekil 4.2.a	KRT grubundan H05 numaralı hastanın 15. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları.....	49
Şekil 4.2.b	Bu bölgelere ait GSY spektrumları.....	49

Şekil 4.3.a	SRT grubundan H0 numaralı hastanın 1. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları.....	51
Şekil 4.3.b	Bu bölgelere ait GSY spektrumları.....	51
Şekil 4.4.a	SRT grubundan H0 numaralı hastanın 15. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları.....	51
Şekil 4.4.b	Bu bölgelere ait GSY spektrumları.....	51

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1	ECOG Performans skalası.....	36
Çizelge 3.2	Hasta kayıt bilgileri.....	40
Çizelge 4.1	Tüm hastalar için 1. fraksiyona ait 3 bölgenin karşılaştırması.....	53
Çizelge 4.2	Tüm hastalar için 15. fraksiyona ait 3 bölgenin karşılaştırması.....	53
Çizelge 4.3	Tüm hastalar için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması.....	54
Çizelge 4.4	KRT hastalarına ait 1. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması.....	55
Çizelge 4.5	KRT hastalarına ait 15. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması.....	55
Çizelge 4.6	SRT hastalarına ait 1. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması.....	56
Çizelge 4.7	SRT hastalarına ait 15. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması.....	56
Çizelge 4.8	KRT hastaları için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması.....	57
Çizelge 4.9	SRT hastaları için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması.....	57
Çizelge 4.10	KRT ve SRT gruplarının 1. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması.....	58
Çizelge 4.11	KRT ve SRT gruplarının 15. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

KRT	kardiyotoksik ilaç ile birlikte radyoterapi alan hasta grubu
SRT	sadece radyoterapinin etkilerinin izlenebileceği hasta grubu
OSS	otonom sinir sistemi
KHD	kalp hızı değişkenliği
EKG	elektrokardiyogram
eV	elektron volt
MeV	milyon elektron volt
MV	milyon volt
Gy	maddenin birim kütlesinin soğurduğu enerji miktarı
cGy	maddenin birim kütlesinin soğurduğu enerji miktarının yüzde biri
Sv	SI birim sisteminde soğurulmuş radyasyon dozu
SSD	kaynak cilt mesafesi
D_d	ölçülen radyasyon dozu
%DD	yüzde derin doz
D_{max}	radyasyonun doku içinde maksimum soğurulduğu derinlik
MSS	merkezi sinir sistemi
VLF	çok düşük frekans
LF	düşük frekans
HF	yüksek frekans
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	tıpta kanser hastalarının genel iyilik halinin belirlenmesinde kullanılan performans skalası
GSY	güç spektral yoğunluğu
FFT	Fast Fourier Transform
ortRR	R-R aralıklarının ortalaması
ssRR	R-R aralıklarının standart sapması
N_A	Avogadro sayısı
m_e	elektronun durgun kütlesi
e	taneciğin yükü
z	taneciğin atom numarası
ρ	soğurucu ortamın yoğunluğu

A	soğurucu maddenin atom numarası
Z	soğurucu maddenin atom ağırlığı
I	soğurucu maddenin iyonlaşma potansiyeli
v	taneciğin hızı
c	ışık hızı
x	fotonun bir ortam içerisinde ilerlerken aldığı yol
I_0	fotonun bir ortama girmeden önceki başlangıç şiddeti
μ	ortamın soğurma katsayısı
n	birim hacimdeki soğurucu atom veya molekül sayısı
s	etki kesiti
BMR	bazal metabolik hız
p	parametrik yöntemlerde AR model derecesi
a_j	AR modelinin j. Katsayısı
e_t	gürültü terimi
k	otokovaryans indisi
N	sinyalin uzunluğu
$y(t)$	sinyalin t. Örneği
$y^*(t-k)$	sinyalin t-k kadar sonraki elemanı
ϵ_P	beyaz gürültü sinyali
$\zeta(k)$	ortalamaları atılmış ve ektopik atımları sıfırlanmış dizi

1. GİRİŞ

KontROLSÜZ hücre bölünmesi olarak tanımlanan kanserin tedavisinde, kanserli dokunun kesip çıkarıldığı cerrahi müdahale veya çeşitli kimyasallar (kemoterapi) ve doğru miktarlarda doz ve enerjili iyonlaştırıcı radyasyonla (radyoterapi) kanser hücrelerinin yok edilmesi yöntemleri kullanılmaktadır.

Radyoterapinin amacı, tümörlü dokunun yok edilmesi ve bu sırada da normal dokuların maksimum korunmasıdır. Radyoterapide maddelerin iyonlaşmasına yol açacak kadar büyük enerjili elektromanyetik radyasyon (x ve gama ışınları) veya yine iyonlaştırma özelliğine ve çok yüksek enerjiye sahip parçacık radyasyonu (hızlandırılmış elektron, nötron ve protonlar) kullanılır.

İyonlaştırıcı radyasyonun insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunlar incelendiğinde genel olarak iyonlaştırıcı radyasyonun, kan ve lenf sistemi üzerinde, gastrointestinal sistemde, deride, gözde, merkezi sinir sistemi ile kalbe olan etkileri üzerinde durulduğu görülür [1].

Kalbin radyoterapi sırasında ışınlama alanında kalması sonucu kardiyak yapılarda önemli bozukluklar gelişebilmekte ve uzun dönemde (10-20 yıl) kalp rahatsızlıkları sebebi ile ölümlere yol açmaktadır [2]. Kırış, radyoterapinin uzun dönemde kalpte meydana getirdiği yapısal ve işlevsel değişiklikleri; perikardit, endokardiyal fibrozis, iskemiye bağı olmayan miyokardiyal fibrozis, koroner arterlerde tıkanma, büyük damarlarda hasar, ileti sistemi hasarları, ventrikül yetersizliği ve kardiyak ritim bozukluğu şeklinde saymıştır [2]. Correa ve ark., 2007, kanser tedavisi görmüş hastaların kalplerinde uzun dönemde görülen problemlerin sebebinin, radyoterapi sırasında kalbin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmalar neticesinde; modern yöntemler ile kalbin mümkün olduğunca radyasyon alanı dışında tutulması durumunda kalp rahatsızlıkları riskinin azaldığını göstermişlerdir.

Tamamen istemsiz olarak kasılıp gevşeyen kalbin çalışması, otonom sinir sistemi (OSS) tarafından düzenlenmektedir. Kalp atım hızı ve kalp kasılma gücü OSS nin

sempatik ve parasempatik dalları tarafından kontrol edilir. Elektrokardiyogram sinyallerinden elde edilen kalp hızı değişkenliği (KHD) sinyalleri OSS nin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Literatürde kanser tedavisi gören hastalar üzerinde yapılmış sadece birkaç KHD çalışmasına rastlanmaktadır. Bunlardan bazıları, Ekholm ve ark., 2000, ile Meinardi ve ark., 2001, nin kanser tedavisinde kullanılan kardiyotoksik veya nörotoksik kemoterapi ilaçlarının otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği ve KHD'de değişimler oluşturabileceğini gösteren çalışmalardır. Diğerleri ise kanser hastalarının genellikle kemoterapi ve radyoterapiyi birlikte almaları dolayısı ile KHD'de görülen değişimlerin kemoradyoterapinin etkisi olarak yorumlamışlardır [3,4,5].

Bundan önce hiç bir çalışmada, kalbin direkt İyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığı sırada radyoterapi ışınlaması ile eşzamanlı olarak kanser hastalarından alınan EKG sinyalleri üzerinde bir KHD analizi yapılmamıştır. Ayrıca, konuyla ilgili daha önceki çalışmalarda kalbin radyoterapi alanına girip girmemesine de dikkat edilmemiştir. Bu tez çalışmasının amacı, kalp atım hızı ve kalbin kasılma gücünü kontrol eden, sinir sistemi dalı olan otonom sinir sisteminin mediastinal radyoterapi uygulanmasından etkilenip etkilenmediğini; etkileniyorsa bu etkinin hangi yönde ve ne şekilde geliştiğini incelemektir.

Bu amaçla, mediastinal radyoterapi alan ve çalışma kriterlerine uygun 19 hastadan EKG sinyalleri alınarak, bu kayıtların KHD analizleri yapılmıştır. Radyoterapinin akut etkisini görmek üzere tüm hastaların ilk radyoterapi tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasındaki EKG'leri kaydedilmiş ve birbirine göre durumları değerlendirilmiştir. Alınan radyasyon dozuna bağlı olarak, OSS de görülen değişimlerin incelenmesi için 15. radyoterapi seansında da ilk seanstaki gibi EKG'ler kaydedilip, kendi aralarında ve ilk radyoterapi sırasında alınan kayıtlar ile karşılaştırılmıştır.

Daha önceki bazı çalışmalarda, radyoterapinin OSS ve KHD üzerine etkileri incelenirken, hastaların kardiyotoksik ilaçlar içeren kemoterapinin dikkate alınmadığı da tespit edilmiştir. Bu amaçla, KHD analizleri yapılan 14 hasta tekrar gözden geçirildiğinde, tüm hastalardan KRT (kardiyotoksik etkisi olduğu bilinen kemoterapi ile birlikte mediastinal radyoterapi alan hastalar) ve SRT (sadece Radyoterapi veya toksik etkisi olmayan kemoterapi ile mediastinal radyoterapi alan hastalar) olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur. Son olarak, KHD nin OSS ile ilişkili parametrelerinde görülen farklılıkların kaynağının sadece mediastinal radyoterapi olup olmadığının tespiti için, KRT ve SRT gruplarından elde edilen sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Tezin bundan sonraki bölümünde ilk olarak; radyasyon ve İyonlaştırıcı radyasyon hakkında genel bilgilere yer verilmiş, radyoterapinin nasıl bir tedavi şekli olduğu ve radyoterapide kullanılan yöntemler ile cihazlar tanıtılmıştır. Bunları takip eden kısımlarda İyonlaştırıcı radyasyonun doku ile etkileşim mekanizmaları ve biyolojik etkileri konusunda bilgiler verilmiştir. Sonra, kalp ve otonom sinir sistemi fizyolojisi, kalp hızı değişkenliği ile analiz yöntemleri açıklanmış, radyasyonun kalp ve OSS üzerine etkileri konusundaki literatür çalışmaları detaylarıyla anlatılmıştır.

Üçüncü bölüm, “MATERYAL VE METOD” olarak isimlendirilmiş olup, önce amaçlarımızı gerçekleştirmek üzere yapılan deneyler, deneylere katılan deneklerin özellikleri ve deney prosedürleri anlatılmıştır. Hastalardan EKG kayıtlarının alınması sırasında kullanılan cihazlar ile hastaların ışınlanmasında kullanılan sistemlerin özellikleri açıklanmıştır. Daha sonra; toplanan veriler üzerine yapılan sinyal işleme uygulamaları anlatılırken sırasıyla; QRS’lerin tespiti ile EKG sinyallerinden KHD’lerin nasıl elde edileceği, Güç Spektral Yoğunluğu ve bileşenlerinin nasıl bulunacağı, bu sırada sinyali bozan ektopik atımların olumsuz etkilerinin yok edilerek KHD’den hangi parametrelerin nasıl hesaplandıkları ve bunlar üzerine uygulanan istatistiksel testler detaylarıyla ifade edilmiştir.

“DENEY SONUÇLARI” adlı bölümde deneyden elde edilen veriler ve hesaplanan parametrelerin sonuçları, grafikler ve tablolar ile özetlenmiş ve istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları verilmiştir. Elde edilen sonuçların yorumlanması ve

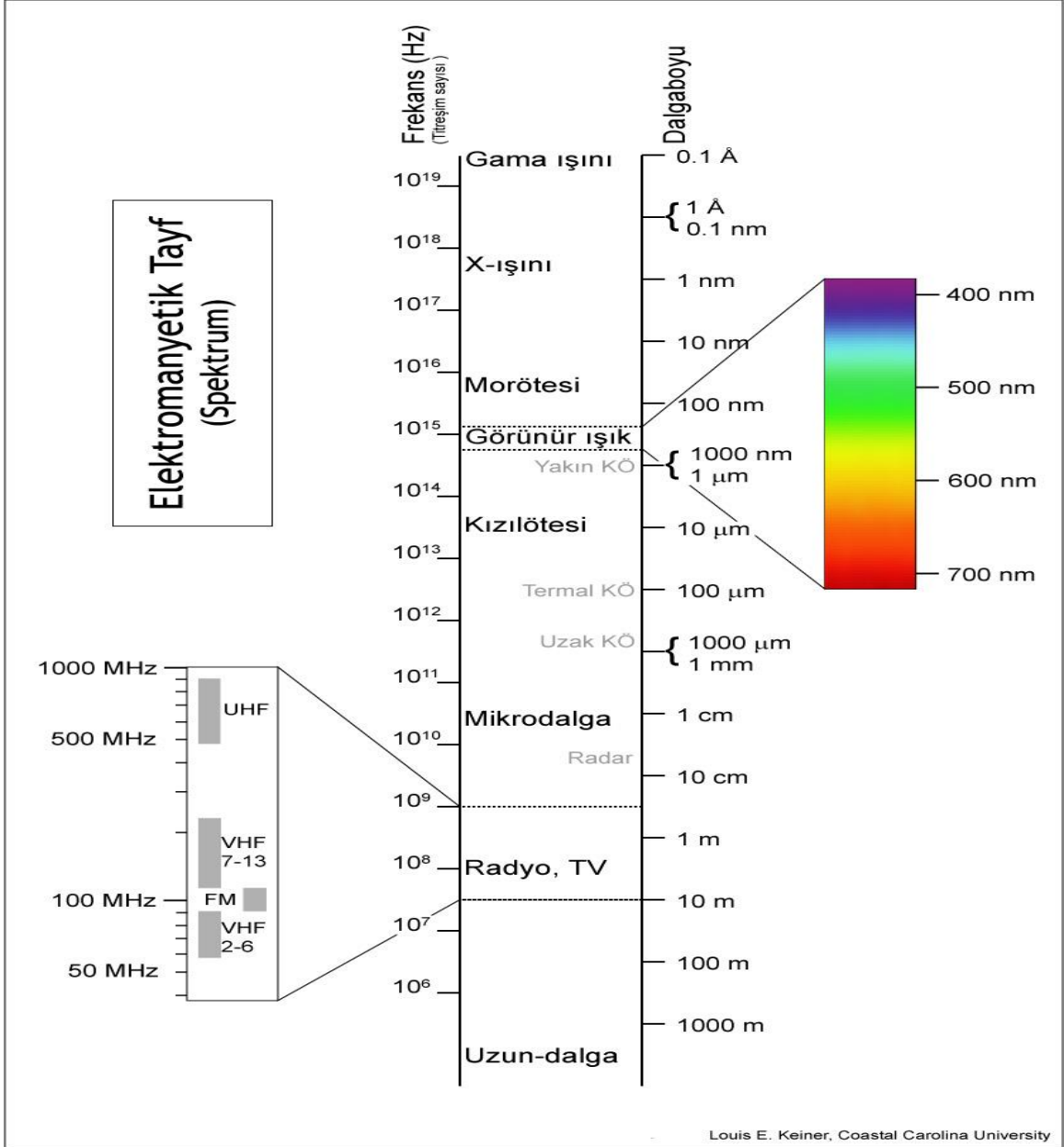
literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırılması, çalışmayı sınırlandıran etkenler ve gelecek çalışmalar için öneriler “SONUÇ VE ÖNERİLER” adı altında verilmiştir.

2. TEMEL BİLGİLER

2.1 Radyasyon Ve İyonlaştırıcı Radyasyon

Her madde atomlardan oluşur. Atomlar da nötron ve protonların bulunduğu yoğun bir çekirdek ile bunun çevresinde dolaşan elektronlardan meydana gelir. Protonlar pozitif yüklüdür; ve her elementin belirli sayıda protonu vardır. Nötronların ise elektrik yükü yoktur ve protonlardan farklı olarak elementlerde değişken sayılarda bulunabilirler. Elektronlar negatif yüklü parçacıklardır ve bir atomdaki sayıları genellikle proton sayısına eşittir. Atom içinde aynı yüklerin birbirini itmesi, buna karşın zıt yüklerin birbirini çekmesi ve nötronların bu dengeye yardımcı olmalarıyla atom çekirdeği bütünlüğünü korur. Ancak bazı atomlarda nötron sayısı bu dengeyi sağlamak için gerekenden çok fazla veya azdır. Böyle maddelerin kararsız atomları (radyonüklid) kararlı hale geçmek için değişime uğrar. Bu değişim sürecine bozunma denir. Bu sırada açığa çıkan enerji veya ışınım elektrik yüklü parçacıklar (iyon) oluşturabilir. Bu ışınım “radyasyon”; iyon oluşturabilecek enerjiye sahipse “İyonlaştırıcı radyasyon” olarak adlandırılır [6].

Radyasyon terimi içine farklı dalga boyları ve enerjilerden oluşan bir spektrum olarak elektromanyetik radyasyon da girmektedir. Şekil 2.1’de görülen elektromanyetik spektrumda, bir uca doğru dalga boyu kısalırken enerji seviyesi artar. Enerjinin arttığı uçta kozmik ışınlar, gama ve x-ışınları bulunur. Dalga boyunun arttığı, enerji seviyesinin düştüğü diğer uca doğru ise sırasıyla morötesi, görünür ışık, kızıl ötesi ve radyo dalgaları yer alır. Bu spektrumda sadece gama ve x-ışınları yüksek enerjileri nedeniyle iyon oluşturabilir; diğer elektromanyetik dalgalar atomlarla karşılaştıklarında elektronları koparamaz, iyon oluşturamaz. Şayet bir elektromanyetik dalga paketçisi (foton), karşılaştığı atomun enerji düzeyleri arasındaki farkı karşılayabiliyorsa atom tarafından soğrulur, atom uyarılmış duruma gelir [7,8].



Şekil 2.1 Elektromanyetik spektrum [9].

Uyarılmış atom temel seviyedeki atoma göre kararsızdır. “Radyoaktif” olarak tanımlanan kararsız atom, uyarılma sırasında aldığı fazla enerjiyi ışıma yaparak atar. Böylece temel hale geçen atom artık kararlı ve yeni bir atomdur.

Ancak doğada her atom kararlı değildir. Doğada, kararsız olarak bulunan atomlar sürekli enerji yayarken çekirdeği parçalanır, bozunurlar. Bu bozunmaya “Radyoaktif Bozunma” denir [7]. Bir atom çekirdeğinin bozunurken fırlattığı, iki nötron ve iki proton parçacığı içeren dörtlü α -parçacığı olarak isimlendirilir. Bir

nötron parçacığı protona dönüşürken, β -parçacığı adı verilen bir elektron salar. Bir proton ise, pozitron adı verilen pozitif yüklü bir parçacık salarak nötrona dönüşür. Zıt yüklerine rağmen, bir pozitron ile bir elektron birleşirse çok yüksek enerjili gama ışını oluşur. [7].

X-ışınları ise, bir elektron demetinin ağır metal bir hedefe doğru hızlandırılıp metale çarpmasıyla oluşur. Bunların enerjileri de yüksektir ve iyonizasyona sebep olurlar. Fakat gama ışınlarına göre canlı dokularla daha az etkileşim gösterirler. X-ışınları, yoğun olarak tıpta radyoloji alanında, teşhis amaçlı kullanılmaktadır [7,11].

2.2 Radyoterapi Nedir

Radyoterapi, kelime olarak radyasyonla tedavi demektir. Kanser olgularında ameliyat ve kemoterapi gibi bir tedavi yöntemidir. Tek başına yapılabileceği gibi, ameliyat öncesi, sonrası ya da kemoterapi ile birlikte uygulanabilir. Radyoterapide amaç, sağlıklı doku ve organları maksimum korurken, kanser hücrelerini radyasyonla yok etmektir.

Radyoaktif ışınların keşfinden günümüze kadar radyasyonun tıpta teşhis (radyoloji) ve tedavi (radyoterapi) amacıyla kullanılması giderek yaygınlaşmıştır. Radyoterapide daha yüksek enerjili ışınlar kullanılmasına rağmen, röntgen çekiminde olduğu gibi, hasta tedavi sırasında işlemi hissetmez. Tıp bilimi artık radyasyonun tehlikelerine karşı onu doğru kullanmada iyi derecede bilinçli ve tecrübelidir. Radyasyon doğru kullanılır ve sağlıklı dokular en iyi şekilde korunursa, radyoterapi riski az, faydası çok olan bir tedavi yöntemidir.

Radyoaktif ışınların dokudaki giriciliklerinden faydalanılarak uygulanan radyoterapide kanser hücreleri yok edilirken, çevresindeki sağlıklı dokular da bundan kötü etkilenirler. Ancak, sağlıklı dokuların kendilerini onarma yetenekleri olduğundan, bu hasar çoğu zaman geçicidir. Bu nedenle verilmesi planlanan toplam doz, muhtemel yan etkilerden kaçınmak amacıyla seanslara bölünerek

hastaya verilir. Radyasyon onkolojisinde her radyoterapi seansına “fraksiyon” denir.

Bununla birlikte; hızla gelişen teknolojinin sağladığı imkanlara paralel olarak da tıp bilimi, sağlıklı dokuların mümkün olan en iyi şekilde korunması amacıyla çeşitli teknikler geliştirmeye devam etmektedir.

Radyoterapi, Co-60 gibi radyoaktif kaynaklı cihazlar ya da doğrusal hızlandırıcı (Linear Accelerator) gibi elektronları hızlandırarak kullanan cihazlar aracılığıyla vücudun dışından (harici radyoterapi) veya direkt tümörün içine veya üzerine radyoaktif maddenin yerleştirilmesi yoluyla içerden (dahili radyoterapi) gerçekleştirilir. Dahili radyoterapiye “Brakiterapi” de denir [6]. Brakiterapinin avantajı, çevredeki sağlıklı dokuların gereksiz yüksek dozlardan korunarak sınırlı bir bölgeye uygulanmasıdır [6]. Ancak, brakiterapi geniş tedavi alanları ve yüksek doz gerektiren tedaviler için uygun değildir. Ayrıca, brakiterapi sadece vücut içi boşluklara yerleşmiş tümörler için uygundur. Harici radyoterapide gama, x-ışını veya parçacık radyasyonu kullanmak mümkündür. Son yıllarda çeşitli enerjilerdeki radyasyon türlerinden faydalanarak tümöre özgü tedavi tipinin belirlenmesi şeklinde bir yol izlenmektedir [6].

