

**YUTKUNMANIN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
ANALİZLERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF THE SWALLOWING ON THE HEART
RATE VARIABILITY ANALYSIS**

SERİAN YAZGI

Başkent Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav 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. Hüseyin AKÇAY

Üye (Danışman) :
Yrd. Doç. Dr. Metin YILDIZ

Üye :
Prof. Dr. Osman EROĞUL

ONAY

Bu tez 09/06/2010 tarihinde, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

/06/2010

Prof.Dr. Emin AKATA
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

TEŐEKKÜR

Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin YILDIZ' a (tez danışmanı), çalışmanın sonuca ulaştırılmasında ve karşılaşılan güçlüklerin aşılmasında her zaman yardımcı ve yol gösterici olduğu için,

Koray SAĞAM ve Sema IŞIK'a veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemedikleri için,

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)' na yüksek lisans süresi boyunca sağladığı katkılar için teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZ

YUTKUNMANIN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZLERİNE ETKİSİ

Serian YAZGI

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Otonom sinir sistemi (OSS) aktivitesinin girişimsiz bir göstergesi kabul edilen kalp hızı değişkenliği (KHD) analizleri son yıllarda klinikte ve bilimsel araştırmalarda geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu çalışma kapsamında ilk önce literatürde ilk defa olmak üzere yutkunmanın standart KHD parametreleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bu amaçla gerçekleştirilen deneyden elde edilmiş KHD sinyallerindeki yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelere ait KHD parametreleri istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Yutkunmasız bölgeye göre yutkunmalı bölgede bazı KHD parametresinde anlamlı değişimler gözlenmiştir. Buna göre ya KHD analizlerinin yutkunmaların tespitine imkân veren bir yöntem ile birlikte yapıp yutkunmalı kısımların analizlere dahil edilmemesi, yada yutkunmaların KHD üzerindeki etkilerinin yok edilmesi için bir yöntem geliştirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Yutkunmaların KHD analizlerine etkisinin yok edilmesi için daha önce kayıp verilerin güç spektrumu üzerine etkilerinin giderilmesinde kullanılmış olan bir yöntem bu probleme uygulanmıştır. Yöntemde, yutkunmadan etkilenen KHD bölgeleri kayıp veri kabul edilerek güç spektral yoğunluğu (GSY) hesaplanmıştır. Yöntemin etkinliği simülasyonlar ve gerçek KHD sinyalleri ile test edilmiş ve KHD analizlerinde yutkunma etkisini gidermede kullanılabilirliği gösterilmiştir. Son olarak, KHD'de görülen yutkunma kaynaklı değişimlerin sebebinin araştırılması için yapılan deneysel ve matematiksel model tabanlı çalışmalar sonucunda, bu değişimlerin yalnızca yutkunma sırasındaki solunum değişimlerinden kaynaklanmadığı ortaya konulmuştur. KHD'de görülen değişimlerin yutkunma sırasında boğaz bölgesinde oluşan basınç değişimlerinin baroreseptörler veya vagus siniri üzerine yaptığı etkinin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği kanaatine varılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: kalp hızı değişkenliği, yutkunma, EKG, GSY, istatistiksel test

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

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE SWALLOWING ON THE HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS

Serian YAZGI

Başkent University Institute of Applied Sciences

Department of Biomedical Engineering

Heart rate variability (HRV) analysis which was accepted as a noninvasive indicator of autonomous nervous system (ANS), has found a wide usage area in clinic and scientific researches. In this study firstly, the swallowing effect on standard HRV parameters, which was also first in literature, was investigated. For this purpose, regions with and without swallowing in HRV signals obtained from the experiment were compared with statistical methods. Some statistically meaningful differences were observed in some HRV parameters for with swallowing region according to without swallowing region. Therefore, it was concluded that HRV analysis must be done with a method which determines swallowing for the purpose not to involve swallowing induced parts or a method must be improved for removing the swallowing effect on HRV. A method which was used previously to remove the effect of missing data on power spectrum density was applied to this problem for removing the swallowing effect on HRV analysis. In this method, the PSD was calculated with accepting swallowing induced regions as missing data. The efficiency of this method was tested with simulations and real HRV signals and the usefulness for removing the swallowing effect on HRV analysis was shown. Finally, as a result of the experimental and model based studies done for the investigation of the reason of swallowing induced changes seen on HRV, it was introduced that these changes are not occurred only by respiration changes during swallowing. It was concluded that changes seen on HRV can be occurred by the effect of pressure changes on baroreceptors or vagus nerve during swallowing.

KEYWORDS: heart rate variability, swallowing, ECG, PSD, statistical test

Advisor: Yrd. Doç.Dr. Metin YILDIZ, Başkent University, Department of Biomedical Engineering

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZ.....	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
EKLER LİSTESİ.....	x
1 GİRİŞ.....	1
2 KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Kalbin Fizyolojisi.....	4
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD).....	6
2.3.1. KHD tarihi gelişimi.....	6
2.3.2. KHD analiz yöntemleri.....	8
2.3.2.1. Zaman düzlemi ölçümleri.....	8
2.3.2.2. Frekans düzlemi ölçümleri.....	11
2.3.2.3. Doğrusal olmayan ölçümler.....	13
2.3. Kardiyovasküler Sistem ve Otonom Sinir Sistemi	13
2.3.1 KHD'nin oluşum mekanizması.....	14
2.3.2 KHD yi etkileyebilecek faktörler.....	15
2.3.3. KHD güvenilirliği	16
2.3.4. Yutkunmanın KHD'ye etkileri.....	17
3. MATERYAL VE METOD.....	19
3.1. Deney Düzenegi.....	19
3.2. Sinyal İşleme Uygulamaları.....	20
3.2.1. QRS bulma algoritması.....	20
3.2.2. KHD GSY kestirimi.....	21
3.2.3. Yutkunma zamanlarının otomatik tespiti.....	23
3.2.3.1. Yutkunmadan etkilenen sinyal bölgelerinin GSY üzerine etkisinin yok edilmesi.....	24
3.3. Hesaplamalar.....	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
3.5. Yutkunmanın KHD Üzerine Etkisinin Kaynağının Araştırılması.....	27

4.	BULGULAR ve TARTIŞMA.....	30
4.1.	Yutkunmanın KHD'nin GSY Parametreleri Üzerine Etkileri.....	30
4.2.	Yutkunmanın KHD GSY'si Üzerine Etkisinin Giderilmesi.....	34
4.3	Yutkunmanın KHD Üzerine Etkisinin Kaynağının KVS-solunum modeli ile incelenmesi.....	39
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	42
	KAYNAKLAR LİSTESİ.....	45
	EKLER LİSTESİ.....	50
Ek 1	Yutkunmasız Bölge İşlemleri için Oluşturulan Program.....	50
Ek 2	Yutkunmalı Bölgeler için Oluşturulan Program.....	53
Ek 3	KVS-Solunum Modeli Simülasyon Programı.....	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	Kalbin uyarı kaynağı düğümleri.....	5
Şekil 2.2	EKG sinyali.....	5
Şekil 2.3	EKG ve KHD sinyali.....	6
Şekil 2.4	KHD güç spektrumu eğrisi ve bileşenleri.....	12
Şekil 3.1	Boğazdan kaydedilen ses sinyalleri.....	23
Şekil 3.2	Türevi alınan yutkunma sinyali (Y1(n)).....	23
Şekil 3.3	KHD üzerinden yutkunmadan etkilenen bölgelerin tespiti.....	25
Şekil 3.4	Ortalaması atılmış ve yutkunmalı bölgeler sıfırlanmış KHD sinyali (ç dizisi)	25
Şekil 3.5	Ursino ve Magosso matematiksel kardiyovasküler modeli.....	28
Şekil 3.6	Modelin kontrol mekanizması.....	29
Şekil 4.1	Kaydedilen a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali örnekleri	30
Şekil 4.2	Örnek bir seçili yutkunmasız bölgenin a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali.....	31
Şekil 4.3	Örnek bir seçili yutkunmalı bölgenin a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali.....	31
Şekil 4.4	Yutkunmasız ve yutkunmalı KHD bölgelerinin GSY'leri.....	33
Şekil 4.5	Yutkunmaların sık görüldüğü bir a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali örnekleri.....	33
Şekil 4.6	Simülasyon için kullanılan a - sinüs sinyali, b – kayıp veri bölgesi sıfırlanmış sinüs sinyali ve c – her iki sinyalin GSY eğrileri.....	36
Şekil 4.7	Metodun simülasyonu sonucu sinyal üzerinde baştan sona farklı bölgelerin kayıp veri kabul edilmesiyle elde edilen hata yüzdeleri.....	37
Şekil 4.8	Yutkunmalı, yutkunmasız ve yutkunmaların etkisi giderilmiş GSY örnekleri.....	37
Şekil 4.9	Örnek bir yutkunmasız bölge için model KHD, gerçek KHD ve solunum sinyalleri.....	39
Şekil 4.10	Örnek bir yutkunmalı bölge için model KHD, gerçek KHD ve solunum sinyalleri.....	39