Tedavinin şekli; hastanın yaşı, genel sağlık durumu, teşhis edilen kanserin türü ve aşaması, yerleşim yeri gibi birçok önemli etkene bağlı olarak değişir. Bu tedavi kararları alınırken, birçok farklı tıp branşından uzman hekim bir araya gelerek her hastayı tedavinin başından bitimine kadar birlikte değerlendirirler. Çünkü aynı tip kanser hastası olsalar bile, her hastanın tedavisi kendi şartları içinde planlanmak zorundadır.

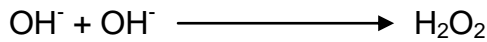
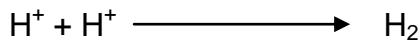
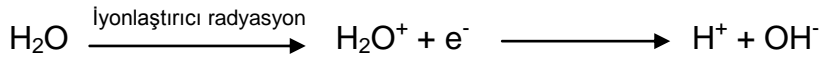
Tedavi edici özelliğine göre radyoterapi ikiye ayrılır.

- Küratif (İyileştirici) Radyoterapi: Hastalığın tamamen yok edilmesinin mümkün olduğu durumlarda uygulanır. Tek başına ya da ameliyat ve/veya kemoterapi ile birlikte verilebilir.

- Palyatif (Ağrı Giderici) Radyoterapi: Genellikle son evreye ulaşmış kanser olgularında uygulanır. Bu tip tedavide amaç sadece hastalığın belirtilerini hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Örneğin, ağrılar azaltılır, kanamalı tümörlerde kanama kontrol altına alınır. Bu tip radyoterapi ile verilen radyasyon dozu iyileştirici radyoterapiye oranla daha az, tedavi süresi de daha kısadır.

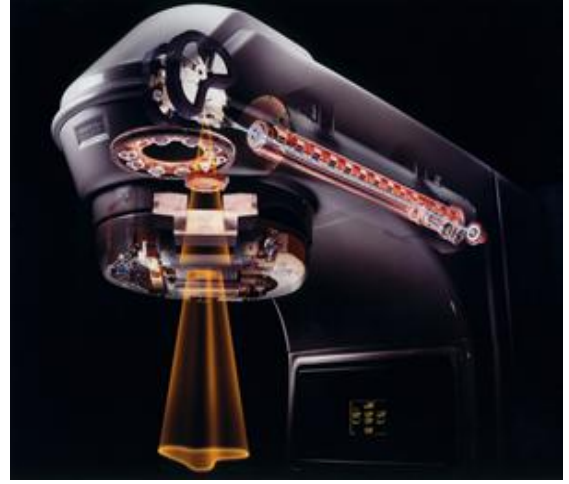
2.3 İyonlaştırıcı Radyasyonun Doku İle Etkileşimi

İyonlaştırıcı radyasyon, hücrenin % 80'ini oluşturan suyu iyonlaştıran radyasyondur. Suyun iyonlaşması ile hücre için bir çeşit zehir olan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur [8].



Doku ve hücrelerdeki iyonizasyon doğrudan veya dolaylı yoldan olabilir. Eğer radyasyonun enerjisi yeterince yüksekse, hücre içinde oksijen ve su molekülleriyle etkileşimler sonucunda atom ve moleküllerden çok sayıda elektron koparabilir [7,10]. Böylece, çevresindeki organik maddelerin yapısal, kimyasal ve fonksiyonel özelliklerini bozarak hücreyi dolaylı yoldan İyonlaştırıcı eder. Sağlıklı doku ve hücrelerin bu şekilde iyonizasyonu, DNA hasarına neden olup kanser veya doğumsal anormalliklerin gelişimine yol açabilir [7]. Aşırı dozları hücreyi doğrudan öldürerek organizmaya zarar verir.

Ancak, radyasyonun bu etkisi kanserleşmiş hücreler üzerine planlı bir şekilde yoğunlaştırılırsa, bu işlem tedavi edici (terapötik) olarak değerlendirilebilir. Radyoterapi, normal dokular ile kanserleşmiş dokuların çoğalma ve kendilerini onarma yeteneklerinin birbirinden farklı olması özelliğinden yararlanılarak tümörlü dokuların yok edilmesi amacıyla geliştirilmiş bir tedavi biçimidir.



Şekil 2.2 Bir radyoterapi cihazı (doğrusal hızlandırıcı) ve iç yapısı [11,12].

Radyasyonda enerji arttıkça doku ile etkileşim de doğru orantılı olarak artar. Radyoterapide, 1950'lere kadar düşük enerjili ışınlar yayan ortovoltaj cihazları kullanılmaktaydı [10]. Ancak günümüzde kanserli olguların çoğu, Şekil 2'deki gibi, yüksek enerjili radyasyon üreten mega-voltaj cihazlar ile tedavi edilmektedir. Megavoltaj cihazlarının avantajı, bu yüksek enerjili ışınların cilt ve cilt yüzeyine yakın sağlam yapıları tam doz radyasyondan koruyup, derin yerleşimli tümörlere ulaşabilmesidir [10].

Radyoterapide ya yüksek enerjili parçacıklardan ya da fotonlardan yararlanır. Hızlandırılmış elektronlar kullanılıyorsa, enerjisini ifade etmek için “elektron volt “ (eV) terimi kullanılır ki; bu “bir elektronun 1 voltluk potansiyel farkını aşmakla kazanacağı enerji” olarak tanımlanan basit bir enerji birimidir ($1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$). Bu tedavide elektronların enerjileri MeV (milyon elektron volt) mertebesinde, fotonların ise MV (milyon volt) mertebesinde.

Radyasyon bir ortam içinde ilerlerken, bazen tanecik hem de dalga özelliği gösterir. Bu nedenle iki ayrı özelliği için bir ortamdaki ilerlemeleri aşağıdaki gibi açıklanmaktadır. Tanecik yapıları radyasyonun bir ortam içinde ilerlerken ortamın birim uzunluğu başına bıraktığı enerji “Lineer Enerji Transferi” (LET) ile ifade edilir ve bu Bethe formülü olarak bilinir (Eşitlik 2.1).

$$- dE/dx = (4\pi N_A/m_e) \cdot (e^4 z^4/v^2) \cdot \rho(Z/A) \cdot B ; B = \ln \{ [2 m_e v^2 / I (1-\beta^2)] - \beta^2 \} \quad (2.1)$$

Yukarıdaki eşitliklerde N_A Avogadro sayısını, m_e elektronun durgun kütlesini, e taneciğin yükünü, z taneciğin atom numarasını, ρ soğurucu ortamın yoğunluğu, A soğurucu maddenin atom numarasını, Z soğurucu maddenin atom ağırlığını, I soğurucu maddenin iyonlaşma potansiyelini, v taneciğin hızını, c ışık hızı olmak üzere, $\beta=v/c$ dir. Tanecik özelliklerine ve ortam özelliklerine bağlı olarak değişen lineer enerji aktarımı, taneciğin yükü ve atom ağırlığı ile artmakta, hızı ile azalmaktadır; ortamın yoğunluğu ile de doğru orantıdır [8].

Elektromanyetik dalgayı oluşturan enerji paketçisi olarak isimlendirilen fotonun, bir ortam içerisinde ilerlerken soğrulma ve saçılmalar nedeniyle başlangıç şiddeti (I_0), aldığı x yolu ile üstel olarak azalır (Eşitlik 2.2).

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x} = I_0 \cdot e^{-s n x} \quad [W/m^2] \quad (2.2)$$

Lambert-Beer Yasası olarak bilinen bu eşitlikte, μ soğurma katsayısı, n birim hacimdeki soğurucu atom veya molekül sayısı, s ise “etki kesiti” olarak adlandırılan, ortamın ve fotonun özeliğine bağlı bir parametredir.

İyonlaştırıcı ışınların geçtiği ortamda soğurulan enerji, ortamın kütle soğurma katsayısına da bağlı olduğundan, aynı miktar radyasyona maruz bırakılan ortamların soğurdukları enerji miktarları da farklıdır. Bir maddenin birim kütlesinin soğurduğu enerji miktarına “soğurulmuş radyasyon dozu” denir ve hem fotonlar hem de tanecikler için kullanılan “Gray” (Gy) birimi ile ifade edilir (Eşitlik 2.3) .

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/Kg} \quad (2.3)$$

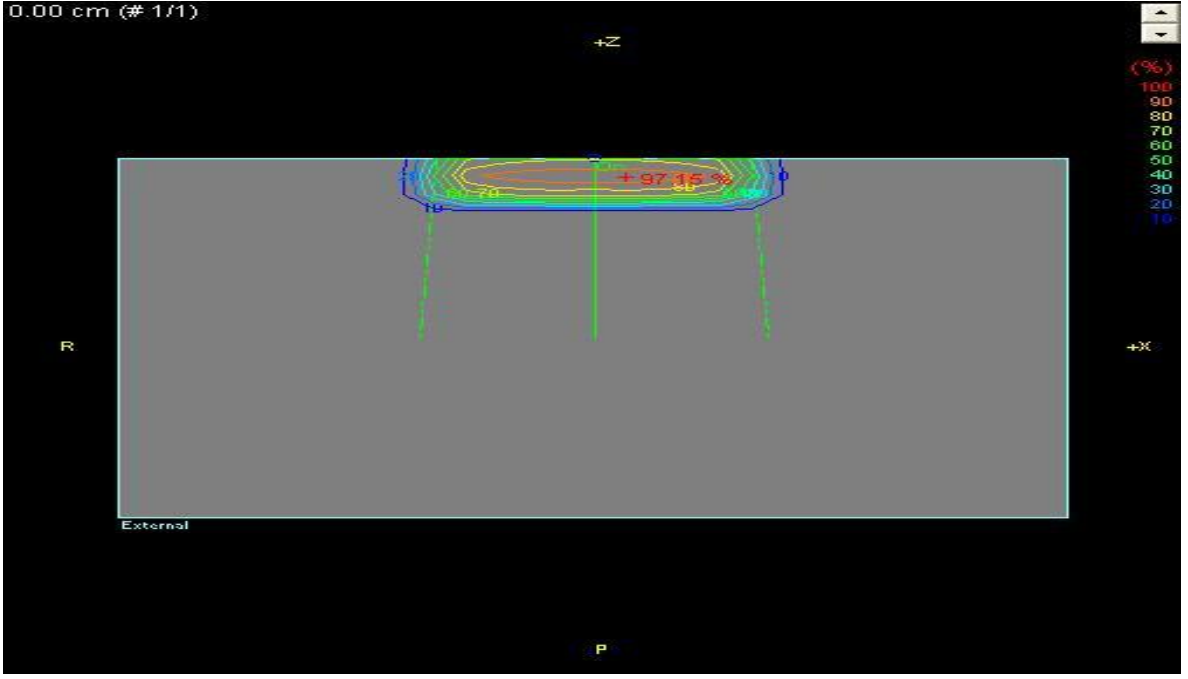
Soğurulmuş doz, SI birim sisteminde özel olarak “Sievert” (Sv) terimiyle adlandırılmaktadır [8].

Radyoterapide kullanılan doğrusal hızlandırıcılarda yüksek gerilimle hızlandırılmış elektron demeti yüksek enerjiyle doku içinde yüzeyden derine doğru, doku tabakalarından elektronlar kopararak ilerler. Bu saçılan elektronlar çevrelerindeki moleküllerle etkileşirler. Böylece, yüzeyden belli bir

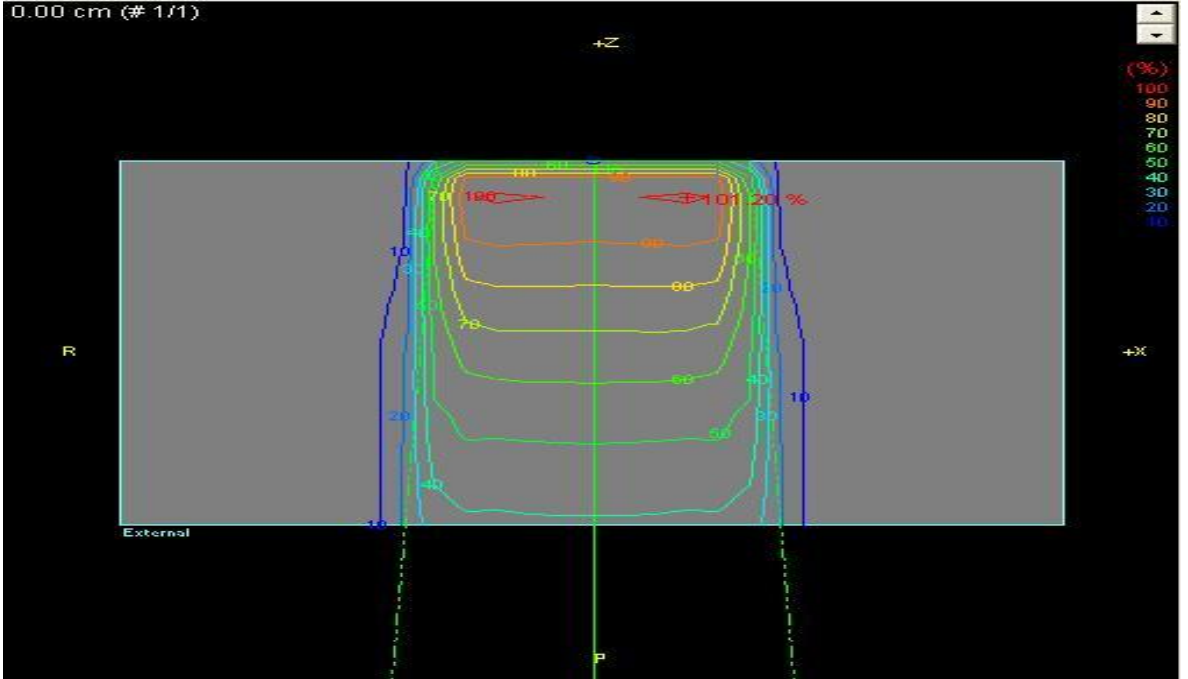
derinlikte maksimum doz depolanırken, negatif yüklü parçacıklardan oluşan elektron demeti, dokudaki pozitif yüklü parçacıkların çekim etkisiyle çabucak yavaşlar ve çok derinlere inmeden tüm enerjisini kaybeder. Şekil 2.3'te 6 MeV enerjili elektronların doku ile etkileşimini gösteren izodoz (eşdeğer doz) dağılımı verilmiştir. Bu şekilde, kırmızı ile sınırlanmış bölge maksimum dozun depolandığı bölge olup, dışa doğru azalmaktadır. Kırmızı renk soğurulmuş dozun %100'ünü ifade ederken mavi renk %10'unu göstermektedir. Şekil 2.5 (a) da 6 MeV enerjili elektronlar için dozun derinlikle değişim grafiği verilmiştir. Radyasyonun enerjisi arttıkça soğurulan doz ile maksimum depolanan dozun derinliği de artar. Şekil 2.6 (a) ve (b) de, sırasıyla 6 MeV ve 21 MeV enerjili elektronlarda derinliğin dozla nasıl değiştiği karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

Fotonlar da doku katmanlarından elektronlar kopararak ilerlerler. Ancak, tanecik özelliğiyle nötr olan fotonlar aynı enerjideki elektronlara göre daha giricidirler. Bu durum, Şekil 2.4'te 6 MV enerjili fotonların doku ile etkileşimini ifade eden izodoz dağılımında açıkça görülmektedir. Şekil 2.3 ile kıyaslandığında aynı enerjiye sahip farklı tür radyasyonlar doku içinde farklı dağılımlar göstermektedirler. 6 MV enerjili fotonların derinliğe bağlı doz değişimi Şekil 2.5 (b) de verilmiştir. Şekil 2.5 (a) daki aynı enerjili elektronlara göre doku içinde daha derinlere ulaştığı görülmektedir.

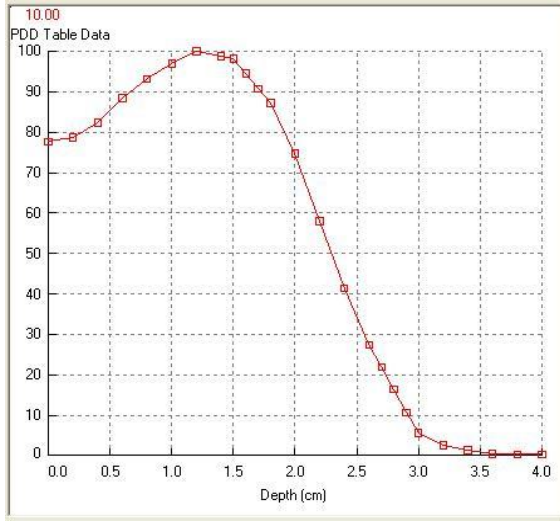
Radyasyonun bu özelliğinden yararlanılarak, parçacık özelliğiyle elektronlar yüzeysel ve yüzeye yakın tümörlerin tedavisinde; dalga özelliğiyle fotonlar ise daha derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.



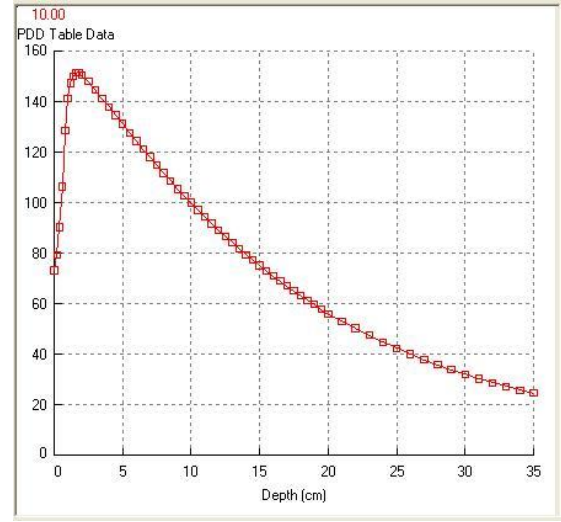
Şekil 2.3 6 MeV (Milyon elektron volt) enerjili elektronların doku ile etkileşimini gösteren izodoz dağılımı [13].



Şekil 2.4 6 MV (Milyon volt) enerjili fotonların doku ile etkileşimini gösteren izodoz dağılımı [13].



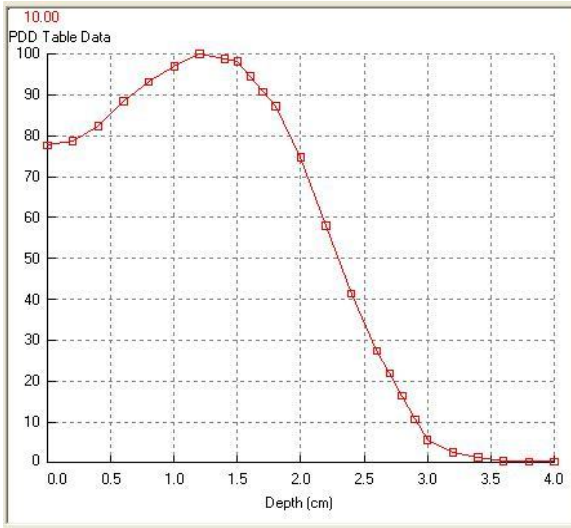
(a)



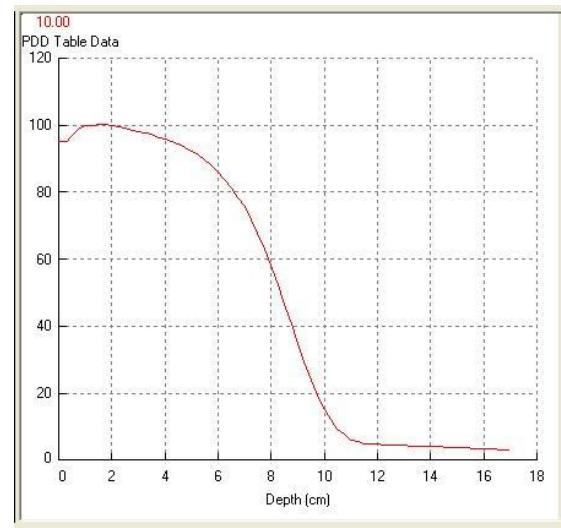
(b)

Şekil 2.5 (a) 6 MeV enerjili elektronlar için %DD [13]

(b) 6 MV enerjili fotonlar için %DD [13]



(a)



(b)

Şekil 2.6 (a) 6 MeV elektron enerjisi için %DD [13]

(b) 21 MeV elektron enerjisi için %DD [13]

Radyoterapide, doz dağılımının doku içinde derinlikle değişiminin, tedavinin planlanma aşamasında daha kolay incelenebilmesi ve karşılaştırmaların daha doğru yapılabilmesi için “Yüzde Derin Doz” (%DD) terimi kullanılmaktadır. Yüzde derin doz; sabit bir kaynak-cilt mesafesinde (SSD – Source Skin Distance) radyasyon alanının merkezi eksenini boyunca, suda veya suya yakın bir ortamda ölçülen dozların en yüksek değerine normalize edilmesidir (Eşitlik 2.4). Bu işlemde ölçülen doz (D_d), $100/D_{max}$ ile çarpılır.

$$\%DD=(D_d/D_{max}).100 \quad (2.4)$$

D_{max} ise radyasyonun doku içinde maksimum soğurulduğu derinlik olarak tanımlanır. Bu noktadan sonra ışının enerjisi giderek azalır. %DD ile D_{max} arasında yukarıdaki gibi bir ilişki vardır [13].

2.4 İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Radyoterapi, İyonlaştırıcı radyasyonun doğru kullanılması ile biyolojik sistemlerde tedavi edici özellik gösterir. Aksi halde, bilinçsizce kullanılan veya istenmeden maruz kalınan radyasyon insan sağlığını tehdit eder. Bu nedenle istenmeden alınan radyasyonun insan sağlığını olumsuz yönde nasıl etkilediğini bilmek, onu doğru kullanabilmenin önemini daha da artırmaktadır.

Birkaç dakika ile birkaç saatlik bir sürede, bir defada tüm vücut olarak yüksek dozlarda radyasyona maruz kalma sonucu oluşan etkiler “erken etkiler” olarak isimlendirilmektedir. Yüksek doz radyasyona maruz kalma bulantı ve kusmadan saç dökülmesine, kardiyovasküler sisteminin çökmesinden ölüme kadar çok büyük hasarlar oluşturabilmektedir [7]. Akut radyasyona maruz kalmada fonksiyonu ilk bozulan, kan hücrelerinin üretiminden sorumlu, hematopoetik sistemdir (100-500 cGy). Kan hücrelerini üreten kemik iliğindeki hücresel yapılar hızla azalmaya başlar. Şayet enerji biraz daha yüksekse gastrointestinal etkiler ortaya çıkar (500-2000 cGy). 3-14 gün içinde ölüm gerçekleşebilir. 2000-3000 cGy gibi oldukça yüksek bir doza bir defada maruz kalınmışsa, aslında radyasyona karşı dirençli

olan merkezi sinir sistemi de etkilenir, koma ve ardından 2 gün içinde ölüme sonuçlanır [1].

Ertelenmiş etkiler ise, daha uzun sürede ve düşük dozlarda alınan radyasyonun oluşturduğu etkilerdir. Ciltte değişiklikler, yanıklar, dermatitler (derinin iltihaplanması) kansere dönüşüm, yaşamın kısalması, fizyolojik yaşlanma sürecinin hızlanması, lösemi ve tümör görülme sıklığında artış bu etkilerden bazılarıdır [7].

Radyasyonun hücre düzeyi ile doku ve organ düzeyindeki etkileri aşağıda ayrıntılı biçimde anlatılmıştır.

2.4.1 Hücresel düzeyde etkileri

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkileri; ışının türü, miktarı, mesafesi ve maruz kalma süresi gibi çeşitli parametrelere bağlı olduğu kadar; doku ve organların radyasyona karşı farklı derecedeki duyarlılıklarına da bağlıdır. Bu duyarlılığın derecesi ise onları oluşturan hücrelerin olgunluk seviyeleri ve doku içindeki birbirlerine göre oranlarıyla ilişkilidir. Hücreler, prekürsör (olgunlaşmamış) hücreler, farklılaşmakta olan hücreler ve olgun hücreler şeklinde gruplanabilir.

Prekürsör hücreler (ana hücre veya olgunlaşmamış hücreler) radyasyona karşı aşırı duyarlıdırlar. Bunlara örnek olarak, hematopoetik sistem hücreleri ve barsak hücreleri gösterilebilir. Farklılaşmakta olan hücreler ise, genel özelliklerini kaybedip belli bir doku ve organa bağlı görev yapmak üzere özelleşmeye başlamış hücrelerdir. Bunlarda bölünme devam eder ve radyasyona duyarlıdırlar. Belirli bir fonksiyon için özelleşmiş olan hücreler artık olgun hücrelerdir ki, bunlarda bölünme çok azdır ve kısmen radyasyona dirençlidirler (karaciğer ve böbrek hücreleri, tükürük bezi epiteli, nöronlar, eritrositler, kas hücreleri).

İyonlaştırıcı radyasyon, hücre tarafından soğurulduğunda biyolojik hasarlar oluşturmaktadır. Bu soğurulma ile, hedef moleküllerde biyolojik hasarların başlangıcı olan iyonlaşma ve uyarılmalar meydana gelmektedir. Bunlar da

hücrenin çekirdeğindeki genetik bilgileri taşıyan DNA zincirlerinde kırılmalara ve hücre içerisinde serbest radikallerin üremesine neden olabilmektedir. Hemen ardından hücre içinde onarılma başlar. Ancak, hasar büyükse, onarım sırasında DNA'da hatalar oluşmakta ve yanlış şifreler içeren kromozomlar, yani mutasyon meydana gelebilmektedir. Bu da hasarın büyüklüğüne göre, hem bulunduğu canlıda doku ve organ bozukluğuna sebep olacak, hem de gelecek nesillerin sağlığını olumsuz etkileyecektir [7].

2.4.2 Organ ve sistemler düzeyinde etkileri

Biyolojik sistemler içinde hematopoetik sistem (kemik iliği, dalak, lenf düğümleri gibi kan hücresi üreten yapıları içine alan sistem) radyasyona karşı en hasas olanıdır. Çok kısa bir süre bile olsa radyasyona maruz kalmada ilk etkilenen sistemdir. Kan hücrelerini yapan organlarda (kemik iliği, dalak, lenf bezleri) hasar oluşumu hızlı gelişebilmektedir. Dolaşım sistemindeki olgun kan hücreleri ise olgunlaşmamış olanlarına göre radyasyona daha dirençlidir. Kan hücrelerini, birbirlerine göre en duyarlı olandan dirençliye doğru, lökositler, eritrositler ve trombositler şeklinde sıralanmaktadır [1].

Dalak ve lenf bezlerinden oluşan lenfatik sistem de radyasyona karşı oldukça hassastır. Dalakta, radyasyona bağlı olarak bölünme aktivitesi yavaşlamakta ve kütlesi azalmaktadır. Lenf bezlerinde alınan doza göre şişme, ödem ve kanama meydana gelebilmektedir [1].

Canlılarda radyasyona ileri derecede duyarlı bir başka sistem üreme sistemidir. Radyasyon hem yumurtada, hem de spermde mutasyona sebep olabilmektedir [1].

Hematopoetik sistem ve üreme sistemindeki kadar olmasa da gastrointestinal sistemdeki mukoza epiteli de radyasyona oldukça hassastır. İlk önce hücrelerde mitoz bölünme durmakta, ödem ve ardından doku ölümü gerçekleşmektedir. Bunlar bulantı, kusma ve ishale de sebep olmaktadır. Ayrıca mukus salgısının azalması, emilim fonksiyonunun bozulması gibi etkiler de görülmektedir [1].

Kendini hızlı yenileyen bir organ olarak deri de radyasyona duyarlıdır. İlk etkiler saç ve tırnaklardaki değişimler şeklinde kendini göstermekte, kılınmada azalma meydana gelmektedir. Yüksek dozlu radyasyon ise ülser ve deri iltihabı (dermatit) oluşturabilmektedir.

Gözde katarakta neden olan İyonlaştırıcı radyasyona karşı en hassas bölge lenstir.

Diğer organlardan böbrek, karaciğer, pankreas gibi organlar genel olarak radyasyona dirençlidirler. Ancak doz artarsa kanamalar, ödem ve doku ölümü gibi etkiler meydana gelebilmektedir [1].

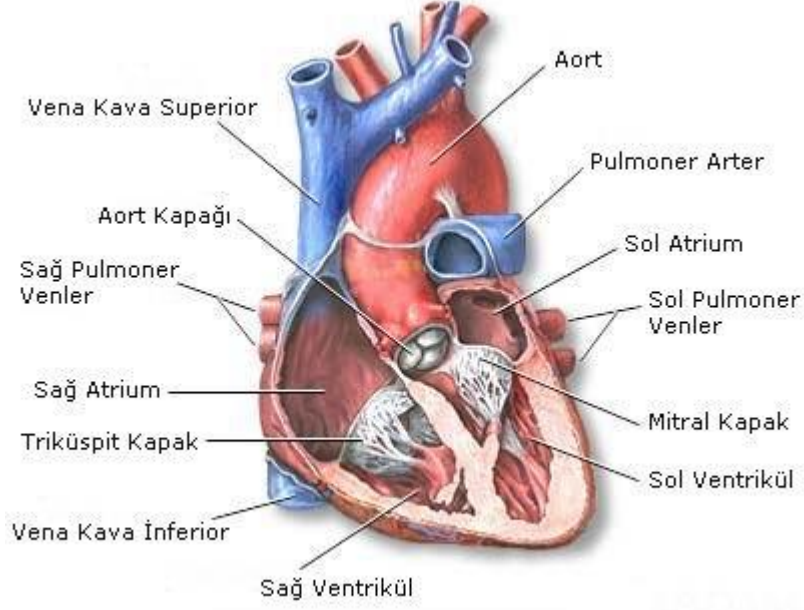
Bölünme ve kendini yenileme yeteneği az olan Merkezi Sinir Sistemi (MSS) radyasyona en dirençli biyolojik sistem olarak görünse de, çok yüksek dozlarda beyin, omuriliğe göre daha çok etkilenmektedir. Bu sistem üzerinde oluşabilecek radyasyona bağlı hasarlar kardiyovasküler sistem gibi MSS'nin bir kolu olan Otonom Sinir Sistemine (OSS) bağlı organlarda işlev bozukluklarına sebep olabilmektedir. Genel olarak, kalbin radyasyona diğer organlara kıyasla daha dirençli olduğu bilinse de; son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, radyasyonun dozu ve çeşidine göre, kalpte çeşitli bozukluklara neden olabildiğini göstermektedir [2, 14].

2.5 Kalp Ve Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi

Bu çalışmada, radyoterapiye bağlı OSS'deki değişimler, kalbin ürettiği EKG sinyallerinden faydalanan KHD analizleri ile inceleneceği için kalp ve OSS fizyolojisi hakkında bilgilere yer verilmiştir.

2.5.1 Kalp

Kalp; göğüs boşluğunda iki akciğer arasında bulunan, kas dokusundan oluşmuş, temel görevi kanı tüm doku ve organlara pompalamak olan önemli bir organdır.

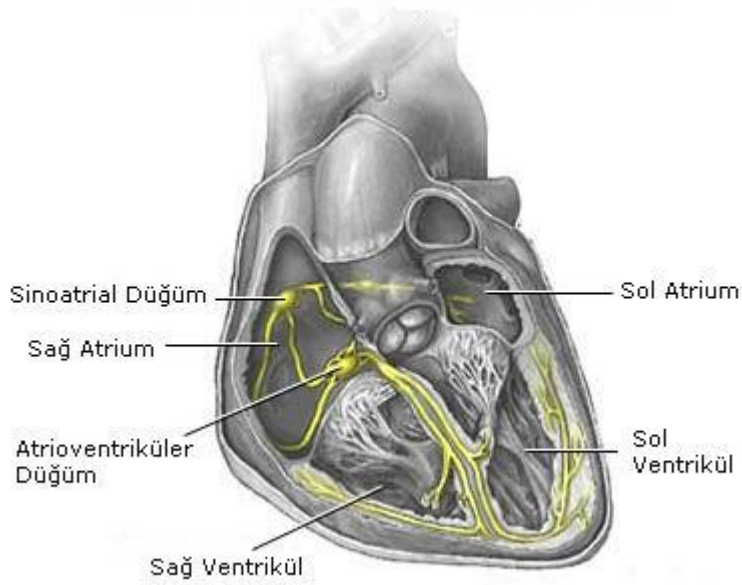


Şekil 2.7 Kalbin iç yapısı [15].

Sağda ve solda birer atriyum (kulakçık) ve birer ventrikülden (karıncık) oluşan bu hayati organdaki dört odacık, içerde kirlı ve temiz kanın karışmasını önleyen bağ dokusu ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Atriyumlar venöz (toplardamarlar – vena kava superior ve vena kava inferior) sistemden aldığı kanı atriyal (atardamarlar – aort ve pulmoner arter) sistem yoluyla vücuda dağıtacak olan ventriküllere boşaltmaktadır (Şekil 2.7). Burada, sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında bulunan triküspit kapak ve sol atriyum ile sol ventrikül arasında bulunan mitral kapak sayesinde kanın basınç farkı etkisiyle geri dönmesi engellenmektedir. Sol ventrikülün bitim yeri ile en büyük atardamar olan aort arasındaki kapak aort kapağı; sağ ventrikül ile pulmoner damar arasındaki kapak ise pulmoner kapak olarak adlandırılmakta ve kalp içinde kanın tek yönlü sirkülasyonu sağlanmaktadır.

Kalbin sağ atriyumuna tüm vücuttan gelen karbondioksit oranı yüksek kan, sağ ventriküle ve buradan da temizlenmek üzere pulmoner arterlerle akciğerlere ulaşmaktadır. Akciğer toplardamarlarıyla (pulmoner venler) kalbe geri dönen oksijence zengin kan, sırayla sol atriyum, sol ventrikül ve aort vasıtasıyla tüm vücuda geri pompalanmaktadır [15]. Burada her iki ventrikül aynı anda kasılarak kanı yüksek basınçla gönderirken, bunu takip eden periyotta her iki atriyum da

yine eşzamanlı olarak gevşeyip kanla dolmaktadır. Kalbin bu işlemleri sırasında meydana gelen kasılma periyodu sistol, gevşeme periyodu ise diyastol olarak adlandırılmaktadır.



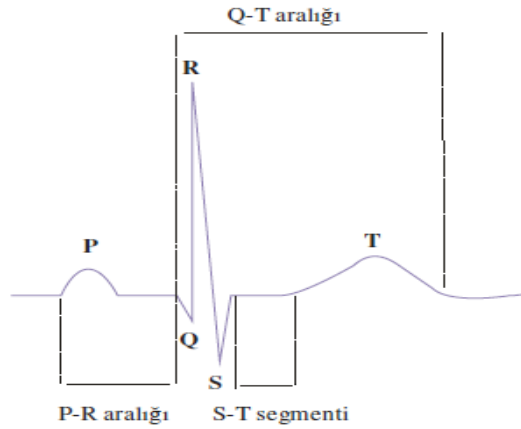
Şekil 2.8 Kalbin uyarı ve ileti sistemi [15].

Kalbin böyle sistematik ve düzenli çalışması, elektriksel uyarı ve iletim sistemi sayesinde gerçekleşmektedir. Bir kalp atımı, sağ atriyumun biraz üstünde bulunan ve sinoatriyal (SA) düğüm adı verilen bir grup özelleşmiş hücrenin elektriksel sinyaller üretmesi ile başlamaktadır. Bu düğümden çıkan sinyaller önce iki atriyuma yayılarak atriyumların kasılmasını ve bu odacıklardaki kanın ventriküllere itilmesini sağlamaktadır. Bu sırada sinyaller aşağı doğru yayılırken atrioventriküler (AV) düğüm denilen özel bir bölgede kısa bir süre için bekletilir ki; bu süre, ventriküllerin kanla dolması için gereken süredir. Böylece atriyumlarla ventriküllerin aynı anda kasılmaları da önlenmektedir. Şekil 2.8'de kalbin uyarı ve ileti sistemi görülmektedir.

AV düğümden hemen sonra sinyaller, Purkinje-His demeti adı verilen bir elektriksel ağ sistemine iletilmektedir. Bu ağ sistemi, çevresini sardığı ventrikülleri uyarmakta ve onların birlikte kasılmalarını sağlayarak kanın akciğerlere ve aort üzerinden tüm vücuda pompalanmasını sağlamaktadır. Daha sonra SA düğümü,

yeni bir kalp atımını başlatmak üzere tekrar elektriksel uyarı oluşturmaktadır. Dakikada 60 – 100 adet uyarı üreten bu düğüm kalp hızını (Heart Rate) belirlemektedir [15,16].

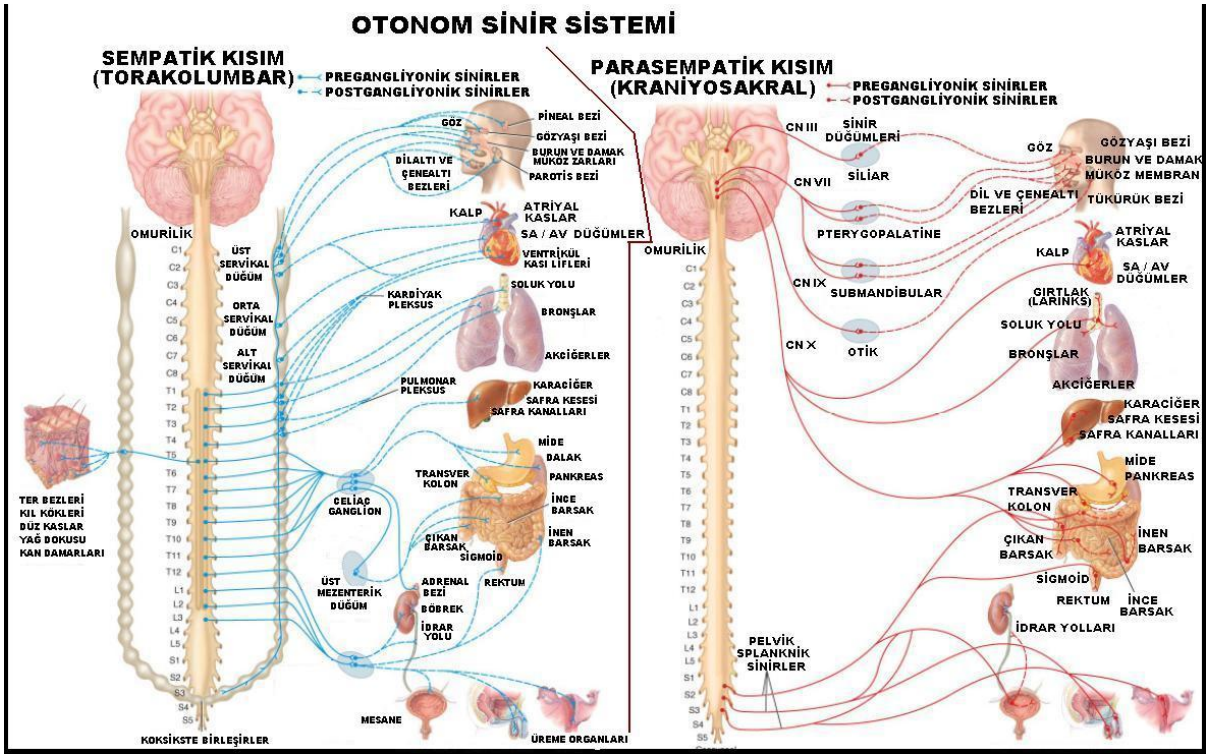
Kalpte iletilen elektriksel akımların az bir miktarı vücut yüzeyine yayılmaktadır. Bu nedenle, vücut üzerine bağlanan elektrotlarla elektrokardiyograf isimli, mili volt mertebesindeki bu zayıf akımları yükselterek elektronik ortama taşıyan cihazlarla kalp atımlarını görüntülemek mümkün olmaktadır. Elde edilen eğrilere ise elektrokardiyogram (EKG) denmektedir. Oluşan eğrilerdeki QRS adı verilen sivri dalga tepelerinin en üst noktaları her bir kalp vuruşunu simgelemekte ve R noktası olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Bir kalp atımını gösteren QRS dalgası ve evreleri

2.5.2 Kalbin otonom sinir sistemi tarafından kontrolü

Otonom sinir sistemi, isminden de anlaşılacağı gibi, irade dışı çalışan, kalp kasları, salgı bezleri ve gastrointestinal sistemdeki hücrelerin uyarımları ve kontrolünü sağlayan motor (efferent) bir sistemdir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak üzere, Şekil 2.10'da görüldüğü gibi, iki kola ayrılır.

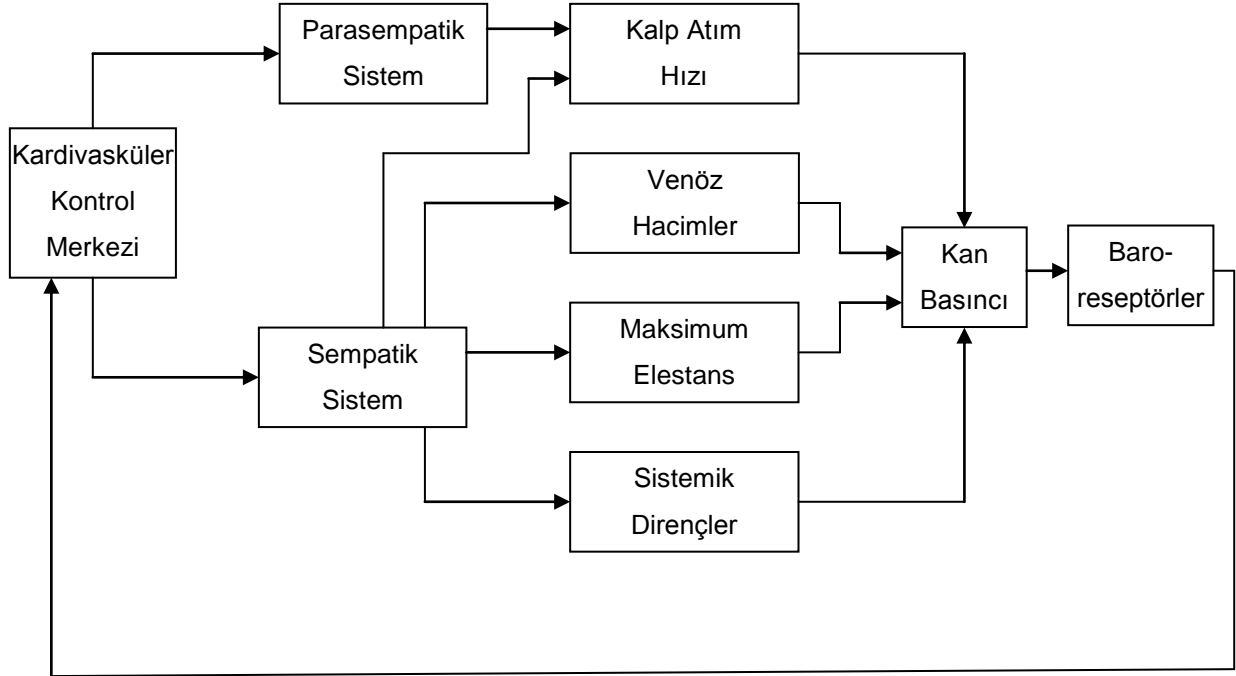


Şekil 2.10 Otonom sinir sisteminin etkilediği organlar [17].

Her iki sistem de kalp, solunum yolu düz kasları, gözbebeği ve mesane gibi yapıları kontrol eder. Sempatik sistem, ayrıca birçok düz kası, dalak ve tükürük bezlerini de yönetir. Normal şartlar altında kalp, göz, sindirim kanalı, mesane, bronşlar ve tükürük bezleri parasempatik sistemin kontrolü altındadır. Kan damarları ise daha çok sempatik sistemin yönetimindedir [17,18]. Böylece otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sistemlerin artan ve azalan aktiveleriyle kardiyovasküler sistem ve kan basıncının düzenlenmesinde büyük rol oynar [18,19].

Sempatik sistem omurilikten ayrılarak kalp üzerine ve oradan sinüs düğümü ile kalp kaslarına yayılır. Böylece, kalp atım hızı, kalbin kasılma gücü çevresel direnç kontrolü ile venöz dönüş hacmini kontrol etmektedir (Şekil 2.11). Tüm bunları adrenalin (epinefrin) veya noradrenalin (norepinefrin) salgılarının kontrolü ile sağlamaktadır. Yavaş etki gösteren bu sistemin etki süresi birkaç saniye ile 30 saniye arasında değişmektedir. Parasempatik sistem ise yine omurilikten çıkıp, kalbin tamamına yayılmaktadır. Asetilkolin salgısının kontrolünü sağlayarak, kalp

atım hızının değişimini doğrudan etkilemektedir. Hedef organ olan kalp üzerindeki etkisi milisaniyelerle ölçülen sürelerde yanıt üretir.



Şekil 2.11 OSS'nin kardiyovasküler sistemi nasıl kontrol ettiğine ilişkin blok diyagram [19].