ÇİZELGELER LİSTESİ

Tablo 2.1 KHD Zaman düzlemi ölçümü istatistiksel parametreleri.....	10
Tablo 2.2 KHD Frekans düzlemi parametreleri.....	12
Tablo 4.1 Yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelere ait KHD parametreleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.2 Yutkunmalı, yutkunmasız ve yutkunmaların etkisi giderilmiş bölgelere ait KHD parametreleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3 Gerçek KHD ve model KHD parametrelerinin karşılaştırılması.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

a	AR parametreleri
AR	Autoregressive
AV	Atrioventriküler
BRD	Barorefleks Duyarlılığı
Cla	sol atrium kompliansı
Clv	sol ventrikül kompliansı
Cpa	pulmoner arter kompliansı
Cpp	pulmoner periferal kompliansı
Cpv	pulmoner ven kompliansı
Cra	sağ atrium kompliansı
Crv	sağ ventrikül kompliansı
Csa	sistemik arter kompliansı
Csp	sistemik periferal kompliansı
DTv	sempatik aktivitedeki mutlak gecikme
DTv	vagal aktivitedeki mutlak gecikme
EKG	Elektrokardiyogram
EMG	Elektromiyogram
f	fiziksel frekans
fs	örnekleme frekansı
FT	Fourier Transform
GaTs	arteriyel baroreseptörlerin kazancı (sempatik)
GaTv	arteriyel baroreseptörlerin kazancı (vagal)
GpTs	pulmoner streç seseptörlerin kazancı (sempatik)
GpTv	pulmoner streç seseptörlerin kazancı (vagal)
GSY	Güç Spektral Yoğunluğu
HF	High Frequency
k	oto-kovaryans indeks
KHD	Kalp Hızı Değişkenliği
KHT	Kalp Hızı Türbülansı
KVS	Kardiyovasküler Sistem
LF	Low Frequency
Lpa	pulmoner arter inartansı
Lsa	sistemik arter inartansı
m(k)	KHD sinyali uzunluğunda 0 ve 1 lerden oluşan dizi
MI	Myocardial Infarctus
N	örnek sayısı cinsinden sinyal uzunluğu
OSS	Otonom Sinir Sistemi
Ppa	pulmoner arter basıncı
Psa	sistemik arter basıncı
Psan	arteriyel basıncın normal ortalama değeri
Rla	sol atrium direnci
Rlv	sol ventrikül direnci
Rpa	pulmoner arter direnci
Rpp	pulmoner periferal direnci
Rpv	pulmoner ven direnci
Rra	sağ atrium direnci

Rrv	sağ ventrikül direnci
Rsa	sistemik arter direnci
RSA	Respiratory Sinus Arhythmia
Rsp	sistemik periferel direnci
SA	Sinoatrial
Tt	zaman sabiti
VL	akciğer hacmi
VLF	Very Low Frequency
VLn	akciğer hacminin normal ortalama değeri
y(t)	sinialin t anındaki değeri
y(t-k)	sinialin k örnek önceki değeri
ε_p	beyaz gürültü
\hat{r}	otokovaryans değeri
$P_{AR}(f)$	f frekansındaki sinialin gücü
$\gamma(k)$	ortalaması çıkarılmış KHD siniali
$\zeta(k)$	ortalaması çıkarılmış ve yutkunmalı bölgeler sıfırlanmış KHD siniali

EKLER LİSTESİ

Ek 1	Yutkunmasız Bölge İşlemleri için Oluşturulan Program.....	51
Ek 2	Yutkunmalı Bölgeler için Oluşturulan Program.....	54
Ek 3	KVS-Solunum Modeli Simülasyon Programı.....	59

1. GİRİŞ

Düzenli kalp atımı ve iç denge kardiyovasküler sistem (KVS) sağlığının bir işaretidir. Otonom sinir sistemi (OSS), KVS düzenlenmesinde yardımcı olur. OSS aktivitesi ölçümünde bireylerin sinir sistemi bozuklukları ile ilgili elde edilen bilgiler bazı hastalıkların tanısında kolaylık sağlamaktadır. Otonom sinir sistemi (OSS) aktivitesi ölçümünde; kardiyovasküler refleks testleri, biyokimyasal ve sintigrafik testler gibi çeşitli girişim gerektiren yöntemler kullanılmaktadır [1]. Bu yöntemlerin dışında, yüzey elektrotları ile kaydedilen elektrokardiyogram (EKG) üzerinden elde edilen kalp hızı değişkenliği (KHD) analizleri, OSS aktivitesinin girişimsiz bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [1-3]. KHD, EKG sinyallerindeki birbirini takip eden QRS komplekslerinde bulunan R dalgaları arası zaman değişimi ya da kardiyovasküler sistemdeki sapma oranı olarak kabul edilmektedir [1-4].

ESC/NASPE Task Force araştırma grubu 1996 yılında yaptıkları geniş çalışmada, KHD analizleriyle ilgili ölçümleri, fizyolojik etkileri ve klinik kullanımını içeren tüm bilgileri bir araya getirmişlerdir. Bu tarihten sonra yapılan KHD analizi çalışmalarında ESC/NASPE Task Force araştırma grubunun derlemesi önemli bir kaynak oluşturmuştur [3].

KHD, klinik ve fizyolojik önemi nedeniyle tıp alanındaki araştırmaların ilgi odağı olmuştur. ESC/NASPE Task Force tarafından belirlenen KHD parametrelerine bakılarak başta MI (miyokardiyal enfarktüs) ve diyabet olmak üzere birçok hastalığın teşhisi gerçekleştirilebilmektedir. Parametrelerin çok düşük olması bazı patolojik durumlara, kalp yetmezliği, diyabet, yüksek tansiyon, MI gibi hastalıklara işaret olabilmektedir [3,4,5,41].

KHD ölçümleri analiz amacına göre; kısa (2-15 dk) veya uzun dönemlerde(24 sa) [3-6]; zaman düzlemi, frekans düzlemi ve doğrusal olmayan yöntemler olmak üzere üç farklı yolla gerçekleştirilebilmektedir [1,3,4,7,12,13]. KHD'nin güç spektral yoğunluğu (GSY) sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi (OSS) aktivitelerini belirlemede kullanılmaktadır. KHD güç spektrumunun 0.04-0.15Hz aralığını kapsayan düşük frekans bileşeni (LF) sempatik ve parasempatik aktivitelerden etkilenirken, 0.15-0.4

Hz arası yüksek frekans bileşeni (HF) çoğunlukla parasempatik aktiviteden etkilenmektedir. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin göstergesi olarak kabul edilmektedir [1,2,3,4,7,12,13].

KHD ölçümleri, KVS'yi etkileyen birçok faktöre bağlı olarak değişimler gösterebilmektedir. Soluk alıp verme hızı [14-17], solunum hacmi [17] genliği [17] gibi solunum parametreleri KHD üzerinde büyük değişimlere yol açmaktadır. Bu yüzden KHD analizlerinin solunum da dikkate alınarak yapılmasının gerekli olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [15,18]. Ayrıca birçok çalışmada yaş ve cinsiyetin KHD üzerinde etkili olduğu [19], kayıtların gürültülü ortamda [20], ayakta, yatar pozisyonda [21], aç veya tok alınması [22,23] gibi farklı durumlarda da sonuçların değiştiği ortaya konulmuştur. Bunlar dışında psikolojik faktörler [24], konuşma [15,25], öksürme [25], mental aktivite [13,26], egzersiz [5,27], sigara [28], ilaç [29] kullanımı da KHD analizini etkileyen faktörler arasında sıralanabilmektedir. KHD ölçümünde güvenilirlik değişken olmakla beraber bu değişim kontrollü olarak dinlenme şartlarında yapılan stabil EKG kayıtlarında en aza indirilmektedir [5].