Kan basıncının ve kalp atım hızının optimum değerlerde tutulabilmesi için sempatik ve parasempatik sistem aktiviteleri, kan basıncı ve kalp atım hızı artıyorsa azaltacak yönde, azalıyorsa bunları artıracak yönde değişmektedir. Parasempatik sistem dinlenme durumunda aktif olduğundan, aktivitesinin artması kalp atım hızının ve kasılma gücünün azalmasına; aktivitesinin azalması ise bu değişkenlerin artmasına sebep olmaktadır. Sempatik sistem ise stresli ve uyarılma durumlarında aktif olup; aktivitesinin artması kalp atım hızını da artırmaktadır.

Kan basıncındaki değişimlerin azaltılması, kalp atım hızındaki değişimin kontrolü ile sağlanmaktadır. Bu da otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kollarının aktivitelerinin artış-azalışlarıyla kontrol edilmektedir.

2.6 KHD Analiz Yöntemleri

Bir elektrokardiyogramı meydana getiren QRS komplekslerinde ardışık iki R tepesi arasındaki zamanın değişimi Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) olarak tanımlanır [19,20]. Bir başka deyişle, ortalama kalp atım hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır.

Sadece fiziksel şartlardan değil, zihinsel aktivitelerden de etkilenen KHD, kan basıncının dengelenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistemde, kan basıncının dengede tutulmasında barorefleks kontrol mekanizması görev yapmaktadır (Şekil 11). Aort ve karotid sinüslerde bulunan kan basıncına duyarlı baroreseptörler, kan basıncındaki her değişimi beyindeki kontrol sistemine iletilmesini sağlamaktadırlar [20].

Beyindeki kontrol mekanizması, kardiyovasküler kontrol merkezine bağlı OSS'nin sempatik ve parasempatik kollarının aktivitelerini düzenleyerek, kalbin kasılma kuvvetini, kalbin pompaladığı kana önemli ölçüde direnç gösteren sistemik dirençleri, kalbe dönen kanın hacmini ve kalp atım hızını değiştirir [19,20].

KHD ölçümleri canlıya zarar vermeden, cilt üzerinden yüzeysel yöntemler kullanılarak kolayca yapılabilmektedir. Bu nedenle birçok kalp bozukluğunun teşhisinde doğru bilgiler sağlaması bakımından kardiyolojide önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Bundan başka, KHD analizleri OSS'nin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Klinikte ve akademik araştırmalarda da geniş kullanım alanı bulunmaktadır.

Kalp hızı değişkenliğinin analizi için ESC/NASPE Task Force (1996) tarafından geliştirilen standartlar geniş kabul görmüş ve KHD analiziyle ilgili birçok çalışmada da kullanılmıştır. Bu standartlara göre analizler, sağlıklı veya hasta kişilerin 24 saatlik uzun dönem EKG sinyallerinden ya da 2-5 dakikalık EKG sinyallerinden elde edilen KHD kayıtları ile yapılmaktadır. KHD ile ilgili ölçüm ve analizler yapılırken üç tip yöntem kullanılmaktadır [20].

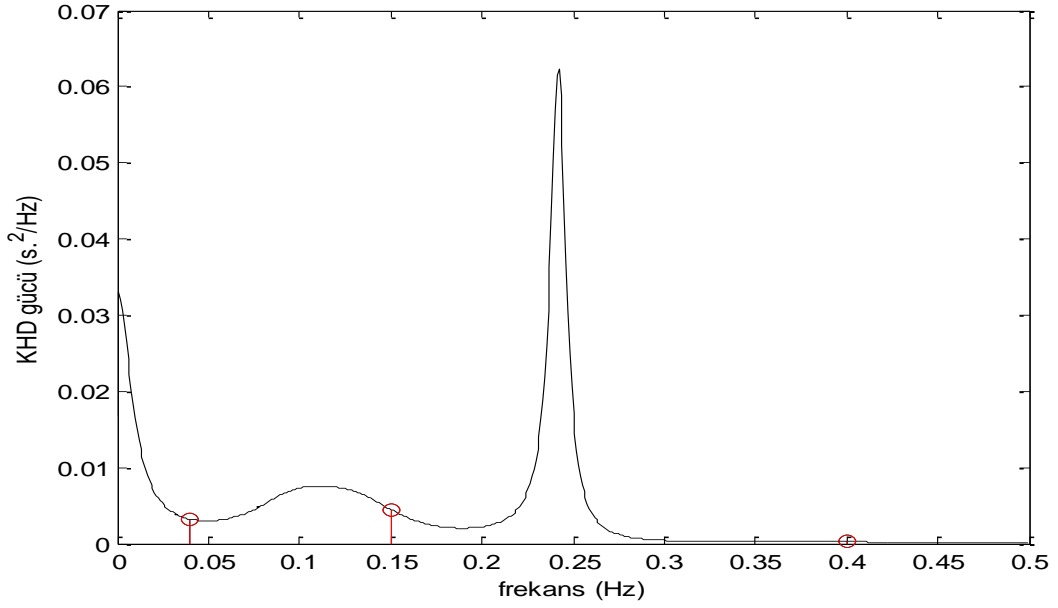
2.6.1 Zaman düzlemi ölçümleri

Kalp hızı değişimlerinin analiz edilmesiyle ilgili en basit yöntemlerdir. Kalp atım hızı veya bir kalp periyodunun süresi, süreklilik gösteren bir EKG sinyalindeki her QRS kompleksi bulunarak ardışık R dalga tepeleri arası sürelerin tespiti ile bulunabilmektedir. Bundan sonra, temel parametreler olan, ortalama RR aralığı, ortalama kalp atım hızı, en küçük ve en büyük RR aralıkları arasındaki fark ve gece ile gündüz kalp atım hızları arasındaki fark hesaplanabilmektedir. 24 saat gibi uzun zaman dilimleri boyunca kaydedilen sinyaller üzerinde daha karmaşık istatistiksel bazı ölçümler yapılabilmektedir. Bunlardan en basit olanı RR aralıklarının standart sapmasıdır. Ancak, kayıt uzunluğuna bağımlı bu değişken çok kullanışlı olmadığından, beşer dakikalık kayıtların RR aralıklarının standart sapması daha çok kullanılmaktadır [19,20].

2.6.2 Frekans düzlemi ölçümleri

Güç spektral yoğunluğu (GSY) kullanılarak, KHD sinyalleri kendisini oluşturan frekans bileşenlerine ayrıştırılabilmektedir. Kısa dönem KHD kayıtlarının spektral analizi, OSS'nin sempatik ve parasempatik aktivitelerinin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [19,20]. Bu çalışmada mediasten bölgesine uygulanan radyoterapinin OSS üzerindeki etkilerinin incelenmesinde kısa dönem KHD analizleri kullanılacaktır.

Task Force'a göre, KHD sinyalinin frekans analizinde 3 temel bileşen göze çarpar. Bu bileşenler; çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 KHD Güç Spektrum Grafiği [19].

Çok düşük frekans (VLF); 0.0033 – 0.04 Hz arasında bulunmaktadır. Bu bileşen net bir şekilde tanımlanamamıştır. Termal ve hormonal kontrol ile vasomotor aktiviteden kaynaklandığı ve OSS ile pek ilişkisi olmadığı düşünülmektedir[20].

Düşük frekans (LF); 0.04 – 0.15 Hz arasındaki bölgede izlenmektedir. Sempatik ve parasempatik aktivitelerin birleşiminden meydana gelmektedir [20].

Yüksek frekans (HF); 0.15 – 0.4 Hz arasındaki bölgeye karşılık gelmekte ve parasempatik aktivitenin önemli bir belirleyicisidir [20].

LF/HF oranı; 3 ana bileşen dışında ele alınması gereken bir başka parametredir. Parasempatik aktivite “vagal aktivite” olarak da isimlendirilmektedir. Bu oran sempatovagal denge denilen, sempatik ve parasempatik aktivitelerin birbirine göre durumları hakkında bilgi verir [20].

2.6.3 Doğrusal olmayan ölçümler

Doğrusal olmayan analiz yöntemleri, doğrusal olmayan yapıdaki birçok otonomik ve hemodinamik etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkan KHD sinyallerinin karmaşıklığının bir ölçüsünü ifade etmektedir. KHD'nin oluşum mekanizmasını anlamada ve ani ölüm riskini belirlemede yardımcı bir araç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [20]. Bu çalışmada doğrusal olmayan analiz yöntemleri kullanılmadığından ayrıntısına girilmemiştir.

2.7 İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun İnsan Sağlığı ve KHD Üzerine Etkileri Konusundaki Çalışmalar

Santrallerde üretilen elektrik enerjisi şehirlere taşınırken, yüksek gerilimli iletim hatları ve bu hatlar üzerindeki voltaj düşüren trafo merkezleri üzerlerindeki akımlar nedeniyle çevrelerinde düşük enerjili, 50 Hz frekanslı, çok yüksek dalga boylu elektromanyetik alanlar oluştururlar. İyonlaştırıcı olmayan birer radyasyon kaynağı bu elektrik hatları ve trafo merkezlerine yakın mesafelerde, bu alanların biyolojik etkilerinin oluşabileceği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Elektromanyetik alanlara maruz kalan işçilerde Alzheimer hastalığının, normal insanlara göre erkeklerde 4.9 kat, kadınlarda 3.4 kat daha fazla görüldüğünü, 1994'te Amerika ve Finlandiya'da yapılmış çalışmalar göstermiştir. 1998'de yapılan bir başka çalışmada ise, radyo operatörleri, endüstriyel donanım işçileri, veri işleme aygıtı tamircileri, film makinistleri ile telefon hattı, elektrik santralleri ve trafo merkezlerinde çalışan işçilerde Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörolojik bozuklukların daha sıklıkla ortaya çıktığı kanıtlanmıştır [21].

Bu araştırmaların sonucunda, Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IRAC) enerji iletim hatlarının yakın çevrelerinde oluşan manyetik alanların kanserojen olabileceğini 2001 yılında açıklamıştır. Bu doğrultuda hareket eden Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de, iyonlaştırmayan düşük frekanslı bu dalgaları "Olası Kanserojenler" sınıfına eklemiştir [21].

Son yıllarda cep telefonlarının yaygın kullanılmaya başlanması ile yayıp aldığı 900 veya 1800 MHz radyasyonun kalp ve OSS'ye etkisi olup olmadığıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Braune ve ark., 1998, cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik dalgaların OSS 'nin bir dalı olan sempatik sinir sistemindeki aktiviteyi artırdığını ifade etmişlerdir [22]. Ancak, Tahvanainen ve ark., 2004, çalışmalarında cep telefonunun kan basıncı ve kalp atım hızını etkilemediğini [23]; Atlasz ve ark., 2006, ise KHD'ye ait parametreleri ve kalp atım hızını değiştirmediklerini öne sürmüşlerdir [24]. Bu çalışmayı Parazzini ve ark., 2007, onaylamış; fakat, bazı KHD parametreleri ile elektromanyetik radyasyona maruz kalma arasında zayıf bir ilişki olduğunu iddia etmişlerdir [25]. Bundan bir yıl kadar sonra Ahamed ve ark., 2008, çalışmalarında kalp üzerine yerleştirilen cep telefonunun yaydığı elektromanyetik dalgaların kalp hızı üzerindeki lineer olmayan etkilerini incelemişlerdir. Sonuçta ilgilendikleri bazı parametrelerde farklılıklar görmüşler, ancak bunları istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Bu çalışmalarda, cep telefonu kullanımının OSS'deki bazı dengeleri değiştirebileceği görülmüştür.

2.8 Kanser Tedavisi Ve KHD Konusundaki Çalışmalar

Bir çok kanser hastalığının tedavisinde kemoterapi oldukça etkili bir yöntemdir. Bununla birlikte, bazı kemoterapi ilaçlarının kardiyovasküler sistem üzerindeki toksik etkisi, sebep olduğu birçok yan etkiden sadece biridir. Kemoterapinin kardiyotoksik etkileri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Kardiyotoksik etkisi olduğu bilinen bazı kemoterapi ilaçlarının OSS üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara aşağıda değinilmiştir.

Meme kanseri ve yumurtalık kanseri tedavisinde etkili olan Paclitaxel tedavisinin bazı kardiyak yan etkileri getirdiğini söyleyen Ekholm ve ark., 1999, meme ya da yumurtalık kanseri olan 14 kadından, tedaviden önce ve tedaviden sonra aldıkları 24 saatlik EKG kayıtları karşılaştırmışlardır. KHD nin bileşenlerindeki değişimleri izleyebilmek için spektral analiz yaptıkları çalışmalarında, paclitaxel tedavisi boyunca düşmüş LF/HF oranı ve azalmış kalp atım hızı gözlemlemişlerdir [26].

Çocukluk ve ergenlikteki akut lösemi, modern kemoterapiyle iyileştirilirken, bunlardan biri olan vincristine tedavisinin nörotoksik (sinir sistemi için zehirli) etkileri ortaya çıkmaktadır [3]. Bu konuda Hirvonen ve ark., 1989, yaptıkları çalışmada, lösemi tedavisi gören 9 çocuğun KHD sinyallerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, KHD de önemli düşüşler gözlemlenmişler ve özellikle, derin nefes alma testlerinde KHD'nin solunum elemanlarının tedavi boyunca belirgin biçimde azaldığını tespit etmişlerdir.

Kanser tedavisinde kemoterapinin bazı yan etkilerini azaltan propranolol alımının OSS üzerindeki etkilerini Gambardella ve ark., 1998, analiz etmişlerdir. Kanserli hastalarda OSS aktivitesi, Bazal Metabolik Hız (BMR) da yükselme ve propranolol kullanımının metabolik faydaları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 40 kanserli hastanın KHD kayıtları üzerinde yapılan bu çalışmada, propranolol tedavisi ile enerji harcama %10 a kadar düşerken, kalp atım hızı, LF ve LF/HF oranlarında da azalma kaydedilmiştir. Böylece, yaşlı kanser hastalarında OSS deki bozukluğun BMR de artışa sebep olduğu, propranolol alımının bu bozukluğu düzelttiği sonucuna varmışlardır [4].

Meinardi ve ark., 2001, meme kanseri hastalarda epirubicin içeren yardımcı kemoterapinin muhtemel kardiyotoksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, epirubicin'in düşük dozlarının miyokardiyal hasara sebep olduğunu göstermişler, bunun da kalp bozukluğunun uzun dönem risk göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir [27].

Kemoterapi kadar, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı kemoradyoterapinin de kardiyak etkileri incelenmiştir. Ancak, bu konuda KHD parametrelerinin incelendiği çalışma sayısı çok azdır.

Örneğin; Meinardi ve ark., 2001, yukarıda bahsedilen aynı çalışmalarında meme kanseri tedavisinde, yardımcı kemoterapi (Anthracycline, epirubicin, doxorubicin gibi kardiyotoksik kemoterapi ilaçları) ile birlikte bölgesel radyoterapinin sıklıkla tercih edildiğini de belirterek, bu tip hastalardaki radyoterapi ve kemoterapiye bağlı erken kardiyak hasarları incelemişlerdir. Sonuçta, tedavinin en başında hastalarda

bilinen bir kalp rahatsızlığı yokken, radyoterapiden ve kemoterapiden hemen sonraki ölçümlerde yüksek kalp hızı belirlenmiştir. Kardiyotoksiste gelişimi bakımından, göğüsün sağ ya da sol tarafının ışınlanmasında herhangi bir belirti bulunmamıştır. Ancak, meme kanseri tedavisinde uygulanan radyoterapiyi, Anthracycline'e bağlı kardiyotoksiste gelişimi açısından ilave bir risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir [27].

Watanuki ve ark., 2007, ise kemoradyoterapi (cisplatin ve docetaxel ile birlikte radyoterapi) alan ağız kanseri 10 hastada, Holter EKG ile KHD kullanarak, bu hastalardaki otonomik bozukluğu değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri verilerde, kemoradyoterapi boyunca otonomik bozukluğun görüntülenmesinde KHD'nin frekans analizinin efektif olduğunu belirttikleri bu çalışmada, tedaviden sonra kalp hızının arttığını, HF'nin ve parasempatik aktivitenin düştüğünü, LF/HF oranı ile sempatik sinir sistemi fonksiyonunun azaldığını gözlemlemişlerdir. Böylece kemoradyoterapinin otonomik dengeyi akut olarak etkilediğini göstermişlerdir [5].

Kanser tedavisinde efektif olarak kullanılan radyoterapinin de uzun dönemde kardiyovasküler bozukluklara sebep olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar özellikle kalbin radyoterapi alanına girdiği hastaların uzun dönemde kardiyak şikayetleri ile tedavi oldukları kliniklere geri geldikleri gözlemlenmiştir. Bu bilgiler ışığında, S. Kıraç, 2001, "Radyasyon ve Kalp" adlı makalesinde; geniş bir literatür taraması yapmış, torakal veya mediastinal radyasyon uygulanması sonrasında özellikle kalple ilgili yapılarda önemli yapısal değişiklikler geliştiğini ve bunların uzun dönemde (10-20 yıl sonra) ciddi fonksiyonel bozukluklara neden olduğunu belirtmiştir. Perikardit (perikard iltihabı), endokardiyal fibrozis (kalbin iç dokusunda onarım ya da tepki sonucu bağ dokusu oluşması), koroner arterlerde tıkanma, ana damarlarda hasar ve iletim sistemi hasarı bu yapısal bozulmalardan bazılarıdır. Bu bozulmalar; ventrikül yetersizliği, kapaklarda işlev bozukluğu veya kardiyak ritim bozukluğu gibi fonksiyonel sorunlara neden olmaktadır. İletim sistemiyle ilgili yapısal değişikliklerin ise iletim bozukluklarını beraberinde getirdiği açıklanmıştır [2].

Timmers ve ark., 1999, boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin, baroreseptörlere olan etkilerini incelemişlerdir. Çünkü, otonom sinir sistemi kalp atım hızını, beyne giden arterlerdeki baroreseptörler sayesinde düzenlemektedir. Buradaki kan basıncının artma ve azalmalarına karşı bu değerlerin optimumda seyretmesine yönelik olarak beyne bilgiler göndermesi, sempatik ve parasempatik aktivitenin devreye girmesi ile gerçekleşmektedir. Geçmişte nazofarenks (üst yutak) kanseri için boynundan radyoterapi almış ve 16 yıl sonra, değişken kan basıncı ve hipertansiyon şikayetleriyle geri dönmüş bir hastayı incelemişlerdir. Geçmişte, nörotoksik kemoterapi de alan bu hastadan alınan EKG kayıtlarını ile incelemişler ve uzun dönem etki olarak radyoterapi nedeniyle boyun bölgesindeki baroreseptörlerin azalması ile ortaya çıkan barorefleks bozulmayı belirtmişlerdir [28].

Benzer bir çalışmayı Sharabi ve ark., 2003, yapmışlardır. Çalışmalarında, geçmişte boyun bölgesinden radyoterapi almış olan 3 hastanın kronik barorefleks bozukluğuyla ortaya çıkan değişken kan basıncı ve kronik ortostatik intoleransın (ayakta durmaya duyarlı olma) gecikmiş hasar olarak ortaya çıkması sebebiyle referans alıp incelemişlerdir. Çalışma sonunda, bu tip hastalarda karotid sinüs mekanoreseptörlerinde bazı yapısal değişimler gözlemlemişler ve bunların kronik barorefleks yetmezliği gelişimine sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, karotid damarlarda arterosklerosis (damar sertliği) ve iç tabakalarda ciddi kalınlaşmalara bağlı damar tıkanıklığı, KHD'nin spektral analizinde solunumla ilgili olarak HF'de artış da gözlemlemişlerdir. Tüm bunların karotid sinüslerinin ışın tedavisi ile azalmış baroreseptör bilgisinden kaynaklı barorefleks-kardiyovagal bozulmaya işaret ettiğini belirtmişlerdir. Bu değişimlerin uzun dönemde kalbin sempatik ve parasempatik dengesini etkileyebileceğini ifade etmişlerdir [29].

Correa ve ark. 2008, çalışmalarında eski radyoterapi uygulamalarında kardiyak yapıların ciddi anlamda doz aldıklarını ve bunun uzun dönemde kalp yapılarında değişimler oluşturabildiğini ve ölüm riskini arttırdığını gösteren çalışmalardan bahsetmişlerdir. Kendi çalışmalarında ise; meme kanseri tedavisinde kullanılan, kardiyovasküler yapıların daha az ışınlanmaya maruz kaldığı modern radyoterapi tekniklerinin kalp hastalıkları üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Geleneksel

yöntemlere göre daha az olmakla birlikte, kalp ile ilgili rahatsızlıklar ve ölüm riskinin arttığını görmüşlerdir. Bunu da kalbin aldığı radyasyon dozu ile ilişkili olduğunu belirterek, kalbin daha az radyasyon dozu aldığı radyoterapi tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [30].

Tüm bunlara ek olarak; kanser tedavisinin çeşitli otonomik bozukluklara sebep olabileceği gibi, otonom sinir sistemindeki kronik bozuklukların da kanser gelişimine yol açabileceğini Danev ve ark., 1997, göstermişlerdir. Bazı kanser vakalarından hemen önce gelişen KHD'nin kronik düşüşüyle ilgili olarak, Bulgaristan'da yaptıkları çalışma öncesinde kronik stres altında ya da bunalımdaki insanların bazılarında birkaç ay ya da yıl sonra çeşitli kanser hastalıklarının geliştiğini görmüşlerdir. Aşırı stres veya psikolojik bunalımın fizyolojik kanıtı olarak, otonomik sempatik tondaki artışı ve dolayısıyla KHD'nin düşmesini göstermişlerdir. Bu nedenle, KHD analizlerinin kanser gelişiminin risk oranını tayin etmede kullanılabileceğini düşünmüşler ve bu çalışmayı 2 kısma ayırmışlardır. Çalışmanın 1. kısmında çeşitli sektörlerde ve her kademedede yaşayan 2147 sağlıklı insanın KHD'leri incelenmiş ve bunlar 'sempatik tonu sürekli yüksek' ve 'sempatik tonu normal' olmak üzere 2 gruba ayrılarak 4 yıl boyunca takip edilmişlerdir. 4 yılın sonunda bu kişilerden bazılarında çeşitli kanser hastalıklarının geliştiği tespit edilmiştir. Buna göre, yapılan analizde, sempatik tonu yüksek hastaların, sempatik tonu normal olanlara kıyasla kanser gelişiminin 16 kat fazla olduğu ortaya konmuştur. Çalışmanın 2. kısmında ise, Bulgar Onkoloji Merkezi'nde KHD leri incelenmiş kanser hastalarının ortalama sağlık risk değeri 74.2 iken, sağlıklı ve normal insanlardan oluşan kontrol grubunun ortalama risk değeri 44 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak oldukça büyük olan bu farkın, sağlıklı insanlara kıyasla kanserli hastalardaki yüksek kronik sempatik tonu gösterdiği ifade etmişlerdir. Böylece, kanserleşme ve aşırı kronik stres arasındaki ilişkiyi şöyle açıklamışlardır: "Aşırı stres biyolojik sistemdeki geri bildirimlerin etkinliğini azaltır. Bu reaksiyon bir çeşit hiper duyarlılık olarak kabul edilebilir. Bu durum, hücreler ve tüm organizma arasındaki biyolojik bilginin değişimini olumsuz etkiler. Kontrollü hücre yenilenmesindeki kaliteyi azaltır. Hücrelerde aşırı büyüme ve fazlalık (tümör) oluşur " [31].