KHD ölçümleri sırasında, kişiler istemsiz biçimde yutkunabilmektedir ve bu yutkunma belirli bir fizyolojik tepkiyle kalp atım hızında değişimlere yol açmaktadır [25]. Yutkunmanın kalp atım hızı üzerine etkileri ile ilgili literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bunlardan bir kısmı çeşitli hastalık durumlarında yutkunma sırasında normalden büyük RR aralığı değerleri ortaya çıktığını ve bu durumun vazovagal refleksle hastalarda bayılmaya neden olduğunu gösteren vaka analizleridir [30-32]. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ise yutkunma esnasında kısa süreli taşikardi görüldüğü ortaya konulmuştur [29,30]. Yutkunmanın KHD'ye etkisini inceleyen şimdiye kadarki çalışmalar ise solunum fazı ile KHD ilişkisi üzerinde durmuşlardır [25,35].

Bundan önceki hiçbir çalışmada yutkunmanın KHD güç spektrumu üzerinde yarattığı etki incelenmemiştir. Bu çalışmada, yutkunmanın KHD güç spektrumunda yarattığı etkiyi incelemek amacıyla deneklerden alınan EKG, solunum ve yutkunma sinyalleri incelenerek, yutkunmanın KHD'de yarattığı etki gözlenmiş ve istatistiksel olarak ortaya konulmuştur. Yutkunmanın KHD güç spektrumunda yarattığı etkiyi ortadan

kaldırmak amacıyla, daha önceden literatürde kayıp veri etkisini gidermede kullanılmış bir yöntem önerilmiş, yöntemin etkinliği istatistiksel metotlarla test edilmiştir. Son olarak yutkunmanın KHD üzerinde oluşturduğu etkinin yutkunma kaynaklı solunum değişimlerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ortaya çıkarmak üzere KVS ve solunumu matematiksel olarak ilişkilendiren bir model sonucu elde edilen model KHD ve EKG'den elde edilen gerçek KHD parametreleri karşılaştırılmıştır.

Bu tezin ikinci bölümde; yapılan çalışma ile ilgili kaynak taraması sonucunda elde edilen KHD'nin analiz yöntemleri, oluşum mekanizması, güvenilirliği, KHD'yi etkileyen faktörler gibi KHD ile ilgili bilgiler verilmiştir. Ayrıca yutkunmanın kalp ile olan etkileşimi üzerine yapılan bundan önceki çalışmalar da bu bölümde aktarılmıştır.

İkinci bölümde aktarılan temel bilgilere dayanarak tasarlanan deney düzeneği ve kayıt sistemi, deney sonrası elde edilen veriler üzerinde uygulanan sinyal işleme metotları, hesaplanan parametreler ve karşılaştırmada kullanılan istatistiksel yöntemler üçüncü bölümde anlatılmıştır.

Deneyler sonucunda elde edilen verilerin grafiksel ve istatistiksel olarak karşılaştırılması dördüncü bölümde, bu sonuçların yorumlanması ve tartışılması ise beşinci bölümde sunulmuştur.

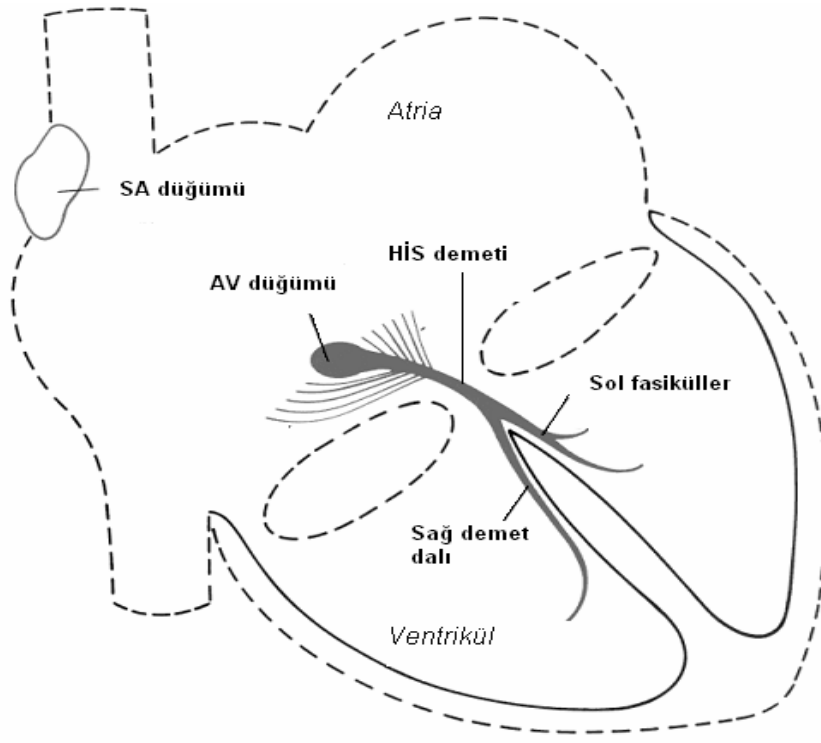
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bu bölümde kalbin fizyolojisi ve EKG sinyali ile giriş yapıldıktan sonra, KHD sinyali ile ilgili bazı temel bilgilere yer verilmiştir. KHD analizi gelişim süreci, analiz yöntemleri, etkileyen faktörler, güvenilirliği, oluşum mekanizması ile ilgili gerekli bilgiler aktarılmıştır. Yutkunmanın kalp ile olan etkileşimi üzerine yapılan ve bu çalışmaya ışık tutabilecek bazı literatür çalışmalarının içeriklerine kısaca değinilmiştir.

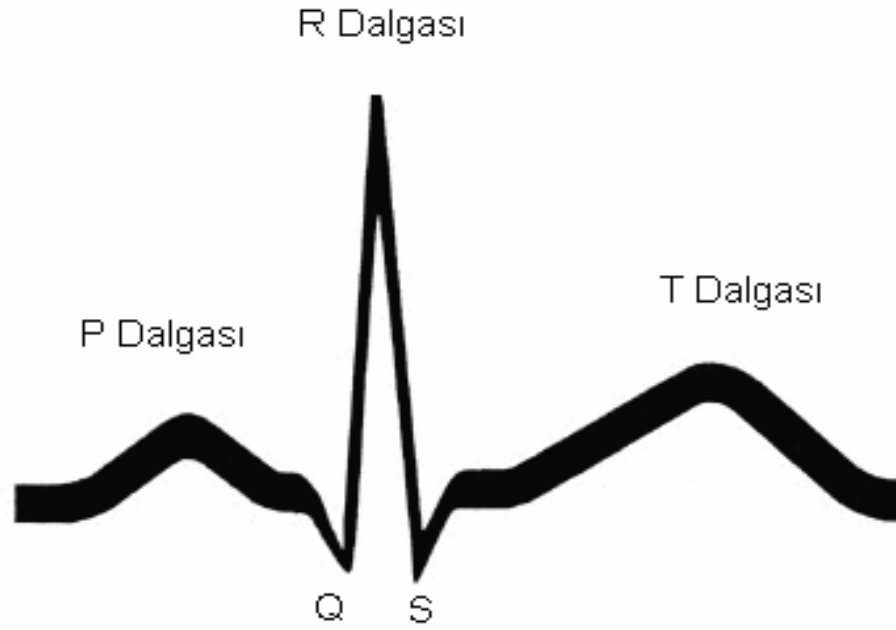
2.1. Kalbin Fizyolojisi

Kalbin vücuttan toplanan oksijensiz kanı akciğerlere, akciğerlerden gelen oksijenli kanı tekrar vücuda pompalaması, kalp kası üzerindeki Şekil 2.1'de gösterilen özel bazı düğümlerde oluşan elektriksel uyarımla gerçekleşir. Sağlıklı bir kalpte atım, sağ atriumdaki kalbin birincil otomatik ritim kaynağı olan sinoatrial (SA) düğümde oluşan uyarının atriumları depolarize etmesiyle başlayarak, yine sağ atriumdaki atrioventriküler (AV) düğüme ulaşır. Uyarı AV düğümünden sonra ventriküllerdeki HİS demetini uyarır ve 2 kola ayrılarak bütün bölgenin depolarize olmasını sağlar. Ventriküllerin depolarizasyonunun ardından 200 mili saniyelik refraktör dönemi olarak bilinen bir geçiş dönemi vardır. Bu aralıkta herhangi bir iyonik akım oluşmaz ve sonra kalbin atım döngüsü ventriküllerin repolarize olmasıyla sona erer [7].