Ayrıca, sempatik tondaki yükselmenin kanser gelişimini kolaylaştırabildiğini, kanser oluşumunun kontrol edilebilmesi bakımından otonomik dengenin çok önemli olduğunu ve parasempatik tonun artışı kolaylaştırmaya dayalı kanser tedavisi için birçok tıbbi yaklaşımın görüldüğünü de belirtmişlerdir [31].

3. MATERYAL VE METOD

Bu bölümde, tez çalışmasında mediastinal radyoterapinin, otonom sinir sistemi üzerindeki akut ve doza bağlı etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan deney ve elde edilen KHD sinyalleri üzerindeki sinyal işleme uygulamaları detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Bu doğrultuda, deney ve denek özellikleri, deneyin yapılmasında hangi prosedürlerin izlendiği ve toplanan kayıtların nasıl değerlendirildiği ayrıntılarıyla ele alınmıştır.

3.1 Deney

Çalışma kapsamında mediastinal radyoterapinin, otonom sinir sistemi üzerindeki akut ve doza bağlı etkilerini incelemek için gerçekleştirilen deneye yaş ortalamaları 53.3 ± 9.7 , kilo ortalamaları 71.7 ± 15.7 olan 19 (7 kadın 12 erkek) hasta katılmıştır. Deney, Hacettepe Üniversitesi'nin Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Rutinde radyoterapi tedavisi sırasında EKG kaydı alınmaması ve hastalar üzerinde yapılacak deneylerin Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (Seul, Ekim 2008) kriterlerine uyması zorunluluğu sebebi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan çalışmanın etik kurallara uygunluğuna dair onay alınmıştır. Bunun için tüm çalışmayı detaylı anlatan bir dosya hazırlanıp Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kuruluna sunulmuştur. Çalışma kriterlerine uyduğu belirlenen gönüllü hastalar Aydınlatılmış Onam Formu (Ek-1) imzalatılarak deneye dahil edilmiştir.

KHD yi etkileyen faktörlerin çokluğu sebebiyle, sinyallerin toplanması sırasında bu faktörlerin minimuma indirilmesi, radyoterapinin etkisinin daha net bir biçimde gözlemlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Son dönemlerde, KHD ile ilgili olarak yapılan birçok bilimsel çalışma, yaş, cinsiyet [32, 33, 34], duruş pozisyonu (ayakta, otururken veya yatar pozisyonda), açlık-tokluk durumu [32, 33, 35, 36], soluk alıp verme hızı ve hacmi [37, 38, 39, 40] ile konuşmanın, hatta yutkunmanın bile KHD yi etkilediğini ortaya koymuştur [33, 41]. Bu nedenle deneye katılacaklar ve deney prosedürü aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

Öncelikle histopatolojik (hastalıklı doku ve hücrelerin mikroskopla incelenmesiyle ilgili) olarak kanser teşhisi konmuş hastalardan, bilinen konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp kapakçığı hastalığı veya aritmi öyküsü olmayanlar seçilmiştir. Yine kalp hızını etkileyecek faktörlerden açlık-tokluk durumu da dikkate alınmış ve mediasten bölgesi radyoterapi alanına giren bu hastaların tedaviye girmeden önce en az 4 saat önce yemek yemiş olmasına dikkat edilmiştir. Böylece kayıtların alınması sırasında deneklerin sindirim sistemlerinin boş olması ve kalp atım hızının normale en yakın değerinde olması sağlanmıştır. Kardiyovasküler sistemin uyarıcı kimyasallardan etkilenmemesi için hastalar, kayıtların alınacağı günlerde hiçbir şekilde içki, sigara, kahve gibi uyarıcılar almamaları konusunda da uyarılmıştır. Ayrıca, deneklerin tümünün tedavisinde 6 MV foton enerjisi ile günde 180-200 cGy radyasyon dozunun kullanılması sayesinde tüm hastaların yaklaşık olarak eşit miktar radyasyona maruz kalmaları sağlanmıştır.

Aynı hastalık seviyesine yakın olan hastaların seçilmesi için *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)* performans testlerinin sonuçları değerlendirilmiştir. ECOG performans durumu; tıpta kanser hastalarının genel iyilik halinin belirlenmesi, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Bu ölçüme göre, hastanın kemoterapiye dayanıp dayanamayacağı, palyatif tedaviye ihtiyaç olup olmadığı gibi durumlara karar verilir. ECOG performans skalası hastanın durumunu 0'dan 5'e kadar derecelendirir. 0 çok iyi sağlık durumuna, 5 ise ölüme karşılık gelir. Bu doğrultuda hastanın iyilik durumu Çizelge 3.1 deki gibi derecelendirilir [42]. Bu çalışmadaki hastalar, 0 veya 1 derecesinde ECOG performans durumuna sahiptir.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde bulunan ve Şekil 3.1'de görülen doğrusal hızlandırıcı (Elekta Synergy Platform) cihazında, 6 MV foton enerjisinde tedavi edilen hastalar üzerinde uygulanmıştır. Bu cihaz, kanserli hastaların tedavisi sırasında yüksek çözünürlükle tümörün 3 boyutlu olarak görüntülenmesine ve tedavi edilmesine olanak sağlamaktadır.

Çizelge 3.1 ECOG Performans skalası [42].

0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmaktan zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

Tedavi bölgesinin iyi görülebilmesi ve radyasyonun direk olarak hastaya nüfuz etmesi için üst kıyafetlerini çıkaran hasta tedavi cihazının masasına sırtüstü pozisyonda yatırılmış ve kayıt almaya başlayınca kadar 3-5 dakika süreyle dinlendirilmiştir. Bu süre içerisinde hastanın pozisyonunun sabitliği ve sürekliliği açısından, boyun destekli, "T" çubuklu bir kol sabitleyici ile hastanın kolları başının üstünde sabitlenmiştir. Daha sonra, hastanın ilk tedavisi öncesinde simülatör cihazında bazı filmler çekilerek ve hastaların cildinin üzerine işaretlenerek belirlenmiş tedavi alanı ile tedavi cihazının ışık-ışın alanı görevli teknisyenler tarafından gantri ve cihaz masasının hareketleriyle karşılaştırılmıştır. Yine simülasyon sırasında hasta cildi üzerine işaretlenmiş lazerlerin konumu da tedavi odasındaki lazerler ile karşılaştırılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Çalışmanın yapıldığı doğrusal hızlandırıcı cihazı (Elekta Synergy Platform).

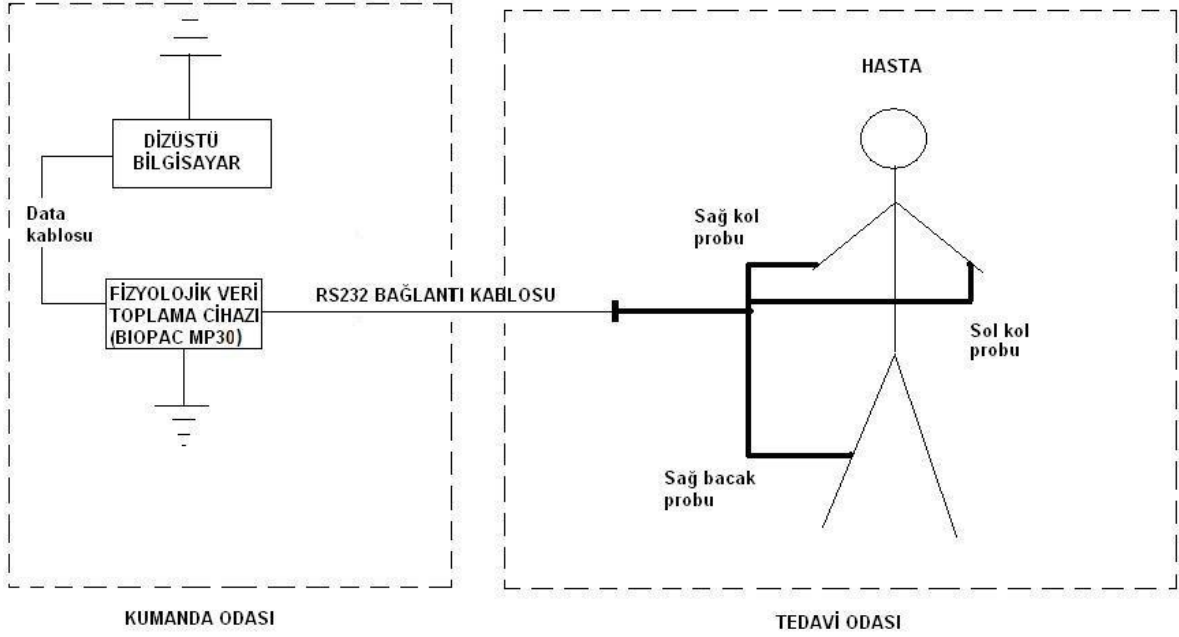
Bu sırada sırtüstü yatar pozisyondaki hastanın sağ el bileği, sol el bileği ve referans olarak sağ ayak bileğine olmak üzere, tek kullanımlık Ag/AgCl elektrotlar yapıştırılmış ve bunlar da kayıt sistemine ait 3 adet proba bağlanmıştır. Tedavi odasındaki cihazın aşırı yüksek enerjisi (6 MV), lazerler, kameralar... v.b. cihazların, deney düzeneğinde ve dolayısıyla sinyallerde oluşturacağı gürültüyü minimuma indirmek için; hastaya bağlanan bu problemler, kumanda odasından tedavi odasına bağlanan bir RS232 kablo ile cihaz odasında kalırken, düzeneğin diğer aksamaları olan fizyolojik veri toplama sistemi (BIOPAC, MP30) ve buna bağlı dizüstü bilgisayar kumanda odasında tutulmuştur. Böylece Şekil 3.3'te görülen deney düzeneği oluşturulmuştur.



Şekil 3.2 Bir hastanın tedaviye hazırlanışı.

Hasta tedaviye hazır hale getirilip cihaz odasında yalnız bırakılırken, KHD yi ve radyasyon tedavisini etkilememesi için, ölçüm ve tedavi boyunca hiç bir şekilde hareket etmemesi ve konuşmaması gerektiği hastaya önemle bildirilmiştir.

BIOPAC'ta, 0.05 Hz – 0.35 Hz frekans bölgesini geçiren filtre seçilmiş ve örnekleme frekansı sistem yazılımı kullanılarak 1 KHz olarak belirlenmiştir. Bu sayede hastalardan alınan elektriksel sinyaller; dizüstü bilgisayar (USB) üzerinden bilgisayarın ekranına aktarılarak görüntülenmiş ve Matlab programında işlenebilecek formatta, eşzamanlı olarak kaydedilmiştir.



Şekil 3.3 Deney düzeneği.

Deneye katılan tüm hastalardan KHD analizleri yapılmak üzere, 1. ve 15. fraksiyonları boyunca EKG sinyalleri alınmıştır. Radyoterapinin anlık etkileri için; her hastanın ilk fraksiyonuna ait kayıt alma işlemleri, ışınlamanın hemen öncesinde 5 dakika (I. bölge), ışınlama sırasında (II. bölge) ve ışınlamanın hemen sonrasında 5 dakika (III. bölge) olmak üzere 15-20 dakika boyunca kesintisiz sürmüştür. Radyoterapinin doza bağlı etkilerini incelemek amacıyla, aynı işlemler 15. fraksiyonda da yukarıda sözü edilen prosedürler aynen takip edilerek tekrar kayıtlar alınmıştır. Deneye 15 gönüllü hasta katılmasına rağmen, bunlardan 3 tanesinin kayıtları, kaydedilen EKG sinyallerinin aşırı gürültülü olmasına bağlı olarak düzgün bir KHD elde edilememesi sebebiyle değerlendirme dışı tutularak analizler 12 hasta ile yapılmıştır. Her hasta için 1. fraksiyon ve 15. fraksiyon sırasındaki ışınlamaların başlangıç ve bitiş süreleri bir çizelgeye (Çizelge 3.2) kaydedilmiştir.

Hastaların 9 tanesi radyoterapi ile birlikte kemoterapi de aldığı; bunlardan 6 tanesi için kullanılan kemoterapi ilaçlarının kardiyotoksik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Buna göre; hastalar öncelikle **Kardiyotoksik** ilaç ile birlikte **RadyoTerapi alanlar (KRT)** ve kemoradyoterapi almış olsa bile, kardiyotoksik ilaç

almayıp **Sadece RadyoTerapinin etkilerinin izlenebileceği hastalar (SRT)** şeklinde 2 gruba ayrılarak da değerlendirilmiştir. KRT grubu için yaş ortalaması 53.1±8.9, kilo ortalaması 77.3±17.9 iken; SRT grubu için yaş ortalaması 53.4±11.1 ve kilo ortalaması 66.1±11.9 olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.2 Hasta kayıt bilgileri.

HASTA NO	YAŞ	KİLO	CİNSİYET	RT- 1. alan ışınlama aralığı (s)	RT- 2. alan ışınlama aralığı (s)	RT- 3. alan ışınlama aralığı (s)	RT- 4. alan ışınlama aralığı (s)
H0_FR1	54	65	K	300-338	396-420	-	-
H0_FR15				260-302	398-422	-	-
H1_FR1	31	58	K	300-364	400-453	-	-
H1_FR15				330-395	430-482	-	-
*H2_FR1	50	60	E	300-360	390-442	-	-
*H2_FR15				302-356	396-448	-	-
*H3_FR1	44	104	K	300-356	452-507	602-634	729-747
*H3_FR15				300-332	466-482	624-680	784-840
H4_FR1	49	58	E	300-320	362-381	-	-
H4_FR15				300-319	367-386	-	-
*H5_FR1	50	87	E	300-322	365-386	-	-
*H5_FR15				300-321	374-394	-	-
*H6_FR1	45	65	K	366-396	759-775	-	-
*H6_FR15				361-391	559-579	-	-
*H7_FR1	66	58	E	310-322	331-343	358-370	420-432
*H7_FR15				262-278	306-318	342-354	386-398
*H8_FR1	65	73	E	260-282	320-340	-	-
*H8_FR15				300-322	366-385	-	-
H9_FR1	58	70	E	324-362	402-448	-	-
H9_FR15				300-342	378-415	-	-
H10_FR1	66	80	K	300-358	522-582	-	-
H10_FR15				326-384	418-476	-	-
H11_FR1	57	50	K	300-358	402-441	-	-
H11_FR15				300-356	398-436	-	-
*H12_FR1	52	94	K	362-392	-	-	-
*H12_FR15				300-338	-	-	-
H13_FR1	59	82	E	300-348	372-438	457-472	494-524
H13_FR15				306-346	370-431	452-464	491-518

* Kardiyotoksik ilaç içeren kemoterapi almış hasta (KRT grubu hastası).

3.2 Sinyal İşleme Uygulamaları

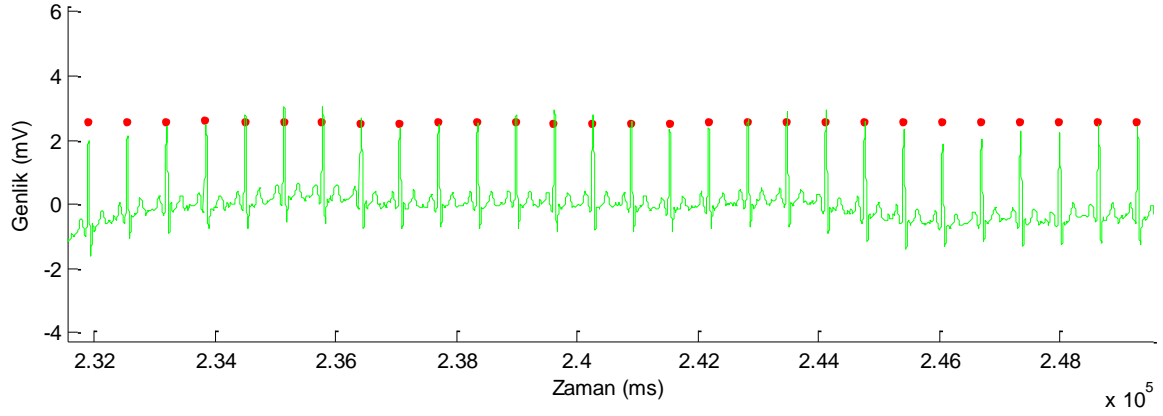
3.2.1 QRS tespiti ve KHD sinyalinin elde edilmesi

Bir elektrokardiyogramı meydana getiren QRS komplekslerinde ardışık iki R tepesi arasındaki zamanın değişimi Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) olarak tanımlanır [19,20]

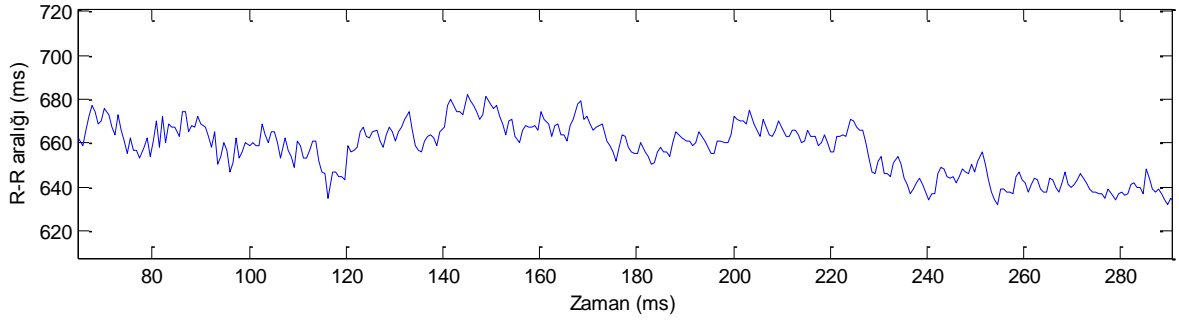
EKG sinyallerine; 50 Hz lik güç hattı girişimleri, elektrotların kontak gürültüsü, kas kasılmaları, solunum ve elektriksel cihaz kaynaklı çeşitli gürültüler eklenmektedir. Bu nedenle, oluşturulacak algoritmanın bu gürültülerin sebep olacağı hataları asgari ölçülerde tutabilmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan, Menrad, 1987, tarafından geliştirilen birinci türev tabanlı algoritmanın bu tür gürültülere karşı bağışıklığının yüksek olduğu Friesen ve ark., 1990, tarafından gösterilmiştir. Bu algoritmada EKG sinyalinin birinci türevi;

$$Y(n) = -2X(n - 2) - X(n - 1) + X(n + 1) + 2X(n + 2) \quad (3.1)$$

eşitliğiyle bulunmaktadır (Eşitlik 3.1). Elde edilen bu birinci derece türev dizisinin en büyük değeri bulunur ve bu değerin % 70'i "eğim eşiği" (slope treshold) olarak belirlenir [43]. Y(n) dizisi taranarak eğim eşiğini geçen ilk değer zamanı R noktası olarak tespit edilir. Aynı QRS kompleksindeki eğim eşiğini aşabilecek diğer değerleri atlamak için 300 ms'lik bir atlama ile tekrar eğim eşiğini geçen ilk nokta bulunarak ikinci R noktası belirlenir. Bu işlemin sinyal boyunca devam ettirilmesiyle elde edilen R noktaları arasındaki zaman farkları bulunduğunda KHD sinyali elde edilmiş olur. Şekil 3.4 (a) da algoritma ile tespit edilmiş R noktaları, (b) de ise elde edilen KHD gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan EKG sinyalinden KHD bulan algoritmaya ait program Matlab'ta yazılmıştır (Ek-2).



(a)



(b)

Şekil 3.4 (a) R-R aralıklarının (KHD sinyalinin) bulunması.

(b) Örnek bir KHD sinyali.

3.2.2 Güç Spektral Yoğunluğu (GSY) ve bileşenlerinin elde edilmesi

Kısa dönem KHD kayıtlarının spektral analizi, OSS'nin sempatik ve parasempatik aktivitelerinin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [19, 20]. Bu yüzden, bu çalışmada KHD kayıtlarının spektral analizinin incelenmesi önem kazanmaktadır.

Güç spektral yoğunluğu (GSY) analizi, frekansın bir fonksiyonu olarak gücün (varyansın) nasıl dağıldığını gösteren temel bilgiler taşır.

GSY kestirimi yöntemleri; alt uzay yöntemleri ile KHD analizleriyle ilgili çalışmalarda en çok kullanılan parametrik ve parametrik olmayan yöntemler olmak

üzere 3 çeşittir. KHD GSY'si bulunurken genellikle parametrik ve parametrik olmayan yöntemler kullanılır [20].

Parametrik yöntemler: GSY'nin kestiriminde kullanılan bir diğer yöntem olup, özyinelemeli (**AutoRegressive**) model parametreleri kullanılarak yapılır. Bu yöntemde, verilen bir matematiksel modele benzetilerek bu model üzerinden hesaplamalar gerçekleştirilir. Bu yaklaşımda, R-R zaman dizisi Eşitlik 3.3'teki gibi modellenir:

$$S_t = \sum_{j=1}^p a_j S_{t-j} + e_t, \quad t = p+1, \dots, N-1 \quad (3.3)$$

Burada p model derecesi, a_j AR modelinin katsayıları ve e_t gürültü terimidir. Bu algoritma modelin derecesine bağlı olduğundan, derece iyi belirlenmelidir. Parametrik yöntemlerin dezavantajı seçilen model derecesinin doğrulanmasının gerekmesidir. Bu çalışmada, hem kısa süreli kayıtlarda daha iyi sonuçlar vermesi hem de spektral bileşenlerin ve güçlerinin daha düzgün bir şekilde bulunması sebebiyle, parametrik GSY kestirim yöntemlerinden Yule-Walker'ın AR tabanlı metodu kullanılmıştır. Boardman ve ark., 2003, nın AR tabanlı yöntemlerle KHD analizleri için optimum model derecesi üzerine yaptıkları çalışmaları dikkate alınarak [44] model derecesi 18 olarak seçilmiştir.

GSY bulunmadan önce KHD sinyalleri kübik interpolasyonla 2 Hz ile örneklenmiş ve ortalamaları atılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan Yule-Walker'ın AR model parametreleri yönteminde sinyallerin otokovaryansları Eşitlik 3.4 ile hesaplanmaktadır.

$$\hat{r}(k) = \frac{1}{N-k} \sum_{t=k+1}^N y(t)y^*(t-k); \quad 0 \leq k \leq N-1 \quad (3.4)$$

Burada, k otokovaryans indisini, N sinyalin uzunluğunu, $y(t)$ sinyalin t . örneğini, $y^*(t-k)$ sinyalin $t-k$ kadar sonraki elemanını belirtmektedir. Otokovaryanslar

kullanılarak elde edilen eşitlik “Yule Walker Eşitliği” olup, aşağıda verilmiştir (Eşitlik 3.5)

$$\begin{bmatrix} r(0)r(-1)\dots r(-n) \\ r(1)r(0)\dots\dots\dots \\ \dots\dots\dots r(-1) \\ r(n)\dots\dots\dots r(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ a_1 \\ \dots \\ a_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_p^2 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

AR parametrelerini temsil eden a katsayıları, bu eşitliğin çözümü ile bulunabilmektedir. Epsilon ε_p ise, beyaz gürültü sinyalini göstermektedir. Buradan elde edilen AR parametreleri aşağıdaki eşitlikte kullanılarak, GSY tespit edilmiş olunur [19].

$$P_{AR}(f) = \frac{1}{f_s} \frac{\varepsilon_p}{\left| 1 + \sum_{k=1}^p a_p(k) e^{-2\pi j k f / f_s} \right|^2} \quad (3.6)$$

3.2.3 Ektopik atımlardan etkilenen sinyal bölgelerinin GSY üzerine etkisinin yok edilmesi

Bu çalışmada, mediasten bölgesine uygulanan radyoterapinin OSS üzerine etkilerinin incelenmesi için radyoterapi ile eşzamanlı olarak hastalardan alınan EKG sinyallerinde, elektrot bağlantı problemleri, güç hattı girişimleri, elektriksel cihaz kaynaklı gürültüler olduğu gibi ektopik atımların da varlığı tespit edilmiştir. Bunlar hatalı R-R aralıklarından bulunmuş olup, spektral analizlerin doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu etkiden kaçınmak için, kaydedilmiş sinyallerin düzgün kısımlarının analizde kullanılması genel yöntem olarak seçilmiştir. Ancak, bu her durumda mümkün olmadığından, bu çalışmada ektopik atımları otomatik olarak elimine edecek bir yöntem uygulanmıştır.

Bu yöntem uygulanırken, öncelikle EKG sinyallerindeki hatalı R-R aralıklarından tespit edilen ektopik atımlar civarında, KHD üzerinde görülen ektopik atım kaynaklı değişimlerin süreleri belirlenmiştir. Bunun için, R-R aralıklarından kayıp veri kabul edilecek olanları tespit etmek amacıyla, KHD sinyali $y(k)$ taranmış ve ortalama R-R aralığı en çok $\pm\%20$ kadar değişiyorsa normal R-R aralığı kabul edilip 1; bu oranın üstünde veya altındaki değerler ise hatalı R-R aralığı kabul edilip 0 olarak işaretlenmiştir. Böylece, ektopik atımlı bölgelerin 0, ektopik atım bulunmayan bölgelerin 1 olarak alındığı bir $m(k)$ dizisi oluşturulmuştur [45]. Sonra, ektopik atımlar haricindeki kısımlar ortalaması KHD sinyalinden çıkarılarak $c(k)$ dizisi oluşturulmuştur. $m(k)$ ve $c(k)$ dizilerinin çarpılmasıyla, ortalamaları atılmış ve ektopik atımları sıfırlanmış aşağıdaki dizi elde edilmiştir (Eşitlik 3.7).

$$\zeta(k) = m(k) * c(k) \quad (3.7)$$

İhtiyacımız olan otokovaryans dizisi Eşitlik 3.8'deki gibi hesaplanmış ve böylece 0 ile işaretlenen ektopik atım bölgelerinin otokovaryans hesabı üzerindeki etkisi yok edilmiştir [45].

$$\hat{r}(k) = \sum_{t=k+1}^N \zeta(t) \zeta(t-k) / \max(\sum_{t=k+1}^N m(t) m(t-k)) \quad (3.8)$$

Yukarıdaki son eşitlik ile tüm AR parametreleri hesaplanmış ve bunlar 3.6'daki eşitlikte kullanılarak sinyalin GSY'si bulunmuştur [45].

3.2.4 KHD'den hesaplanan parametreler

Bu çalışmada, ESC/NASPE Task Force 1996 tarafından özetlenen ve geniş kabul görmüş KHD zaman düzlemi analiz parametrelerinden ortalama R-R aralığı ve R-R aralıklarının standart sapması ile frekans düzlemi analiz parametrelerinden VLF, LF, HF ve sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranı hesaplanmış ve analizler için kullanılmıştır.

RR aralıklarının ortalamasını ifade eden “ortRR” ardışık, N tane R-R aralığı değerinin toplanarak, aralık sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir (Eşitlik 3.9).

$$\text{ortRR} = 1/N (RR_1 + RR_2 + \dots + RR_{N-1} + RR_N) \quad (3.9)$$

RR aralıklarının standart sapması ise “ssRR” ile belirtilmiş olup, her bir rr aralığı ile ortRR arasındaki farkın kareleri toplamının, veri sayısının 1 eksiğine bölünmesi ve bulunan değer karekökünün alınması şeklinde eşitlik 3.10'daki gibi bulunmuştur.

$$\text{ssRR} = \{1/(N-1)[(RR_1 - \text{ortRR})^2 + (RR_2 - \text{ortRR})^2 + \dots + (RR_N - \text{ortRR})^2]\}^{1/2} \quad (3.10)$$

Kısa dönem KHD analizleri yapıldığından 24 saatlik kayıtlar için anlamlı bilgiler taşıyan diğer zaman düzlemi parametreleri kullanılmamıştır.

Frekans düzlemi parametrelerinden VLF, LF, HF ve LF/HF oranı OSS'nin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edildiğinden, bu çalışma açısından özellikle önemlidir. GSY üzerinden hesaplanan VLF, LF ve HF parametreleri, ilgili frekans bölgesinin altında kalan alanın, dik yamuk yöntemi ile hesaplanması sonucu bulunmuştur. LF/HF oranı ise, bulunan LF ve HF parametrelerinin birbirlerine oranı ile tespit edilmiştir.

3.2.5 İstatistiksel analizler

Çalışma kapsamında 15 kanserli hastadan 1. ve 15. fraksiyonlar sırasında alınmış kayıtlar kullanılmıştır. Radyoterapinin OSS üzerindeki akut etkilerinin gözlemlenebilmesi için, 1. fraksiyona ait ışınlama öncesi, ışınlama sırası ve sonrası olmak üzere 3 bölgede hesaplanan KHD parametreleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Aynı karşılaştırma 15. fraksiyon için de yapılmıştır. Doza bağlı etkileri için ise, 1. ile 15. fraksiyonlara ait aynı bölgeler, zaman içindeki değişimleri gözlemlemek üzere birbiri ile karşılaştırılmıştır. Bu verilere t-test uygulamadan önce normal dağılıma uyup uymadıklarına bakmak üzere, Minitab programındaki Anderson Darling normalite testi uygulanmış ve normal dağılıma sahip oldukları görülmüştür. 3 bölgeye ait veriler aynı hastalardan alındığı için ve doza bağlı

etkilerin incelenmesi sırasında da her bir hastanın 1. ve 15. tedavilere verdiği cevaplar karşılaştırıldığı için eşleştirilmiş student t-test kullanılmıştır. Bu hesaplamalar için de, Excel'in istatistiksel hesap fonksiyonları kullanılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu değerler iki grup arasında ilgilenilen parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

4. DENEY SONUÇLARI

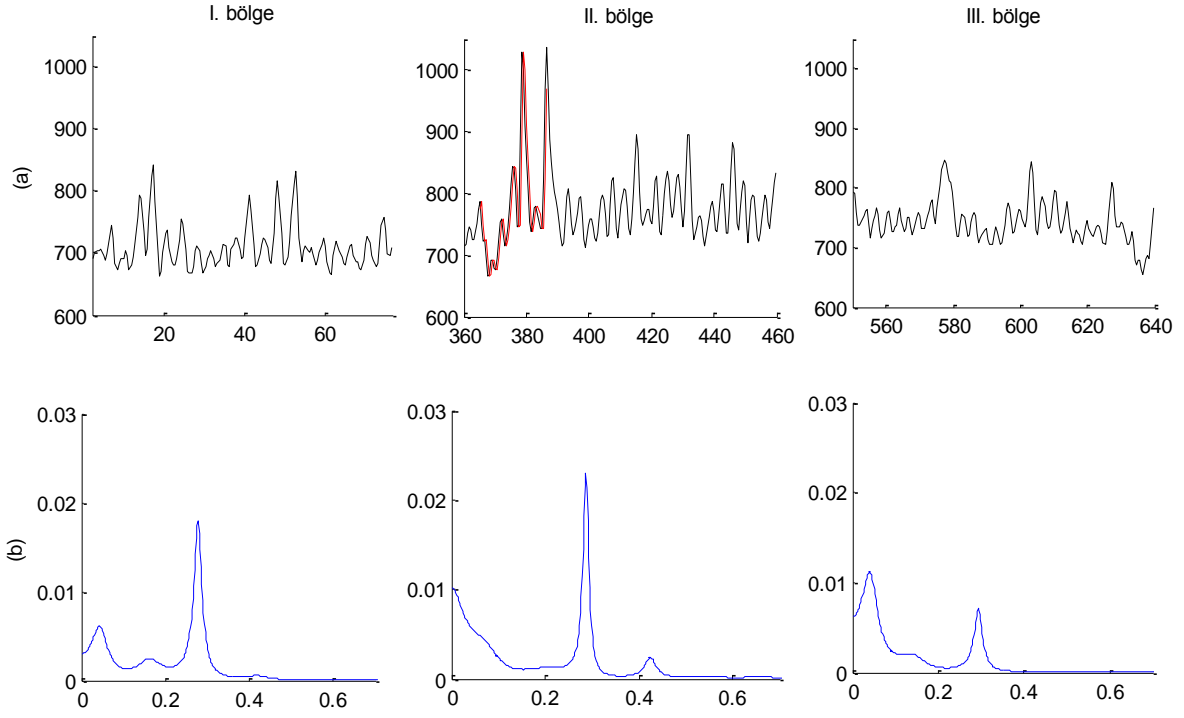
Bu bölümde, radyoterapinin KHD üzerindeki anlık etkileri ile doza bağlı etkilerini görmek için önce KHD kayıtları ve KHD GSY'leri görsel olarak incelenmiş ve daha sonra sayısal bir değerlendirme yapabilmek için hesaplanan KHD parametreleri üzerinde karşılaştırmalar yapılmıştır.

Gerçekleştirilen deneye 19 gönüllü hasta katılmasına rağmen, bunlardan 5 tanesinin kayıtları, kaydedilen EKG sinyallerinin aşırı gürültülü olmasına bağlı olarak düzgün bir KHD elde edilememesi sebebiyle değerlendirme dışı tutulmuş ve analizler 14 hasta ile yapılmıştır.

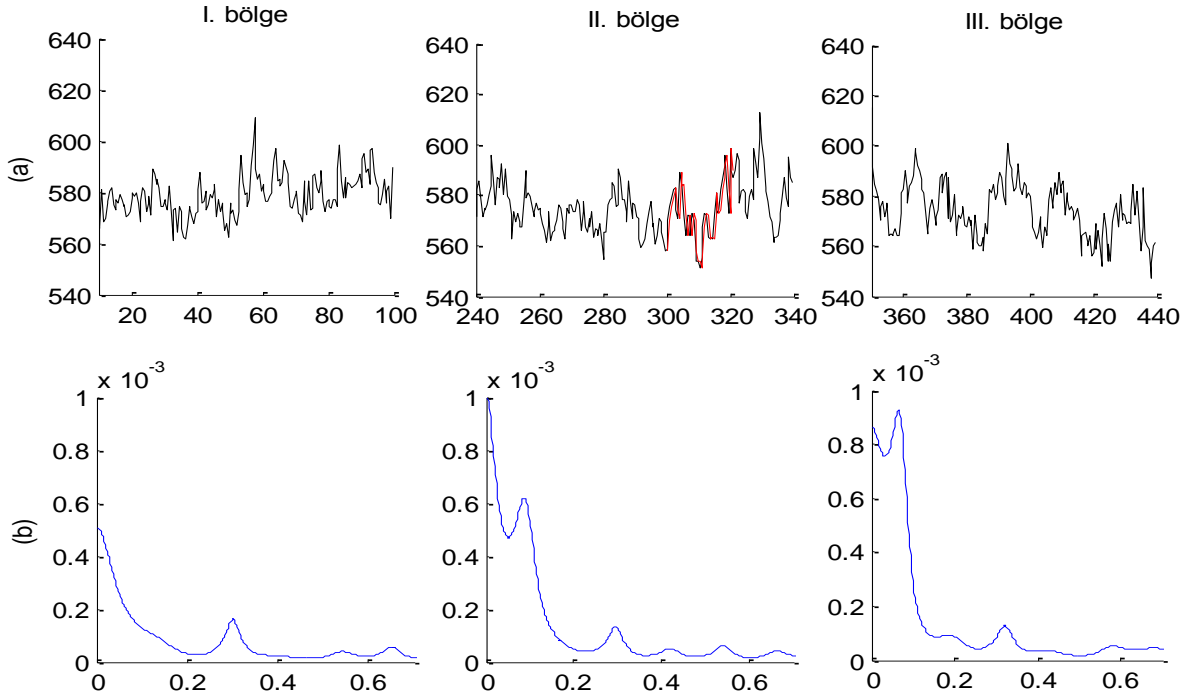
Öncelikle, 1. ve 15. fraksiyon sırasında, ışınlama anının hemen öncesi, ışınlama sırası ve hemen sonrasında ışınlamaya bağlı olarak KHD'nin durumu İyonlaştırıcı radyasyonun anlık etkilerini incelemek için karşılaştırılmıştır.

Şekil 4.1 (a) da, KRT hastalarındaki genel değişimleri karakterize eden H05 numaralı hastanın ilk fraksiyonu sırasında, ışınlamadan hemen önce (I. bölge), ışınlama sırasında (II. bölge) ve ışınlamanın hemen sonrasındaki (III. bölge) analizler için seçilen KHD sinyal parçaları, şekil 4.1 (b) de ise bu sinyallerin GSY'leri görülmektedir. Şekil 4.2 (a) da aynı hastanın 15. fraksiyonu sırasında, I., II. ve III. bölge analizleri için seçilmiş olan KHD sinyal parçaları, şekil 4.2 (b) de ise, yine bu sinyallerin GSY'leri görülmektedir. Şekiller üzerinde ışınlama bölgeleri kırmızı ile gösterilmiştir.

Şekil 4.1 (a) daki KHD'ler incelendiğinde; ışınlama sırasında R-R aralıklarında önce bir düşüş sonra bir miktar yükseliş görülmüştür. Ancak, bu durumun, tüm hastaların KHD'leri için her zaman doğru olmadığı da tespit edilmiştir. R-R aralıklarının ortalama değerinde ışınlama bölgesinde bir miktar yükselme olmuş, ışınlamadan sonra eski seviyeye doğru bir geri dönüş izlenmiştir.



Şekil 4.1 (a) KRT grubundan H05 numaralı hastanın 1. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları. **(b)** Bu bölgelere ait GSY spektrumları.



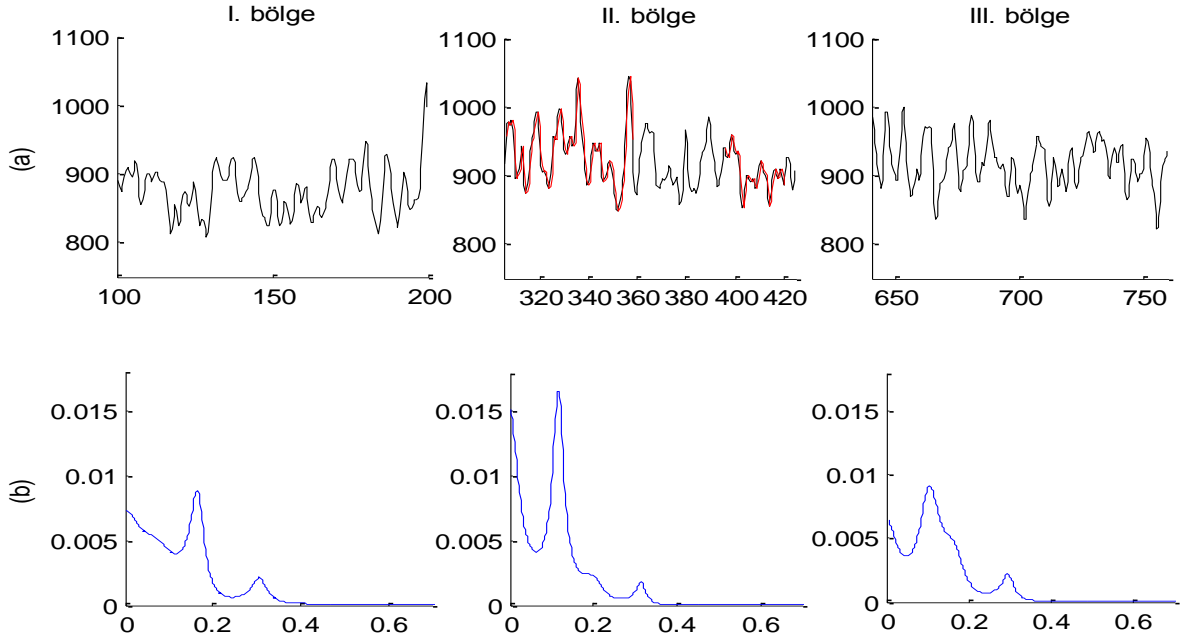
Şekil 4.2 (a) KRT grubundan H05 numaralı hastanın 15. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları. **(b)** Bu bölgelere ait GSY spektrumları

Bunların dışında, KHD'lere bakarak yorum yapılabilecek bir değişim fark edilememiştir. Şekil 4.1 (b) deki GSY grafikleri incelendiğinde; II. ve III. bölgelerde I. bölgeye göre VLF'de bir artış olduğu göze çarpmaktadır. HF'nin ise bu bölgede küçük bir artış ile daha keskin bir zirve yaptığı görülmüştür. Işınlamadan sonra HF'nin gücünde bir azalma olmuştur.

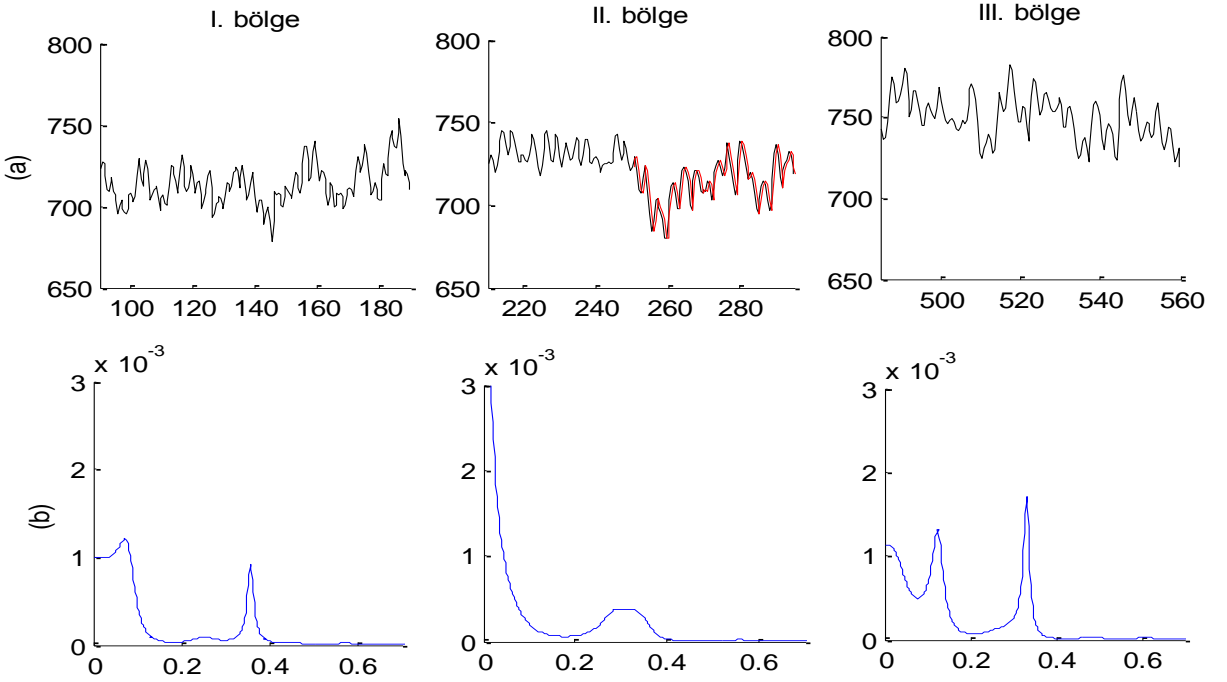
H05 numaralı hastanın 15. fraksiyonunu gösteren Şekil 4.2 (a) da 3 bölge için çizdirilen KHD grafiklerinde de, II. bölgedeki kırmızı ile işaretli ışınlanmış kısım ile ilgili olarak, I. ve III. bölgelere göre bir fark gözlenmemiştir. 3 bölgeye ait ortalama R-R aralıklarında da belirgin bir değişim görülmemiştir. Bu bölgelerin Şekil 4.2 (b) deki GSY'lerine bakıldığında, HF'de gözle görülür bir değişim olmasa da, II. ve III. bölgedeki VLF ve LF bileşenlerinin gücünde I. bölgeye göre artışlar tespit edilmiştir.

H05 numaralı hastanın Şekil 4.1 ve 4.2'deki 1. ile 15. fraksiyonları KHD grafikleri karşılaştırılsa; ortalama R-R aralıklarının 700 ms dolaylarından 580 ms'lere düştüğü, tepeden tepeye dalgalanmanın 15. fraksiyonda fark edilir biçimde azaldığı görülmüştür. Aynı karşılaştırma güç spektrumları için yapıldığında, her 3 bölgenin tüm spektral bileşenlerinin gücünde ciddi düşüşler izlenmiştir.