Kalp atımı döngüsündeki bu elektriksel değişimlerin oluşturduğu grafiğe elektrokardiyograf (EKG) denir. EKG kaydı için kol, bacak ve göğse yüzey elektrotları yerleştirilir. EKG kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde atrial ve ventriküler aktiviteyle ilgili bilgi sağlar. EKG'nin Şekil 2.2.'de gösterildiği gibi belirgin olan P, QRS ve T dalga şekilleri vardır. P dalgası atrium depolarizasyonu ile oluşurken, QRS bileşeni ventrikül depolarizasyonu ile, T dalgası ise ventrikül repolarizasyonu ile oluşur. Atria kaslarının az olması nedeniyle P dalgasının genliği düşüktür [7]. QRS dalgası ise EKG'nin en yüksek genlikli bileşenidir ve bu özelliğinden dolayı kolay tespit olanağı sağladığından kalp atım süresi bulma algoritmaları QRS tespitine dayanır.



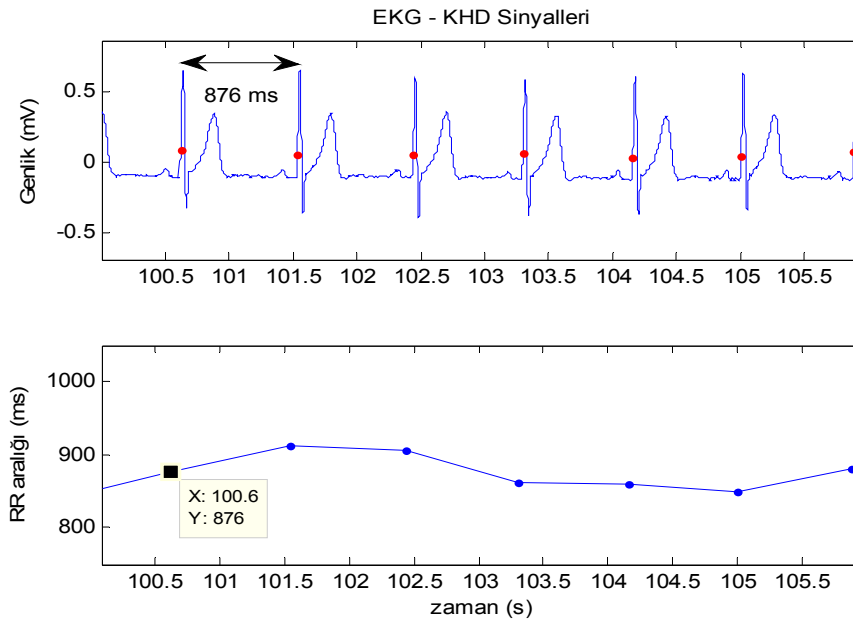
Şekil 2.1 Kalbin uyartı kaynağı düğümleri [7]



Şekil 2.2 EKG Sinyali ve P,Q,R,S ve T dalgalarının gösterimi

2.2. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

OSS aktivitesi ölçümünde; kardiyovasküler refleks testleri, biyokimyasal ve sintigrafik testler gibi çeşitli girişim gerektiren yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda OSS aktivitesi ölçümü için EKG kayıtlarına dayanan KHD, baroreflaks duyarlılığı (BRD), QT aralığı ve kalp hızı türbülansı (KHT) gibi çeşitli girişimsiz metod geliştirilmiştir [1]. KHD, OSS sempatik ve parasempatik aktivitesi hakkında basit uygulanabilen, girişimsiz bir göstergedir [1-3]. EKG sinyalindeki birbirini takip eden R dalgaları arası zamanların değişimini ifade eder. Şekil 2.3 te üstteki grafikte her bir QRS dalgasının kırmızı ile gösterildiği örnek bir EKG sinyali ve alttaki grafikte bu dalgalar arası sürelerin farklarından elde edilmiş KHD sinyali gösterilmiştir.



Şekil 2.3. EKG ve KHD Sinyali

2.2.1. KHD analizlerinin gelişimi

İnsan kalbinin atımları arası zamanlarda düzensizlik olduğu ilk olarak 1600'lerde fark edilmiştir [7]. 1733'te ilk olarak kardiyovasküler değişkenlerde bir

periyodiklik olduğu Stephen Holes tarafından tespit edilmiştir. Ancak KHD ilk olarak 1965 yılında Hon ve Lee'nin [8] anne karnındaki bebeklerde (fetus), düşük KHD'nin hipoksi geliştirmiş olabileceğini işaret etmesiyle, klinikte ilgi görmüştür [3].

1976'da Sayers vd. [9] KHD sinyalinde fizyolojik ritimlerin varlığına dikkat çekmişlerdir. Yine 1970lerde Ewing vd. [10] diyabetik hastalarda otonomik nöropati tespiti için kısa dönem RR analizlerini kullanmışlardır. 1977'de Wolf vd. [11] düşük KHD'nin enfarktüs sonrası ölümlle ilişkili olduğunu ilk olarak ortaya koymuşlardır. Akselrod vd. [2] 1981'de atım sonrası zaman değişimlerinin otonomik kontrole bağlı olduğunu sayısal olarak göstermek için, kalp hızı değişimlerinin güç spektrumu analizlerini gerçekleştirmişlerdir.

KHD'nin klinik önemi 1980'lerde akut miyokardiyal enfarktüs (MI) sonrası ölüm riskinin tahmininde güçlü bir sonuç vermesiyle artmıştır. Kardiyak hastalıklar yanında, beyin yaralanmaları, diyabet, anjina pektoris, uyku apnesi gibi çeşitli hastalıklar için de KHD'nin incelenmesine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır [36-42].

1996 yılında, ESC/NASPE Task Force adlı matematik, mühendislik, fizyoloji ve klinik tıp alanlarında toplam 13 üyeye KHD'nin fizyolojik mekanizması, ölçüm yöntemleri, fizyolojik ilişkileri ve klinik kullanımıyla ilgili uygun tanımlamaları ve standartları bir araya getirebilmek için *European Heart Journal*'da bir derleme yayınlamışlardır [3]. Bu makale, KHD'nin tarihsel gelişimi, ölçümleri, kayıt gereklilikleri, fizyolojik ilişkileri, güvenilirliği, klinik kullanımı ve geleceği ile ilgili bu tarihten sonraki çalışmalar için detaylı bilgi sağlamıştır.

KHD analizlerinin klinik alanda akut MI sonrası risk tahmini ve diyabetik nöropati erken tanılarında olmak üzere iki önemli kullanımı vardır. Bunlar dışında; hipertansiyon, kalp yetmezliği, kalp transplantasyonu, angina pektoris, aritmiler, beyin ölümü, uyku apnesi, baş yaralanmaları gibi birçok alanda kullanılmaktadır [3-5,43].

2.2.2. KHD analiz yöntemleri

KHD analizleri, uzun dönem kayıtları (24 saat) veya kısa dönem kayıtları (2-15 dk) ile yapılabilir [3-6]. Uzun dönem KHD analizleri, kişilerin günlük aktiviteleri sırasındaki OSS değişimlerinin tespiti için kullanılırken, kısa dönem KHD analizleri ise genellikle OSS'yi uyarıcı fizyolojik, farmakolojik ve patolojik değişimlerin etkilerinin tespitinde kullanılır. ESC/NASPE Task Force grubunun çalışmalarına göre KHD ile ilgili ölçüm ve analizler; zaman düzlemi, frekans düzlemi ve doğrusal olmayan analizler olarak üç grupta toplanmıştır.

2.2.2.1. Zaman düzlemi ölçümleri

KHD analiz yöntemlerinden uygulanması en basit yöntemler zaman düzlemi ölçümleridir. EKG sinyalindeki birbirini takip eden R noktaları arası zamanların tespiti ile eşitlik 2.1'deki gibi kalp atım hızı ve kalp atım periyotlarının süreleri bulunur.

$$\text{Kalp Atım Hızı} = 60 \times 1000 \times 1 / RR_i \text{ (ms)} \quad (2.1)$$

Kalp atım periyotlarının süreleri ile temel zaman düzlemi parametreleri olan ortalama kalp atım periyodu süresi, ortalama kalp atım hızı, en uzun ve en kısa kalp atım periyodu süresi ve gece-gündüz kalp atım hızı farkı hesaplanabilir. İstatistiksel ve geometrik yöntemler de diğer zaman düzlemi ölçümleridir.