Şekil 4.3 (a) da SRT hasta grubunun genel değişimlerine örnek olabilecek H0 numaralı hastanın 1. fraksiyonu sırasında, I., II. ve III. bölgelerdeki KHD sinyalleri; Şekil 4.3 (b) de ise bu sinyallerin güç spektral yoğunlukları gösterilmiştir. II. bölgeye ait KHD sinyalindeki ışınlama anlarını gösteren kırmızı kısımlar ile diğer bölgeler arasında gözle seçilir bir fark bulunmamıştır. Tepeden tepeye KHD değişimleri 3 bölgede de süreklilik göstermektedir. Bu bölgeler için güç spektral bileşenleri incelendiğinde, VLF ile LF'de ışınlanma aralığının bulunduğu II. bölgede yükselişler, sonra gelen III. bölgede ise yaklaşık olarak I. bölgedeki değerlere düşüşler göze çarpmıştır. HF'de ise, ciddi bir değişim gözlenmemiştir.



Şekil 4.3 (a) SRT grubundan H0 numaralı hastanın 1. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları. **(b)** Bu bölgelere ait GSY spektrumları.



Şekil 4.4 (a) SRT grubundan H0 numaralı hastanın 15. fraksiyonu için 3 bölgeye ait KHD kayıtları. **(b)** Bu bölgelere ait GSY spektrumları.

Şekil4.4 (a) da görülen, SRT grubundan H0 numaralı hastanın 15. fraksiyonu sırasındaki, I., II. ve III. bölge analizleri için seçilmiş olan KHD sinyallerinde 3 bölge arasında, ortalama R-R aralıklarının üçüncü bölgede 750'lere yükselmiş olması dışında bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, Şekil 4.4 (b) de bu bölgelere ait GSY'ler görsel olarak farklı özellikler göstermektedir. VLF önce artmış, sonra I. bölgedeki değerine dönmüş; LF III. bölgede artmış ve HF ise sürekli artış göstermiştir.

SRT grubuna örnek H0 numaralı bu hasta için her bölgenin 1. ve 15. fraksiyonlarına bakıldığında; KHD sinyallerinde tepeden tepeye sapsmaların azaldığı ve ortalama R-R aralığının yükseldiği kolayca görülmüştür. Güç spektrumlarında ise, her bölge ayrı değerlendirildiğinde, her bileşenin gücünde önemli derecede azalma olmuştur.

KRT ve SRT gruplarına ait her iki hasta kıyaslanırsa; aynı fraksiyonlara karşılık gelen KHD sinyallerinde şekilsel olarak benzer özellikler tespit edilmiştir. Yine aynı fraksiyonlara karşılık gelen GSY'lerde de benzer özellikler görülmüş olup, her iki hastanın da 15. fraksiyonundaki güç spektrumu bileşenleri ciddi biçimde düşüş göstermiştir. Ancak, her hastanın GSY'sine ait bileşenlerinin farklı bölgelerdeki davranışlarında farklılık gözlenmiştir.

Ayrıca, ışınlama bölgelerinde diğer bölgelerden farklı olarak ektopik atımların sayısı ile ilgili herhangi bir değişim olup olmadığını belirlemek amacıyla; tüm hastaların 1. ve 15. kayıtlarına ait EKG'leri görsel olarak detaylı incelenmiş ve her bölge için ektopik atımların sayıları tespit edilmiştir. I. bölgedeki ektopik atımların sayılarının ortalaması 2.06; II. bölgede 1.86 ve III. bölgede 2.13 olarak bulunmuştur. Böylece, 3 bölgedeki ektopik atımların sayılarının ortalamalarının birbirlerine yakın olduğu görülmüştür.

SRT ve KRT grubuna ait hastaların tümü için hesaplanan KHD parametreleri ve istatistiksel analiz sonuçları sayısal karşılaştırma yapabilmek için çizelgelerle gösterilmiştir. Çizelge 4.1 de 1. fraksiyona ait parametrelerin değişimi incelenmiştir. Buna göre, I. ve II. bölgeler arasında ssRR ve VLF bileşeni anlamlı

biçimde artış göstermiştir (sırasıyla P=0.05 ve P=0.02). Fraksiyon boyunca sürekli artan LF bileşeni en anlamlı değişimi P=0.01 ile I. ve III. bölgeler arasındaki karşılaştırmada yapmıştır. Aynı bölgeler arasında LF/HF oranı da anlamlı bir değişim göstermiştir(P=0.01). Tüm hastaların 15. fraksiyonuna ait KHD parametrelerindeki değişimlerin analiz edildiği Çizelge 4.2 de ise, istatistiksel olarak anlamlı bir değişime rastlanmamıştır.

Çizelge 4.1 Tüm hastalar için 1. fraksiyona ait 3 bölgenin karşılaştırması.

N=14	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	782,29±115,65	18,50±11,01	124,70±115,99	163,40±219,73	156,94±229,37	1,38±0,79
II.BLG.	775,71±119,09	23,00±17,08	185,36±190,81	189,88±244,07	152,73±226,17	1,77±0,81
III.BLG	760,57±98,25	24,86±14,86	166,38±162,69	220,51±267,66	121,64±123,67	1,91±1,11
P: I-II	0,84	0,05	0,02	0,37	0,86	0,19
P: I-III	0,45	0,10	0,13	0,01	0,36	0,01
P: II-III	0,23	0,63	0,40	0,34	0,40	0,69

Çizelge 4.2 Tüm hastalar için 15. fraksiyona ait 3 bölgenin karşılaştırması.

N=14	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	738,93±111,01	15,43±6,09	134,59±112,05	63,12±41,76	60,71±77,99	2,03±1,25
II.BLG.	739,86±108,91	15,43±9,80	96,33±80,21	61,10±57,00	51,78±63,63	1,77±1,07
III.BLG	739,43 ±108,26	13,64±5,80	101,21±116,62	61,80±55,35	51,19±57,24	1,93±1,32
P: I-II	0,68	1,00	0,09	0,85	0,40	0,35
P: I-III	0,92	0,08	0,22	0,90	0,20	0,61
P: II-III	0,91	0,33	0,87	0,92	0,95	0,43

Radyoterapinin zaman içerisinde doza bağlı etkilerinin nasıl değiştiğini gösteren, her bölgenin 1. ve 15. fraksiyonlarının karşılaştırıldığı analiz sonuçları, Çizelge 4.3'te verilmiştir. Bu çizelgeye göre; I. bölgelerin karşılaştırmasında, ortalama R-R aralığında (ortRR) anlamlı bir düşüş gözlenmektedir. III. bölge incelemesinde ise; GSY'nin tüm bileşenlerinde ve ortalama R-R aralıklarının standart sapmasında (ssRR) anlamlı değişimler izlenmektedir.

Çizelge 4.3 Tüm hastalar için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması.

N=14		ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I. BÖLGE	I.A	782,29±115,65	18,50±11,01	124,70±115,99	163,40±219,73	156,94±229,37	1,38±0,79
	I.B	738,93±111,01	15,43±6,09	134,59±112,05	63,12±41,76	60,71±77,99	2,03±1,25
	PI: A-B	0,03	0,33	0,78	0,09	0,16	0,08
II. BÖLGE	II.A	775,71±119,09	23,00±17,08	185,36±190,81	189,88±244,07	152,73±226,17	1,77±0,81
	II.B	739,86±108,91	15,43±9,80	96,33±80,21	61,10±57,00	51,78±63,63	1,77±1,07
	PII: A-B	0,25	0,09	0,11	0,06	0,09	1,00
III. BÖLGE	III.A	760,57±98,25	24,86±14,86	166,38±162,69	220,51±267,66	121,64±123,67	1,91±1,11
	III.B	739,43±108,26	13,64±5,80	101,21±116,62	61,80±55,35	51,19±57,24	1,93±1,32
	PIII: A-B	0,47	0,01	0,04	0,04	0,04	0,95

Yukarıda görülen ışınlama sırasındaki anlık ve doza bağlı değişimler, KRT ve SRT gruplarında ayrı ayrı incelenerek görülen etkilerin kardiyotoksik etkileri olan kemoterapiden mi? yoksa radyoterapiden mi? kaynaklandığı araştırılmıştır.

KRT hasta grubunun 1. fraksiyonunu gösteren Çizelge 4.4 te; 3 bölgenin kendi aralarında ikiye karşılaştırmalarına bakıldığında, I. ve III. bölgeler arasında VLF bileşeninde, I. ve II. bölgeler arasında HF'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da,

anlamliya yakin derecede deęişim belirlenmiřtir. Bunlardan VLF'deki deęişim artıř, HF'deki ise dūřuř yōnundedir.

Çizelge 4.5'te ise, KRT hastalarının 15. fraksiyonundaki 3 bölgenin birbiri ile karşılaştırılmasında parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görölmemiştir.

Çizelge 4.4 KRT hastalarına ait 1. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması.

N=7	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	741,29±97,37	16,57±10,13	85,06±70,09	112,66±101,98	165,58±289,85	1,39±0,86
II.BLG.	749,29±90,07	19,86±17,88	122,70±123,95	119,21±117,20	149,93±270,85	1,51±0,60
III.BLG.	743,71±84,50	23,86±14,89	152,63±111,70	147,25±139,14	97,83±110,52	1,68±0,82
P: I-II	0,47	0,34	0,17	0,63	0,08	0,59
P: I-III	0,79	0,30	0,06	0,22	0,36	0,20
P: II-III	0,47	0,61	0,12	0,37	0,43	0,61

Çizelge 4.5 KRT hastalarına ait 15. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması

N=7	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	707,71±120,74	13,57±5,06	111,89±128,07	51,59±37,12	37,48±33,08	1,96±1,05
II.BLG.	706,71±122,27	12,57±4,89	87,25±91,80	59,99±57,83	30,49±23,34	2,15±1,01
III.BLG.	708,14±120,91	11,57±4,12	61,56±45,19	53,53±52,02	32,20±26,42	1,94±1,01
P: I-II	0,64	0,38	0,24	0,68	0,27	0,66
P: I-III	0,93	0,25	0,28	0,91	0,48	0,96
P: II-III	0,74	0,36	0,35	0,10	0,68	0,41

Tedavisi boyunca kardiyotoksik ilaç almamış SRT grubunu oluşturan diğer 7 hastanın 1. ve 15. fraksiyonlarına ait standart KHD parametreleri ve istatistiksel karşılaştırmaları sırasıyla Çizelge 4.6'da ve Çizelge 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 4.6 SRT hastalarına ait 1. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması

N=7	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	823,29±124,80	20,43±12,30	164,34±143,41	214,15±296,99	148,30±172,65	1,36±0,79
II.BLG.	802,14±144,87	26,14±17,01	248,02±233,15	260,55±322,00	155,54±193,52	2,03±0,96
III.BLG.	777,43±114,50	25,86±15,95	180,13±210,78	293,76±351,20	145,44±140,01	2,14±1,38
P: I-II	0,75	0,10	0,07	0,45	0,89	0,25
P: I-III	0,44	0,19	0,73	0,04	0,93	0,04
P: II-III	0,34	0,87	0,07	0,59	0,81	0,88

Çizelge 4.7 SRT hastalarına ait 15. fraksiyon için 3 bölgenin karşılaştırması

N=7	ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I.BLG.	770,14±99,25	17,29±6,82	157,29±97,98	74,64±45,73	83,94±104,05	2,11±1,51
II.BLG.	773,00±90,49	18,29±12,84	105,40±72,95	62,21±60,77	73,06±84,68	1,40±1,07
III.BLG.	770,71±92,14	15,71±6,78	140,86±154,13	70,08±61,42	70,18±74,56	1,92±1,66
P: I-II	0,49	0,76	0,22	0,25	0,62	0,04
P: I-III	0,95	0,21	0,61	0,75	0,32	0,35
P: II-III	0,74	0,49	0,54	0,60	0,88	0,08

Çizelge 4.6'da ışınlama öncesi ve sonrasını ifade eden I. ve III. bölgeler arasında LF bileşeni ve LF/HF oranında anlamlı yükselişler görülmüş, bunların dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Aynı hasta grubunun 15. fraksiyonundaki I. ve II. bölgelerinin karşılaştırmasında ise anlamlı değişim gösteren parametre LF/HF oranı (P=0.04) olup, azalmıştır (Çizelge 4.7).

KRT grubuna ait hastaların 1. ve 15. fraksiyon karşılaştırmaları çizelge 4.8 de, SRT grubuna ait hastaların 1. ve 15. fraksiyon karşılaştırmaları ise çizelge 4.9 da verilmiştir. Çizelge 4.8'e göre; 1. ve 15. fraksiyonlar arasında anlamlı hiçbir bölge için anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Çizelge 4.8 KRT hastaları için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması

N=7		ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I. BÖLGE	I.A	741,29±97,37	16,57±10,13	85,06±70,09	112,66±101,98	165,58±289,85	1,39±0,86
	I.B	707,71±120,74	13,57±5,06	111,89±128,07	51,59±37,12	37,48±33,08	1,96±1,05
	P I:AB	0,21	0,54	0,63	0,20	0,30	0,21
II. BÖLGE	II.A	749,29±90,07	19,86±17,88	122,70±123,95	119,21±117,20	149,93±270,85	1,51±0,60
	II.B	706,71±122,27	12,57±4,89	87,25±91,80	59,99±57,83	30,49±23,34	2,15±1,01
	P II:AB	0,22	0,33	0,53	0,18	0,29	0,18
III. BÖLGE	III.A	743,71±84,50	23,86±14,89	152,63±111,70	147,25±139,14	97,83±110,52	1,68±0,82
	III.B	708,14±120,91	11,57±4,12	61,56±45,19	53,53±52,02	32,20±26,42	1,94±1,01
	P III:AB	0,28	0,08	0,08	0,12	0,17	0,48

Çizelge 4.9 SRT hastaları için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırması

N=7		ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I. BÖLGE	I.A	823,29±124,80	20,43±12,30	164,34±143,41	214,15±296,99	148,30±172,65	1,36±0,79
	I.B	770,14±99,25	17,29±6,82	157,29±97,98	74,64±45,73	83,94±104,05	2,11±1,51
	P I: A-B	0,10	0,49	0,89	0,23	0,39	0,25
II. BÖLGE	II.A	802,14±144,87	26,14±17,01	248,02±233,15	260,55±322,00	155,54±193,52	2,03±0,96
	II.B	773,00±90,49	18,29±12,84	105,40±72,95	62,21±60,77	73,06±84,68	1,40±1,07
	P II: A-B	0,61	0,18	0,17	0,14	0,15	0,30
III. BÖLGE	III.A	777,43±114,50	25,86±15,95	180,13±210,78	293,76±351,20	145,44±140,01	2,14±1,38
	III.B	770,71±92,14	15,71±6,78	140,86±154,13	70,08±61,42	70,18±74,56	1,92±1,66
	P III: A-B	0,90	0,04	0,36	0,14	0,17	0,72

Çizelge 4.9 da ise, SRT grubu hastaları için 1. fraksiyon (A) ve 15. fraksiyon (B) karşılaştırmasında III. bölgede ssRR'de anlamlı bir düşüş görülmüştür (P=0.04).

Yukarıdaki karşılaştırmalara ek olarak, KRT ve SRT gruplarının aynı fraksiyonlara ait bölgeleri de birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Çizelge 4.10'da KRT ve SRT gruplarının 1. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması; çizelge 4.11'de ise KRT ve SRT gruplarının 15. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması görülmektedir. Ancak, her iki çizelgede de anlamlı hiç bir fark izlenmemiştir.

Çizelge 4.10 KRT ve SRT gruplarının 1. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması.

N=14		ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I. BÖLGE	I.KRT	741,29±97,37	16,57±10,13	85,06±70,09	112,66±101,98	165,58±289,85	1,39±0,86
	I.SRT	823,29±124,80	20,43±12,30	164,34±143,41	214,15±296,99	148,30±172,65	1,36±0,79
	P I: KRT-SRT	0,20	0,53	0,21	0,41	0,89	0,94
II. BÖLGE	II.KRT	749,29±90,07	19,86±17,88	122,70±123,95	119,21±117,20	149,93±270,85	1,51±0,60
	II.SRT	802,14±144,87	26,14±17,01	248,02±233,15	260,55±322,00	155,54±193,52	2,03±0,96
	P II: KRT-SRT	0,43	0,51	0,23	0,30	0,97	0,24
III. BÖLGE	III.KRT	743,71±84,50	23,86±14,89	152,63±111,70	147,25±139,14	97,83±110,52	1,68±0,82
	III.SRT	777,43±114,50	25,86±15,95	180,13±210,78	293,76±351,20	145,44±140,01	2,14±1,38
	P III: KRT-SRT	0,54	0,81	0,77	0,33	0,49	0,47

Çizelge 4.11 KRT ve SRT gruplarının 15. fraksiyon için 3 bölge karşılaştırması.

N=14		ortRR (ms)	ssRR (ms)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF
I. BÖLGE	I.KRT	707,71±120,74	13,57±5,06	111,89±128,07	51,59±37,12	37,48±33,08	1,96±1,05
	I.SRT	770,14±99,25	17,29±6,82	157,29±97,98	74,64±45,73	83,94±104,05	2,11±1,51
	P I: KRT-SRT	0,31	0,27	0,47	0,32	0,28	0,83
II. BÖLGE	II.KRT	706,71±122,27	12,57±4,89	87,25±91,80	59,99±57,83	30,49±23,34	2,15±1,01
	II.SRT	773,00±90,49	18,29±12,84	105,40±72,95	62,21±60,77	73,06±84,68	1,40±1,07
	P II: KRT-SRT	0,27	0,29	0,69	0,95	0,22	0,20
III. BÖLGE	III.KRT	708,14±120,91	11,57±4,12	61,56±45,19	53,53±52,02	32,20±26,42	1,94±1,01
	III.SRT	770,71±92,14	15,71±6,78	140,86±154,13	70,08±61,42	70,18±74,56	1,92±1,66
	P III: KRT-SRT	0,30	0,19	0,22	0,60	0,23	0,98

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde ilk defa olarak ışınlamanın KHD üzerindeki anlık etkilerini incelemek üzere yapmış olduğumuz çalışmalar sonucunda; 1. veya 15. fraksiyonlar için ektopik atımların sayılarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu durum ışınlamaya ve ışınlama dozuna bağlı olarak ektopik atım gelişiminin olmadığını göstermiştir.

14 hastanın ilk fraksiyonları sırasındaki 3 bölgenin karşılaştırılması sonucunda; I-II bölgeler arasında ssRR ve VLF'de, I-III bölgeler arasında LF ve LF/HF oranında anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Işınlama (II) ve ışınlamanın hemen öncesi (I) arasında termal ve hormonal kontrol tarafından belirlendiği düşünülen VLF'de görülen farklılık, ışınlamanın yol açtığı dokudaki ısı artışından kaynaklanabilir. Işınlama (II) ve ışınlamanın hemen öncesi (I) karşılaştırılmasında LF ve HF'de herhangi bir farklılığın görülmemesi, otonom sinir sisteminin ışınlanmaya anında tepki vermediği şeklinde yorumlanabilir. Işınlama öncesi (I) ve sonrasına (III) ait verilerdeki değişimler, ışınlamadan sonra OSS'nin sempatik aktivitesinde, parasempatik aktiviteye göre artış olduğunu göstermiştir. Bu durum ilk tedavi sırasında hastaların heyecanlanmış olmasından kaynaklanabilir. 14 hastanın 15. fraksiyonları sırasındaki 3 bölgenin karşılaştırılması sonucunda herhangi bir KHD parametresinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunun sebebinin, 15. fraksiyonda hastaların ortalama 30 Gy'lik birikmiş radyasyon dozuna maruz kalmış olmaları, KHD'de doza bağlı değişimler oluşması ve bu durumun anlık değişimlerde farklılık gözlenmesini engellemesi olabilir.

Doza bağlı etkilerin incelenmesi için ilk ve 15. fraksiyonlara ait 3 bölgenin karşılaştırılması sonucunda, hemen hemen tüm parametrelerde düşüşler gözlenmiştir. I. bölgede ortRR aralığındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iken, LF ve LF/HF oranındaki değişimler anlamlıya yakın düzeydedir. LF/HF teki artış ve ortRR aralıklarındaki azalma sempatik aktivitenin parasempatik aktiviteye göre daha baskın duruma geldiğini göstermektedir.

Çalışmanın amaçlarından birinin radyoterapinin KHD üzerindeki etkilerini görmek olması sebebi ile analizler için kullanılan kayıtlar tedavi sırasında alınmıştır. Bu durumun hastaların heyecanlanmasına yol açmış olması kuvvetle muhtemeldir.

Bu durumda 1. fraksiyonda parametrelerdeki değişimlerin, heyecanlanmadan kaynaklandığı söylenebilir. Ancak, 15. fraksiyonda aynı parametrelerde değişim gözlenmemesi hastaların zamanla heyecanının azaldığını göstermektedir. Heyecanlanma dolayısı ile KHD parametrelerinde görülen değişimlerin çalışmamızın sonucunu ne kadar etkileyebileceğine dair bir karşılaştırma yapabilmek için, ilk tedavi sırasındaki KHD GSY bileşeni parametrelerindeki değişim ile doza bağlı olarak (1. ve 15. fraksiyon arasındaki) KHD GSY bileşeni parametrelerindeki değişimler karşılaştırılmıştır. İlk tedavi sırasında heyecanlanmadan da kaynaklanmış olabilecek etkilerden dolayı ortaya çıkan değişimler %29-35 aralığında iken, doza bağlı etkilerin incelendiği 1. ve 15. fraksiyonlarda %164-207 aralığında değişmektedir. Bu oranlar, hastalarda heyecanlanma dolayısı ile olabilecek KHD değişimlerinin sonuçlara getirdiğimiz yorumları etkileyebilecek büyüklükte olmadığını göstermektedir.

Literatürde, radyoterapinin KHD üzerine etkileri konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da hastaların sadece üçü sadece radyoterapi almıştır. Deneklerimizin 7 tanesi kardiyotoksik etkileri olduğu bilinen radyoterapi ilaçları almış, kalan 4 tanesi ise kardiyotoksik etkisi olmayan kemoterapi ile birlikte radyoterapi almışlardır. Bu durumda sonuçlarımız literatürdeki kemoradyoterapi almış hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ile karşılaştırılabilir.