İstatistiksel yöntemler

Genellikle uzun dönem KHD analizlerinde kullanılan daha karmaşık zaman düzlemi ölçüm yöntemleridir. Bu yöntemler RR aralıklarından ve RR aralıkları farklarından hesaplananlar olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). RR aralıklarından hesaplanan istatistiksel parametreler; RR aralıkları standart sapması (SDNN, ms),

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (2.2)$$

genelde 5 dakikalık kısa dönem sinyaller üzerinden elde edilen ortalama RR aralıkları standart sapmasıdır (SDANN,ms).

$$SDANN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\overline{RR}_i - \overline{\overline{RR}})^2} \quad (2.3)$$

RR aralığı farklarına bağlı hesaplanan en çok kullanılan istatistiksel parametreler ise; RR aralıkları farkının karesinin ortalamasının karekökü (RMSSD, ms),

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2} \quad (2.4)$$

farkları 50 ms den büyük olan RR aralıklarının sayısı (NN50, adet),

$$NN50 = \sum_{i=1}^N \{ |RR_{i+1} - RR_i| > 50ms \} \quad (2.5)$$

RR aralıklarının toplam sayısının NN50 ye bölünmesi ile elde edilen orantı katsayısıdır (pNN50, %). [13]

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \cdot 100 \quad (2.6)$$

Tablo 2.1 KHD zaman düzlemi ölçümü istatistiksel parametreleri

Parametreler	Birim	Açıklama
SDNN	ms	RR aralıkları standart sapması
SDANN	ms	5 dakikalık kısa dönemler üzerinden elde edilen ortalama RR aralıkları standart sapması
RMSSD	ms	RR aralıkları farklarının karesinin ortalamasının karekökü
NN50	adet	50 ms den daha büyük RR aralıkları farklarının aralık sayısı
pNN50	%	RR aralıklarının toplam sayısının NN50 ye bölünmesi ile elde edilen orantı katsayısı

Geometrik yöntemler

RR aralıkları geometrik örneklere çevrilebilir. Geometrik yöntemlerde üç genel yaklaşım vardır. Bunlar; geometrik örneğin temel ölçümü, geometrik örneğin matematiksel modele uydurulması, matematiksel modelin parametrelerinin kullanımı ve geometrik örneğin KHD'nin farklı bölümlerini temsil eden değişik örnek tabanlı sınıflara ayrılarak incelenmesidir. Geometrik yöntemlerin dezavantajı geometrik örneklerin oluşumu için geçerli sayıda RR aralığına gerek duyulmasıdır. Pratikte, geometrik yöntemlerin iyi performans göstermesi için en az 20 dakikalık (tercihen 24 saat) kayıtlar gereklidir [1,3].

2.2.2.2. Frekans düzlemi ölçümleri

Zaman düzlemi ölçümlerinden, OSS'nin değişimleriyle ilgili fizyolojik veriyi doğru bir şekilde elde etmek mümkün değildir. Güç spektrumu analizleri KHD'ye ilk defa Akselrod vd. tarafından 1881'de uygulanmıştır [2]. Güç spektrum yoğunluğu (GSY) analizleri kullanılarak KHD sinyalleri spektral bileşenlerine ve şiddetlerine ayrıştırılabilir [1-3,44]. GSY hesabı için genellikle otoregressif (AR) tabanlı parametrik ve fourier dönüşümü (FT) tabanlı parametrik olmayan metotlar kullanılır. İki yöntemin sonuçları birbirleriyle örtüşür; ancak ikisinin de birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları vardır. AR yöntemi analiz için kullanılacak örnek sayısı düşük olan uygulamalarda uygundur; çünkü AR ile elde edilen spektrumun frekans çözünürlüğü FT'de olduğu gibi kayıt uzunluğuna bağlı değildir (hypertension). Ayrıca AR güç spektrumu FT'ye göre daha düzgündür ancak; AR ile güç spektrumu elde ederken model parametrelerinin doğrulanmasına ihtiyaç duyulur. FT tabanlı yöntem ise AR'a göre daha hızlı ve daha basit bir uygulamadır [1,3,6].

KHD spektral analizi hem uzun dönem kayıtlar, hem de kısa dönem kayıtlar için yapılmaktadır. Kısa dönem GSY analizleri OSS aktivitesi ile ilgili girişimsiz olarak bilgi elde edilmesinde kullanılır. Bu çalışmada da kısa dönem sinyallerinin GSY analizi üzerinde durulacaktır. Kısa dönem KHD GSY; şekil 2.4'te görüldüğü gibi çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF), yüksek frekans (HF) olarak üç temel spektral bileşenden oluşur [1,2,3,4,7,12,13].

VLF: $0.003 \text{ Hz} \leq \text{VLF} < 0.04 \text{ Hz}$. Bu bileşenin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemesine rağmen, termal ve hormonal kontrollerle ilişkili olduğu; ancak OSS ile ilgili olmadığı düşünülmektedir [3,7,12,13].

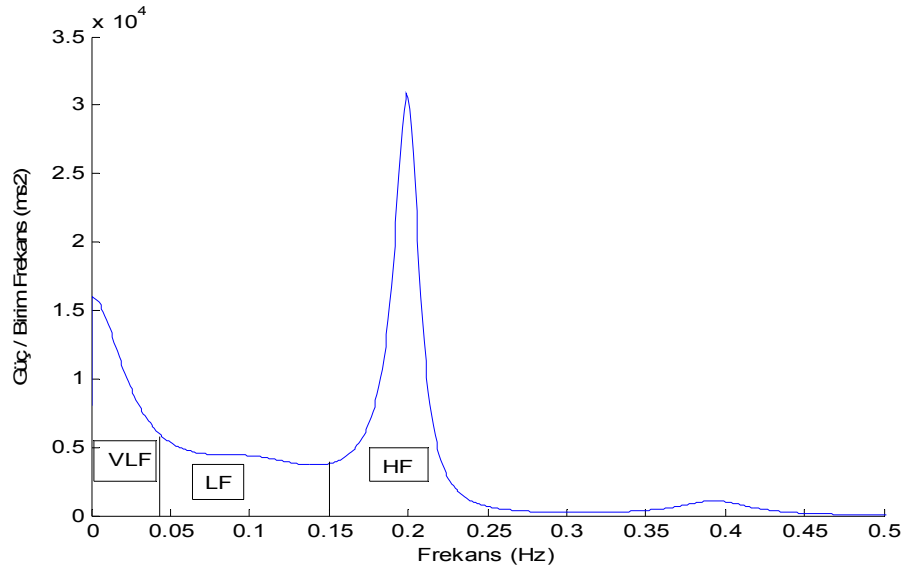
LF : $0.04 \text{ Hz} \leq \text{LF} < 0.15 \text{ Hz}$. Bu bileşenin kan basıncı kontrolüyle, sempatik ve parasempatik aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [3,7,12,13].

HF : $0.15 \text{ Hz} \leq \text{HF} < 0.4 \text{ Hz}$. Bu bileşenin parasempatik aktivitenin bir göstergesi olduğu düşünülmekte ve solunum dolayısı ile kardiovasküler sistem üzerinde oluşan mekanik etkiler sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir [3,7,12,13].

Analizlerde genelde sempatovagal denge olarak bilinen LF/HF oranı da kullanılmaktadır. Sempatovagal denge sempatik ve parasemptomatik aktivitelerin birbirlerine göre durumu hakkında bilgi verir [45].

Tablo 2.2 KHD frekans düzlemi parametreleri

Parametreler	Birim	Açıklama
VLF	ms^2	Çok düşük frekans bölgesindeki güç $0.003 Hz \leq VLF < 0.04 Hz$
LF	ms^2	Düşük frekans bölgesindeki güç $0.04 Hz \leq LF < 0.15 Hz$
HF	ms^2	Yüksek frekans bölgesindeki güç $0.15 Hz \leq HF < 0.4 Hz$
Toplam Güç	ms^2	ULF + VLF + LF + HF
LF/HF		Sempatovagal denge



Şekil 2.4. KHD güç spektrumu eğrisi ve bileşenleri

2.2.2.3. Doğrusal olmayan ölçümler

Doğrusal olmayan ölçümler, RR aralığının yapısı veya doğrusal olmayan hemodinamik, elektrofizyolojik ve hormonal değişimlerden doğan karmaşıklığının ölçümüne yarar. Birçok doğrusal olmayan ölçüm yöntemleri üzerine çalışılmıştır; ancak sadece birkaçı risk tahmininde fayda sağlamaktadır. Bunlar; güç kanunu eğimi, Poincare kesiti ve kalp hızı türbülansı (KHT) yöntemleridir [43,44].

2.3. Kardiyovasküler Sistem ve Otonom Sinir Sistemi

Kardiyovasküler sistem (KVS); otonomik sinir sistemi (OSS), kalp, akciğerler ve damarları içine alan ve bunların birbirleriyle ilişkisini dengeleyen tümleşik bir sistemdir. KVS çeşitli kontrol mekanizmalarıyla vücut iç dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. KVS'nin amacı iç organlara oksijen ve besin taşınmasında uygun kan akışının sağlayarak, arteriyel sistemdeki kan basıncını dengede tutmaktır [44,46]. Kan basıncının dengede tutulması uzun dönemde yerel, hormonal ve termal kontrol mekanizmaları ile sağlanırken, kısa dönemde otonom sinir sistemi (OSS) ile sağlanır.

KVS vücut iç dengesini birkaç farklı mekanizmayla kontrol eder. Barorefleks kontrol mekanizmasındaki baroreseptörler kan basıncındaki değişimleri algılayarak beyne iletir. Beyin kontrol merkezi; kalbe giden kan hacmini, kalbin kasılma kuvvetini, sistemik dirençleri ve kalp atım hızını değiştirerek kan basıncını düzenler. Solunum otonomik ve mekanik olmak üzere iki yolla kan basıncını düzenler [44]. Atriumlar üzerindeki düşük frekans reseptörleri ve akciğerlerdeki gerilme reseptörleri otonomik olarak düzenleme sağlarken; göğüs kafesi boşluğunun genişletilip daraltılmasıyla da mekanik düzenleme sağlanır [44].

Beyin, merkezi sinir sistemi üzerinden istemli ve istemsiz olarak iki motor sistemi düzenler. OSS kalp, akciğer, kan damarları gibi istemsiz çalışan tüm organların, salgı bezlerinin ve sinir hücrelerinin kontrolünü ve düzenlenmesini sağlayan sinir sistemidir. OSS, organlar üzerinde çoğu fizyolojik şart altında karşıt etkileri olan sempatik ve parasempatik olmak üzere iki alt sistemden oluşur[]. Her iki sistem de

kalbin otomatik ritim hücrelerinin uyarılmasını sağlayan iyonik kanalların aktivitesi üzerinde etkilidir [1]. Sempatik sinir sistemi, fiziksel ve mental aktivite sırasında aktifleşir. Adrenalin (epinefrin) veya noradrenalin (norepinefrin) salgılarının kontrolü sayesinde, taşikardik etkiyle kalp hızında, kardiyak çıkışta ve kan akışında artışa; ancak sindirim sistemi aktivitesinde azalmaya neden olur. Parasempatik sinir sistemi ise vagus sinirinden salınan asetilkolin salgısını ayarlayarak bradikardik etkiyle kalp hızında ve kan basıncında düşmeye; ancak sindirim sistemi aktivitesinde artışa yol açar. Kalp hücreleri iki tip nöromodülatör reseptöre sahiptir. Biri parasempatik sinir sistemi salgısı asetilkolin, diğeri sempatik sinir sistemi salgısı norepinefrin içindir. Asetilkolin ve norepinefrindeki değişimlerle sempatik ve parasempatik sinirler kalp hızını düzenler. Dinlenme halinde sağlıklı bir insan kalp atım hızı 70-80 bpm (dakikadaki atım) dir. Dinlenme sırasında parasempatik sinir sisteminin daha etkin olmasının yanında her iki sinir sistemi de aktiftir. Fiziksel ve mental aktivite ile stres durumlarında ise sempatik sinir sistemi aktiftir [7,44].

2.3.1. KHD'nin oluşum mekanizması

KVS'nin bir bileşeni olan otonom sinir sistemi (OSS), vücut içi dengeyi kontrol altında tutmak için, kalp atım hızı, kan basıncı gibi faktörleri otomatik olarak ayarlar. Dinlenme sırasında dahi bu dengeyi değiştiren etkiler oluşabilir. Bu gibi etkilere karşı kalp atımı değişmektedir. Parasempatik aktivite kalp atımını yavaşlatırken, sempatik aktivite hızlandırır. Parasempatik aktivite, asetilkolin salınımıyla vagus siniri tarafından tetiklenir ve hızlı tepki süresine sahiptir. Sempatik aktivite ise, noradrenalin salınımıyla tetiklenir ve yavaş tepki süresi vardır. Bu yüzden sempatik aktivitedeki değişimlerden etkilenen KVS fonksiyonları yavaş oluşum gösterirken; parasempatik aktivitedeki değişimlerden etkilenenler hızlı oluşum gösterir. İki otonom sinir sisteminin aktivitelerinde rol oynayan nörotransmitter maddelerin salınımları farklı hızlarda veya frekanslarda olduğundan, bu sistemlerin değişimleri birbirinden ayırt edilebilir. KHD'yi birçok faktörün etkilediğinden bölüm 2.3.2'de bahsedilmiştir. Örneğin solunum genelde 0.25 Hz frekansta dalgalanma gösterir ve bu KHD'nin yüksek frekanstaki değişimlerine karşılık gelir, bu da parasempatik aktiviteyi etkilemektedir. Aynı şekilde baroreseptörlerin oluşturduğu 0.1 Hz'lik değişimler ise KHD GSY eğrisinin düşük frekans bölgesini yani sempatik aktiviteyi etkilemektedir. Vagal sistem

de KHD'nin yüksek frekanslı bileşenlerini etkilediğinden, bu bölgenin sempatik aktivitenin göstergesi olduğu söylenemez [1-4,7,44].

KHD GSY bileşenlerinden HF gücünün vagal aktiviteden kaynaklandığı kabul edilmekle birlikte, düşük frekans bölgelerinin (VLF, LF) gücünün kaynağı hakkında hala tartışmalar devam etmektedir [3,4].

2.3.2. KHD'yi etkileyebilecek faktörler

KHD birçok fizyolojik, psikolojik faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu etkiler KHD analizlerinin de güvenilirliğini düşürdüğünden kontrol altına alınmalıdır. Solunumla ilgili parametreler KHD üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve bu etkiler konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Schipke vd., [14] solunum frekansının kısa dönem KHD'nin frekans düzlemi ölçümlerini değiştirdiğini, zaman düzleminde ise önemli bir değişime yol açmadığını belirtmişlerdir. Bernardi vd., [15] kontrollü solunumun, ventilasyonu arttırdığından dolayı HF gücünü arttırdığını göstermişlerdir. Sue Sang ve Lehrer, [16] solunum hızının yavaşlamasıyla KHD'nin genliğinin yükseldiğini ortaya koymuşlardır. Pöyhönen vd., [17] soluk alma sırasında karbondioksit artışıyla KHD'nin güç spektrumu yoğunluğunda (GSY) yüksek frekans (HF) ve düşük frekans (LF) bileşenlerinin yükseldiğini; tidal hacmin artışıyla sadece HF bileşeninde yükselme görüldüğünü; solunum frekansının azalmasıyla ise HF, LF güçleri dengesinin LF'ye kaydığını ortaya çıkarmışlardır. KHD analizlerinde solunumun dikkate alınması gerektiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [15,18].