Kemoradyoterapinin de kardiyak etkileri konusunda KHD parametrelerinin incelendiği çalışma sayısı çok azdır. Hirvonen ve ark., 1989, Meinardi ve ark., 2001, Watanuki ve ark., 2007, kemoradyoterapi sonrasında kalp atım hızında artış, Ekholm ve ark., 1999, ise düşüş görmüşlerdir. Bu çalışmada da, alınan radyasyon dozuna bağlı olarak ortRR aralıklarında düşüş, yani kalp atım hızında bir artış görülmüştür. KHD güç spektrumunda solunum dolayısı ile ortaya çıkan otonom sinir sisteminin parasempatik bileşeninde istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da görülen azalma, Hirvonen ve ark., 1989, Watanuki ve ark., 2007 tarafından da görülmüştür. LF/HF oranında bizim gördüğümüz artışa karşın Ekholm ve ark., 1999, ve Watanuki ve ark., 2007, azalma görmüşlerdir. Burada sözü edilen hiç bir çalışmada kalp direkt radyasyon alanına girmemiştir. Sonuçlarda görülen farklılıklar bu sebeple olabilir.

1. ve 15. fraksiyonlara ait II. ve III. bölgelerin karşılaştırılması sırasında; II. bölge için, ssRR, LF ve HF'de anlamlıya yakın düşüşler gözlenmiştir. I. bölgeler için LF/HF oranında görülen anlamlıya yakın farklılık II. bölgede yok olmuştur. III bölge için ise; ssRR, VLF, LF ve HF'de anlamlı düzeyde azalmalar görülmüştür. Bu bölge için de LF/HF oranında anlamlı bir fark yoktur. II. ve III. bölgelere ait bu sonuçlar radyasyonun doza bağlı etkisi ile birlikte anlık etkisini de içerdiğinden I. bölgeye göre farklılık göstermektedir. Bu durumda daha yüksek dozlarda radyoterapi almış kimselerde, ışınlamanın KHD üzerindeki anlık etkisinin daha büyük olacağı sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada son olarak, deneye katılan 14 hastadan 7'si kardiyotoksik etkileri olduğu bilinen kemoterapi (KRT), 3'ü sadece radyoterapi, diğer dördü ise kardiyotoksik etkisi olmayan kemoterapiye maruz kaldıkları ve bu iki küçük grup KHD'lerinde benzer değişimler görüldüğü için aynı gruba alınıp, sadece radyoterapinin etkisinde olan bir hasta grubu (SRT) gibi değerlendirilip iki grup birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Öncelikle KRT ve SRT gruplarının ilk radyoterapiye maruz kalmaları sırasında; KRT grubunda ilgilenilen herhangi bir KHD parametresinde karşılaştırılan 3 bölge için anlamlı bir değişim görülmezken, SRT grubunda I. ve III. bölgeler arasındaki karşılaştırma sonucunda LF ve LF/HF oranında anlamlı artışlar görülmüştür. SRT grubunda görülen değişimler sadece radyoterapinin KHD üzerinde ve dolayısı ile OSS'de heyecanlanmadan da kaynaklanmış olabilecek anlık etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. KRT hastalarında aynı durumun görülmemesi; bu gruptaki hastaların radyoterapiye maruz kalmadan önce başladıkları kardiyotoksik kemoterapinin otonom sinir sistemlerini etkilemiş olmasından kaynaklanabilir.

KRT ve SRT gruplarının 1. ve 15. fraksiyonları (çizelge 4.8 – ve çizelge 4.9) ve tüm hastaların 1. ve 15. fraksiyonları arasındaki değişimlere (çizelge 4.3) bakıldığında büyük bir paralellik görülmektedir. Üç grup veri içinde, LF/HF oranı dışındaki tüm parametrelerde büyük düşüşler mevcuttur. Bu durum sadece radyoterapi alınmasının da KHD ve dolayısı ile OSS üzerinde değişimler oluşturabileceğini göstermektedir.

Tüm sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde; literatürdeki bazı çalışmalarda (Ekholm ve ark., 1999, Meinardi ve ark., 2001) hastaların aldığı kemoterapiden kaynaklı olduğu yorumlanan KHD değişimlerinin aslında, Watanuki ve ark., 2007, nin yorumladığı şekilde kemoterapi ve radyoterapinin birlikte etkisi olabileceğini söylemek mümkündür.

Bu çalışma kalbin direkt radyasyona maruz kalması durumunda KHD ve OSS'deki anlık ve doza bağlı değişimler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, mediastinal radyoterapi sırasında kalbin ve kardiyovasküler yapıların çok daha iyi korunması için yeni tedavi teknikleri geliştirilerek bu konuda maksimum hassasiyet gösterilmelidir.

Bu çalışmayı sınırlandıran en büyük etken; Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nin hasta sirkülasyonu bakımından yoğun bir merkez olmasına rağmen, çalışma kriterlerine uygun hastaların çok zor bulunabilmesi olmuştur. Tıp Fakültesi'nin Etik Kurulu'ndan alınan onay ile çalışmanın hemen başladığı düşünülürse, 20 ay gibi bir sürede sadece 19 hasta bulunması ve bunların sadece 14 tanesinin kayıtlarının değerlendirilebilmesi, veri toplamadaki sıkıntıyı net bir şekilde göstermektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda daha fazla sayıda hastadan, bu çalışmadaki gibi tedavi öncesi, sırasında ve eşit miktar birikmiş doz aldıkları tedavileri sırasındaki veriler yanında, tedavi bittikten bir sene sonra olmak üzere veriler de elde edilip, bunların karşılaştırılması ile kemoterapi ve/veya radyoterapinin KHD ve OSS de kalıcı değişimler oluşturup oluşturmadığı incelenebilir. Böylece, uzun dönemde

kanser hastalarında görülen kalple ilgili rahatsızlıklar sonucu oluşan ölüm olaylarının kaynağının belirlenmesi mümkün olabilir.

6. KAYNAKLAR LİSTESİ

- [1] Seyrek, E. Radyoizotopların Üretimi ve Radyoterapide Kullanılması, Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, sayfa 29-30, 2007.
- [2] Kıraç, S., Radyasyon Ve Kalp, Anadolu Kardiyoloji Dergisi, s.276-282, sayı:1, 2001.
- [3] Hirvonen H.E., Salmi T.T., Heinonen E., et al: Vincristine Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia Induces Transient Autonomic Cardioneuropathy. Cancer 64:801-805, 1989.
- [4] Gambardella A., Pesce L., Barbieri M., Lombardi G., Gambardella L., Varnocchio M., Metabolic changes in elderly malnourished cancer patients after propranolol administration combined with intralipid infusion. Annals Of Oncology, vol. 9, s. 31, 1998.
- [5] Watanuki K., Evaluation of autonomic dysfunction associated with chemoradiotherapy for oral cancer: analysis of heart rate variability. AAOMS, 2007.
- [6] Aydıngöz İ.E., İyonlaştırıcı radyasyonun deri ve yara iyileşmesi üzerine etkileri. *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi*, Ayrıntı Matbaacılık Ltd, s. 47-56, Ankara 1996.
- [7] Radyasyon, http://www.taek.gov.tr/ogrenci/bolum4_03.html , 2010.
- [8] Pehlivan, F., : Biyofizik, Hacettepe-Taş, 3. Baskı, s.343-362, 2004.
- [9] Elektromanyetik Spektrum, <http://www.tekplatform.com/astro-fizik/576968-ems-elektromanyetik-spektrum-elektromanyetik-tayf.html> , 2010.
- [10] Kaya, A., İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri, Dicle Tıp Dergisi (Journal Of Medical School), c:29, s:3, 2002.

- [11] Linac, <http://www.63hours.ca/wp/?p=38> , 2010.
- [12] Linac, <http://www.chesapeakepotomaccancer.com/> , 2010.
- [13] Karagüler, Z., Radyoterapi Fiziği Ders Notları, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 2003.
- [14] Correa, C., et al : Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer, 2007.
- [15] Alpman, A., Kalbin Anatomisi, <http://www.ahmetalpman.com/defkonuoku.asp?id=143&konuindex=1>, 2010.
- [16] Türk Kardiyoloji Derneği, <http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=365>, 2010.
- [17] Otonom Sinir Sistemi, <http://www.acilveilkuyardim.com/acilbakim/sinirsistemi-.htm>, 2010.
- [18] Otonom Sinir Sisteminin Fonksiyonları, <http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/-EHSM/1211/unite03.pdf>, 2010.
- [19] Yıldız, M., Solunum ile Kalp Hızı Değişkenliği İlişkisinin Deneysel ve Model Bazlı İncelenmesi ve PC-Tabanlı Gerçek-Zamanlı Sistem Tasarımı, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, s.8-14, 2006.
- [20] Task Force., Heart rate variability: Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of ESC/NASPE (European Society of Cardiology/North American Society of Pacing and Electrophysiology). Circulation, 93: 1043-1065, 1996.
- [21] Koşalay İ., Enerji iletim hatlarının meydana getirdiği elektromanyetik alanlar ve değerlendirmeler. UTES, İstanbul, 2008.

- [22] Braune, S., Wrocklage, C., Raczek, J., Gailus, T., Lücking, C.H., Resting blood pressure increase during exposure to radiofrequency electromagnetic field. *Lancet*, 351, 1857–1858, 1998.
- [23] Tahvanainen, K., Nino, J., Halonen, P., Kuusela, T., Laitinen, T., Lansimies, E., Hartikainen, J., Hietanen, M., Lindholm, H., Cellular phone use does not acutely affect blood pressure or heart rate in humans. *Bioelectromagnetics*, 25, 73-83, 2004.
- [24] Atlasz, T., Kellenyi, L., Kovacs, P., Babai, N., Thuroczy, G., Hejje, L., Hernadi, I., The application of surface plethysmography for heart rate variability analysis after GSM radiofrequency exposure. *J Biochemical and Biophysical Methods*, 69, 233-236, 2006.
- [25] Parazzini, M., Ravazzni, P., Tognola, G., Thuroczy, G., Molnar, F.B., Sacchettini, A., Ardesi, G., Tommaso, M., Electromagnetic fields produced by GSM cellular phones and heart rate variability. *Bioelectromagnetics*, 28, 122-129, 2007.
- [26] Ekholm E.M.K., Salminen E.K., Huikuri H.V., et al: Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy, *American Cancer Society*, vol. 88, s. 2149-2153, 2000.
- [27] Meinardi M.T., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., Dolsma W.V., Boomsma F., Van den Berg M.P., Volkers C., Haaksma J., De Vries E.G.E., Sleijfer D.Th., Van der Graaf W.T.A., Prospective Evaluation Of Early Cardiac Damage Induced By Epirubicin-Containing Adjuvant Chemotherapy And Locoregional Radiotherapy In Breast Cancer Patients, *J Clin Oncol* 19:2746-2753, 2001.
- [28] Timmers H.J.L.M., Karemaker J.M., Lenders J.W.M., Wieling W., Baroreflex failure following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Autonomic Research*, 9:317-324, 1999.

- [29] Sharabi Y., Dendi R., Holmes C., Goldstein D.S., Baroreflex Failure as a Late Sequela of Neck Irradiation. *American Heart Association*, 42:110-116, 2003.
- [30] Correa, C.R., Das I.J., Litt H.I., Ferrari V., et al: Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *ASTRO*, vol. 72, s. 508-516, 2008.
- [31] Danev Sv., Svetoslavov S., Datzov E., A chronic decrease of heart rate variability can precede some cases of cancer. III. *World Congress On Cancer, Darwin-Avusturalya*, 1997.
- [32] Sandercock G.R.H., Bromley P.D., Brodie D.A., The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International Journal of Cardiology*, 103:238-247, 2005.
- [33] Bansal D., Khan M., Salhan A. K., A Review of measurement and analysis of Heart Rate Variability. *International Conference On Computer And Automation Engineering*, 2009.
- [34] Fukusaki C., Kawakubo K., Yamamoto Y., Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clinical Autonomic Research*,10:123-130, 2000.
- [35] Lu, C. L., Zou, X., Orr, W. C., Chen, J. D. Z. Postprandial changes of symphovagal balance measured by heart rate variability. *Dig. Dis. Sci.*, 44:857-861, 1999.
- [36] Friesen C. A., Lin Z., Schurman J. V., Andre L., McCallum R. W., Autonomic nervous system response to a solid meal and water loading in healthy children: its relation to gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil*,19:376-382, 2007.

- [37] Yildiz M., Ider Y. Z., "Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum". *Physiological Measurement* 27:973-988, 2006.
- [38] Nesterov S. V., Nesterov V. P., Burdygin A. I., The effect of respiratory frequency on heart rate variability. *Doklady Biological Sciences*, 400:25-27, 2005.
- [39] Mainardi L. T., Anastasi G., Comi R., Cerutti S., Quantification of respiratory influence in heart rate variability through wavelet packets decomposition algorithm.
- [40] Kobayashi H., Normalization of respiratory sinus arrhythmia by factoring in tidal volume. *Applied Human Science*, 17(5):207-213, 1998.
- [41] Kotani K., Tachibana M., Takamasu K., Investigation of the influence of swallowing, coughing and vocalization on hart rate variability with respiratory-phase domain analysis. *Methods Inf Med*,46:179-185, 2007.
- [42] ECOG Performans Durumu http://tr.wikipedia.org/wiki/Performans_durumu , 2010.
- [43] Freisen. G. M., Jannett T. C, Jadallah M. A, Yates S. L, Quint S. R. and Nagle H. T., A Comparison of The Noise Sensitivity of Nine QRS Dedection Algorithms. *IEEE Trans. Bio. Med. Eng*, 37:85-98, 1990.
- [44] Boardman A., Schlindwein F. S, Rocha. A. P. and Leite A., A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability, *Physiol. Meas.*, 23:323-336, 2002.
- [45] Yıldız M., İder Y.Z., Özbay Y., Ektopik atımlar ve kayıp veri içeren hrv sinyallerinin gerçek zamanlı spektral analizi. II. URSI Türkiye Bilimsel Kongresi, Ankara, 2004.

EK 1 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

---- / ---- / -----

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

“Radyoterapinin otonom sinir sistemine, dolayısıyla kalp hızı değişimine etkileriyle ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Mediasten Bölgesine Uygulanan Radyoterapinin Otonom Sinir Sistemine Etkilerinin İncelenmesi”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, göğüs kafesine uygulanan radyoterapi tedavisinin kalp hızı değişimine etkilerinin incelenmesidir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı ve Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Gökhan Özyiğit veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için Radyoterapi öncesi ve sonrasında EKG kaydı almamız gerekmektedir.

EKG Kaydı alınması sırasında oluşabilecek riskler: Tıbbi hiçbir riski bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının Beyanı)

Sayın Doç. Dr. Gökhan Özyiğit tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı ve Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün ortak katılımıyla tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gökhan Özyiğit'i 0.312.305 29 16 (iş) veya 0.505.737 27 12 (cep) no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK 2.A EKG'DEN KALP HIZI DEĞİŞİMİ (KHD) BULAN PROGRAM

```
% ECG den KHD bulan program

clear all

% sinyal oku

[P Fn] = uigetfile('d:\MATLAB7\work\CEP\*.*.');

kayit=load([P]);

%time=kayit(:,1)*60;

%ecg=kayit(:,2)*0.001;

ecg=kayit;

time=0.001:0.001:length(ecg)/1000;

% clear kayit;

[b,a]=butter(4,16/500);

ecglpf=filter(b,a,ecg);

i=0;
```

```

syc=0;

% RR aralıklarını bulan program

n=3:(length(ecglpf)-1200);%last 2000 samples are not
processed

ecgf(n)=(-2*ecglpf(n-2)-ecglpf(n-1)+
ecglpf(n+1)+2*ecglpf(n+2));

%clear ecglpf;

st=0.7*max(ecgf(3:1200));%st is signal threshold

i=3;

while i<=length(ecgf)

    if ecgf(i)>=st

        syc=syc+1;

        tin=i;

        r(syc)=time(tin);

        i=i+600;

```



```

        if tin<length(ecgf)-1401
st=0.7*max(ecgf(tin+600:tin+1200));end

        end

        i=i+1;

end

rr(1)=nan;

for i=2:syc

        rr(i)=(r(i)-r(i-1))*1000;%in msec

end

startindex=(round(r(1)*1000)-round(time(1)*1000))+1;

time1=time(startindex:length(ecglpf));

ecg=ecglpf(startindex:length(ecglpf));

figure(1);plot(r,rr);

```

```
ylabel ('R-R aralığı (ms)')
```

```
xlabel ('Zaman (ms)')
```

```
figure(2);hold on,plot(r*1000,rr/250,'r. ');%hold  
on,plot(r,rr/170,'r');
```

```
hold on,plot(ecglpf*10,'g')
```

```
ylabel ('Genlik (mV)')
```

```
xlabel ('Zaman (ms)')
```

```
hrv=rr(2:length(rr));
```

```
save d01_FR1 hrv -v6
```

EK 2.B KHD'DEN GÜÇ SPEKTRAL YOĞUNLUĞU BULAN PROGRAM

```
%khd den güç bulan program
```

```
clear all
```

```
%close all
```

```
baszam=90; % BAŞLANGIÇ ZAMANI
```

```
bitzam=baszam+100; % BİTİŞ ZAMANI
```

```
fs=2;% hrv örnekleme frekansı
```

```
order=18; % AR order
```

```
nfft=1024;% FFT aralığı
```

```
win=(bitzam-baszam)*fs; % window size is equal to half of the signal length
```

```
winl=(window(@hamming,win));% %@hamming %
```

```
over=0;
```

```
%sinyalleri oku
```

```
[Fn,P] = uigetfile('C:\MATLAB6p5\work\*.mat', ' HRV oku ');
```

```
load ([P Fn]);
```

```
figure(1),plot(cumsum(hrv)/1000,hrv),hold on, plot(cumsum(hrv)/1000,hrv)
```

```
hrv=hrv/1000;
```

```
%interpole et
```

```

ts=(cumsum(hrv));

xi=(hrv(1)):1/fs:max(ts); % dikkat ilk R nin zamanı eklenmeli

ihrv=interp1(ts,hrv,xi,'spline');

%hold on,plot(xi,ihrv*1000,'r')

% başlangıç ve bitiş örneklerinin numaralarını bul

cont=0;

for i=1:length(xi)

    if (xi(i)>=baszam) & cont==0;

        bz1=i;

        cont=1;

    end

    if xi(i)>=bitzam

        bz2=i;

        break

    end

end

sihrv=ihrv(bz1:(bz1+(bitzam-baszam)*fs)-1);

hold on,plot(xi(bz1:(bz1+(bitzam-baszam)*fs)-1),sihrv*1000,'r')

```

```

% ektopik atım temizleme

rrort=mean(hrv);

ebv=0;

artan=0;

sayac=1;

adet=0;

q=cumsum(hrv);

l1=min(find(q>baszam));

l2=min(find(q>bitzam));

s(1:length(sihrv))=1;

for kkk=l1:l2

    adet=floor((artan+hrv(kkk))/0.5)

    artan=mod(artan+hrv(kkk),0.5);

    sayac=sayac+adet;

if hrv(kkk)>1.15*rrort || hrv(kkk)<0.85*rrort || hrv(kkk)<0.5 || hrv(kkk)>1.2

    ebv=1;

    s(sayac-2:sayac+adet+2)=0;

end

```

```

end

s=s(1:length(sihrv));

m1=s.*sihrv;

sn=sihrv-max(cumsum(m1))./max(cumsum(s));

sihrv1=s.*sn;

figure(1),hold on,plot(xi(bz1:bz2-1),m1*1000,'k')

hold on,plot(xi(250*2:295*2),sihrv(250*2-420:295*2-420)*1000,'r')

m=length(sihrv1); % sinyal uzunluğu

n=18;%order

fs=2;

ts=1/fs;

r(1:n+1)=0;

gr(1:n+1)=0;

mv=mean(sihrv1);

for k5=1:n+1 %autocovariance

for t=k5:m

r(k5)=r(k5)+(sihrv1(t)-mv)*(sihrv1(t-k5+1)-mv);

gr(k5)=gr(k5)+(s(t))*(s(t-k5+1));

```

```

end

end

r1=r./max(gr); % 540

% r1=r./m;

R=[r1(1:n)];

R=toeplitz(R);

rn=(r1(2:n+1))';

iR=inv(R);

x=-iR*rn;

a=[1;x];% ar parametreleri

a11111=aryule(sihrv-mean(sihrv),n);

e=r1(1)-rn'*iR*rn; % varyans

[h,w] = freqz(1,a,nfft/2,fs);

Pxx = abs(2*ts*e*(abs(h).^2)); % This is the power spectrum [Power] (input
variance*power of AR model)

figure,plot(w,Pxx),axis([0 .8 0 1.5*max(Pxx)])%hold on,plot(FF,Pw,'b.'),

% ortalamaları at

sinyal=(sihrv-mean(sihrv))';

```

```

%AR parametrelerine göre güç bul

[P1ar,FF] = PYULEAR(sinyal,order,nfft,fs);

% %whelc periodogramı ile güç bulma

% [Par,FF] = pwelch(sinyal,winl,over,nfft,fs);

%figure(3),hold on,plot(FF,Par,'b.'),axis([0 .8 0 1.5*max(Par)])%hold
on,plot(FF,Pw,'b.'),

Par=Pxx;

% % lf, HF, VLF tespiti

I1=min(find(FF>0.04));

I2=min(find(FF>0.15));

%

I3=min(find(FF>0.15));

I4=min(find(FF>0.6));

%

%

i1=I1:I2; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz

hrvlf=max(cumsum(((Par(i1)+Par(i1+1))/2)*(fs/nfft))*1000000);

i2=I3:I4; % HF = normalde 0.15--0.50 arası,

```



```

hrvhf=max(cumsum(((Par(i2)+Par(i2+1))/2)*(fs/nfft))*1000000;

i3=1:l1;

vlf=max(cumsum(((Par(i3)+Par(i3+1))/2)*(fs/nfft))*1000000;

[mhf,ind1]=max(Par(i2));

mrr=round(mean(sihrv)*1000);

stdrr=round(std(sihrv)*1000);

lfhf=hrvlf/hrvhf;

sonuc=[mrr stdrr vlf hrvlf hrvhf lfhf]

figure(20), subplot(2,3,1),hold on,plot(xi(bz1:(bz1+(bitzam-baszam)*fs)-
1),sihrv*1000,'k')

hold on,plot(xi(250*2:295*2),sihrv(250*2-420:295*2-420)*1000,'r')

ylabel('(a)'),

title('I. bölge')

axis([baszam bitzam 650 800])

axis([baszam bitzam min(sihrv*1000)*0.9 max(sihrv*1000)*1.1 ])

subplot(2,3,4),hold on,plot(w,Pxx),axis([0 0.7 0 0.003]),

ylabel('(b)')

```