KVS aktivitesini farklılaştıran yaş ve cinsiyet unsurları KHD'yi etkileyen diğer faktörler arasındadır [3,19]. Fukusaki vd., [19] yaş arttıkça HF ve LF bölgelerinin güçlerinin azaldığını; cinsiyet ele alındığında ise erkeklerde kadınlara göre daha düşük LF ve HF güçlerinin oluştuğunu göstermişlerdir. Kamath vd.,[21] EKG kaydının vücut pozisyonuna göre değiştiğini, kaydın ayakta alınmasıyla LF gücü ve LF/HF oranının oturarak alınmasına göre artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. McCraty vd., [24] kızgınlık gibi negatif etkiye sahip olan duyguların KHD'de LF bölgesine doğru kaymaya neden olduğunu, memnuniyet gibi pozitif duyguların ise HF bölgesine doğru bir kaymayla sonuçlandığını gözlemlemişlerdir. Pober vd. [27] ile Sandercock vd., [5]

egzersizin HF gücünü ve RR aralığı değerlerini arttırdığını, LF gücünü ve LF/HF oranını düşürdüğünü belirtmişlerdir. Mental aktivitenin KHD'yi arttırdığı Bernardi vd. tarafından gösterilmiştir. Hjortskov vd.,[47] mental stres durumunda LF/HF oranında artış görüldüğünü, HF gücünde ise değişim görülmediğini söylemişlerdir. EKG kaydı sırasında bireyin uyanık veya uyur durumda olmasının da KHD analizlerini etkilediği, uykunun HF gücünü ve LF/HF oranını değiştirdiği Elsenbruch vd., [48] tarafından 1999'daki çalışmalarında gösterilmiştir. Bireyin açlık durumunun KHD analizlerini değiştirdiği, tokluk durumunun HF gücünde azalmaya yol açarken, LF gücünde artışa yol açtığı görülmüştür [22,23]. Tzaneva vd., [20] gürültünün KHD analizlerini etkilediğini göstermişlerdir. Sigara içiminin LF ve HF bileşenlerinin güçlerini düşürdüğü Minami vd [28] tarafından 1999'da gösterilmiştir. Kotani vd.'nin [25] 2007'de yaptıkları çalışmada, konuşmanın RR aralığını kısalttığını, öksürüğün ise taşikardi oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Horsten vd., [49] sosyal izolasyon, bastırılmış kızgınlık gibi psikolojik faktörlerin KHD'yi düşürdüğünü, depresif olayların sempatovagal dengeyi etkilediğini gözlemlemişlerdir.

2.3.3. KHD güvenilirliği

KHD analizleri klinik uygulamalarda ve araştırmalarda sıkça kullanılıyor olsa da, hala güvenilirliği üzerine bazı tartışmalar devam etmektedir. ESC/NASPE Task Force [3], KHD analizleri sırasında kalp atımlarını etkileyen fizyolojik mekanizmaların stabil olması gerektiğine dikkat çekmiştir. Analizlerin güvenilirliği için bazı teknik gereklilikleri sıralamışlardır. Sinyalin stabilitesinin kontrolü için istatistiksel testlerin uygulanması gerektiğini, spektrumun düzgünlüğü için uygun örnekleme zamanı seçimi gerektiğini, sinyalin ektopik atım, kayıp veri veya gürültü içeren bölgelerinin analize dahil edilmemesi gerektiğini söylemişlerdir.

KHD ölçümleri 2.3.2 bölümünde anlatılan faktörlere dikkat edilerek gerçekleştirildiğinde analizlerin güvenilirliği artması beklenmektedir. Sandercock vd., [5] KHD ölçümleri tekniklerinin güvenilir olduğunu söylemenin zor olduğunu vurgulamışlardır. KHD analizlerinin dinlenme şartı altında, tilt, farmakolojik uyarı gibi herhangi bir karışım olmaksızın kontrollü olarak yapıldığında daha güvenilir sonuç

verdiğini, ayrıca sağlıklı bireyler üzerinde yapılan analizlerin klinik popülasyondakilere göre daha doğru sonuç verdiğini ortaya koymuşlardır. Pinna vd., [50] farklı günlerde aynı bireylerden elde edilen KHD parametrelerini incelediklerinde, değişim görüldüğünü ve bu yüzden KHD analizlerin güvenilirliğinin az olduğunu söylemişlerdir.

2006 yılında iki araştırma grubu KHD'nin OSS'nin girişimsiz bir göstergesi olup olmayacağı konusunda tartışmışlardır. Bu iki grubun tartışması sonucu oluşturulan raporda KHD'nin hem dezavantajları hem de avantajları bir arada gösterilmiştir [51]. Her şartta uygulanamaması, otonomik çıkışlarla doğrusal olarak ilişkilendirilememesi, basit mekanizmaları yansıtması, KVS'yi etkileyen faktörlere bağlı olması ve de nitel sonuç vermesi gibi nedenler KHD'nin dezavantajları olarak gösterilmektedir. KHD analizlerinin OSS aktivitesi ölçümünde basit ve ucuz uygulanabilen girişimsiz bir yöntem olması, fizyolojik karışımlarla ilgili bilgi sağlaması ve klinikte değerli sayılacak tanı bilgileri içermesi ise avantajları olarak sıralanmaktadır.

Bütün tartışmalara karşın, KHD analizleri basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan, KHD parametrelerinden birçok çalışmada yararlanılmaktadır. Öyle ki KHD analizleri üzerine sadece 2009 yılında SCI Expanded' ta 1300 den fazla makaleye rastlanmaktadır.

2.3.4. Yutkunmanın KHD'ye etkileri

Fizyolojik olarak yutkunma intratorasik basınçta ani bir değişime neden olur. Intratorasik basınçtaki değişim venöz dönüşü ve kan basıncını etkiler. Bu etkilerin Bainbridge refleksi ve barorefleksi ile kalp atım hızını değiştirdiği düşünülmektedir [25].

Yutkunmanın kalp atım hızı üzerine etkileri ile ilgili literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Kakuchi vd. [30], Gordon vd. [31], Omi vd. [32], diaframatik fıtık, özofagal tümör, akalazyia, spazm gibi özofagal, atrial fibrilasyon, bradikardi, romatizmal kardit, digoksin toksikliği, MI (myocardial infarctus) gibi çeşitli kalp

hastalıkları durumlarında yutkunma sırasında normalden büyük RR aralığı değerleri ortaya çıktığını ve bu durumun vazovagal refleksle hastalarda bayılmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Birkaç çalışmada sağlıklı kişilerde ise yutkunmanın taşikardi oluşturduğu görülmüştür [33,34]. Gilad vd. [35] KHD ve solunum fazı arasındaki ilişkiyi kalp atımı hızının tamamıyla solunumla değişen parametresi RSA (respiratory sinus arhythmia) üzerinden incelemişlerdir. RSA patternini elde ederlerken %20 oranında çeşitli dış etkenlerin durağanlığı bozduğunu göstermişlerdir. Kalp akciğer sistemiyle ilişkili kalp atımı aritmileri, uzun soluma, ani solunum durması gibi bu dış etkenlerin arasında rastgele oluşabilen tükürük yutkunması da gösterilmektedir. Yutkunma ve KHD ilişkisini ortaya koyan başka bir çalışma da Kotani vd. [25] tarafından yapılmıştır. Bu ikili arasındaki ilişki yine RSA'lar ve RR aralıkları incelenerek ortaya konulmuştur. Yutkunma anından önce normal değerlere göre RSA genliğinde artış ve RR aralığında azalış gözlenirken, yutkunma sonrasında normale dönüş gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, Kotani vd. [25], yutkunmanın tek bir solunum döngüsü içerisinde düzelen bir taşikardiye yol açtığını ve solunum ve KHD arasındaki faz ilişkilerinde belirgin bir değişime neden olabileceğini göstermişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu bölümde ilk olarak yutkunmanın KHD GSY üzerine olan etkisini ortaya koyabilmek için tasarlanan deney, deneye katılan deneklerin ve ortamın özellikleri, ikinci olarak ise kayıt sistemi anlatılmıştır. Bir sonraki bölümde deney sonrası elde edilen veriler üzerinde uygulanan QRS tespiti, GSY kestirimi, yutkunma tespiti ve yutkunmaların etkisinin giderilmesi gibi sinyal işleme uygulamaları aktarılmıştır. Son olarak, bu işlemler sonrası KHD parametreleri hesaplanarak yapılan istatistiksel analize değinilmiştir.

3.1. Deney Düzenegi

Yutkunmanın KHD parametreleri üzerine etkisini ortaya koymak için düzenlenen deneye yaş ortalamaları 24 ± 3 , kilo ortalamaları 65 ± 15 olan, 20 (8 kız 12 erkek) genç ve sağlıklı gönüllü denek katılmıştır. Denekler deney hakkında bilgilendirilip, deneye gönüllü katıldıklarına dair yazılı izinleri alınmıştır. Veriler kaydedilirken KHD'yi etkileyebilecek 2.3.2 bölümünde sayılan faktörler dikkate alınmıştır.

Deneyler deneklerin en son yemeklerinden en az 4 saat sonra olmak üzere aç karnına alınmıştır. Ayrıca deneklerden kayıt gününde sigara, kahve, içki içmemeleri ve ilaç kullanmamaları istenmiştir. Ölçüm yapılan dönüştürücü ve elektrotlar bağlandıktan sonra denekler oturur pozisyonda 5 dakika dinlendirilmiştir. Psikolojik faktörleri önleyebilmek için kayıtlar sessiz bir ortamda ve denekler yalnız bırakılarak alınmıştır.

Deneklerden KHD sinyallerini elde etmek için EKG, solunumdaki değişimlerin KHD üzerindeki etkilerini kontrol edebilmek için solunum sinyalleri kaydedilmiştir. Yutkunma anlarını tespit etmenin ivmeölçer, mikrofon veya elektromiyogram (EMG) sinyallerinden yararlanılması şeklinde birkaç yöntemi bulunmaktadır [52-54]. Bu çalışmada yutkunma anındaki seslerin tespitine dayanan mikrofon yöntemi kullanılmıştır. Kayıtlar Başkent Üniversitesi Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Laboratuvarındaki BIOPAC fizyolojik veri toplama sisteminin 3 kanalı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kayıt zamanı 10 dakika olarak ayarlanmıştır. EKG, SL2L

dönüştürücü (0.5 - 35 Hz bant geçiren filtre) ile deneklerin sağ kol, sol kol ve sağ bacaklarına 3 adet elektrot yerleştirilerek; solunum, SS5LB solunum kuvveti dönüştürücüsü (0 Hz - 1KHz bant geçiren filtre) ile deneklerin göğüs çevresine yerleştirilen bir bant aracılığıyla; yutkunma ise SS30L elektronik stetoskop dönüştürücüsü (0.5 Hz – 1 KHz bant geçiren filtre) ile deneklerin boynuna bantlanan bir stetoskop yardımıyla kaydedilmiştir. Tüm sinyaller 1 KHz ile örnekli olarak sayısal ortama aktarılmıştır.

Deneklerden deneyin ilk 4 dakikasında kesinlikle yutkunmamaları, sonraki 4 dakikasında ise belirli aralıklarla yutkunmaları istenmiştir. Deneye katılan 20 denekten 4 tanesi kesinlikle yutkunmaması gereken zamanlarda da yutkunduklarından, analiz için 16 deneğin verileri kullanılmıştır.

3.2. Sinyal İşleme Uygulamaları

3.2.1. Kullanılan QRS bulma algoritması

EKG sinyallerinde; 50 Hz lik güç hattı girişimleri, elektrot kayması, hareket, kasılması, solunum ve elektriksel cihaz kaynaklı çeşitli gürültüler vardır. Friesen vd. [55], 9 adet QRS bulma algoritmasını gürültü duyarlılıklarına göre karşılaştırdıkları çalışmada karışık gürültülü sinyallerde dijital filtre algoritmalarının en iyi performansı gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, Friesen vd.'nin [55] araştırmasında en iyi performansı gösteren dijital filtre seçilmiş ve uygulaması MATLAB' da gerçekleştirilmiştir. Bu algoritma Engelese ve Zeelenberg [56], tarafından geliştirilen algoritmanın modifiye edilmiş halidir.

Algoritmada ilk olarak eşitlik 3.1'deki gibi 50 Hz lik band durduran filtre kullanılmış olup, sonrasında sinyal eşitlik 3.2'deki dijital alçak geçiren filtreden geçirilmiştir.

$$Y_0(n) = X(n) - X(n - 4) \quad (3.1)$$

$$Y_1(n) = Y_0(n) + 4Y_0(n - 1) + 6Y_0(n - 2) + 4Y_0(n - 3) + Y_0(n - 4) \quad (3.2)$$

Alçak geçiren filtreden çıkan sinyalin genliğinin algoritmadaki pozitif eşik değerini geçtiği nokta bulunmuş ve bu nokta sonraki 40 örnekleme bölgesinin başlangıç noktası kabul edilmiştir. Bu bölgede yapılan kontrollerden herhangi biri algoritmada aşağıdaki gibi belirtilen herhangi bir şartı sağlıyorsa nokta QRS bileşeninin R noktası olarak alınmış ve zamanı kaydedilmiştir [20].

1. Koşul : $Y1(i + j) < -21.0$ $0 < j < 40$
2. Koşul : $Y1(i + j) < -21.0$ $0 < j < 40$ ve $Y1(i + k) > 21.0$ $j < k < 40$
3. Koşul : $Y1(i + j) < -21.0$ $0 < j < 40$ ve $Y1(i + k) > 21.0$ $j < k < 40$ ve
 $Y1(i + 1) < -21.0$ $k < 1 < 40$

Birbirini takip eden R dalgaları arası zamanlar hesaplanarak KHD sinyalleri elde edilmiştir.

3.2.2. KHD GSY kestirimi

KHD kısa dönem spektral analizlerinde kullanılan yöntemler parametrik ve parametrik olmayan metotlar olarak ikiye ayrılır [1,3,6,7]. Bu çalışmada; yutkunmasız ve yutkunmalı bölgelerden seçilen 120 şer saniyelik durağan sinyallerin güç spektrumları bulunurken kısa süreli kayıtlarda daha iyi sonuç vermesi ve düzgün spektral bileşenler ortaya çıkarmasından dolayı AR tabanlı parametrik yöntemlerden Yule Walker metodu seçilmiştir. AR tabanlı metotların dezavantajı seçilen model derecesinin doğrulanmasına ihtiyaç duyulmasıdır. KHD analizleri için en iyi AR derecesinin tespitine yönelik çalışmalar dikkate alınarak [57,58], model derecesi 18 olarak seçilmiştir. Güç spektral yoğunluğu (GSY) bulunmadan önce; KHD sinyalleri kübik spline interpolasyonla 2 Hz ile örneklenmiş ve ortalamaları atılmıştır.

AR tabanlı parametrik metotlarda GSY hesabı için öncelikle oto-kovaryans hesabı yapılır. Yule-Walker yönteminde sinyallerin oto kovaryansları eşitlik 3.3 ile hesaplanır.

$$\hat{r}(k) = \frac{1}{N - k} \sum_{t=k+1}^N y(t)y^*(t - k) \quad 0 \leq k \leq N - 1 \quad (3.3)$$

y : sinyal örnekleri

N : örnek sayısı cinsinden sinyal uzunluğu

k : oto-kovaryans indeks

AR parametreleri; oto-kovaryans örnekleri kullanılarak eşitlik 3.4'teki Yule Walker denkleminde göre hesaplanır.

$$\begin{bmatrix} r(0) & r(-1) & \dots & r(-n) \\ r(1) & r(0) & \dots & \dots \\ \dots & \dots & r(-1) & \dots \\ r(n) & \dots & \dots & r(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ a_1 \\ \dots \\ a_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_p^2 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

a : AR parametreleri

ε_p : beyaz gürültü

GSY ise eşitlik 3.4'teki Yule Walker eşitliğinden elde edilen AR parametrelerinin eşitlik 3.5'te kullanılmasıyla elde edilir.

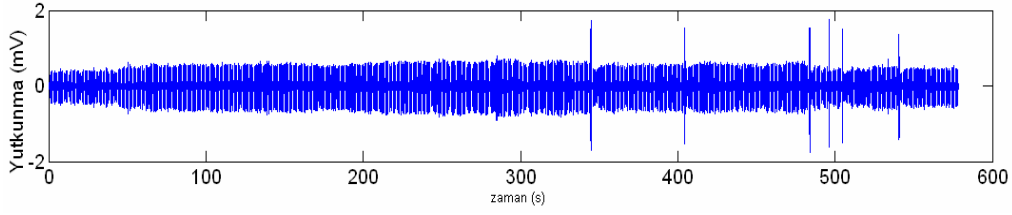
$$P_{AR}(f) = \frac{1}{f_s} \frac{\varepsilon_p}{\left| 1 + \sum_{k=1}^p a_p(k) e^{-2\pi j k f / f_s} \right|^2} \quad (3.5)$$

f_s : örnekleme frekansı

f : fiziksel frekans

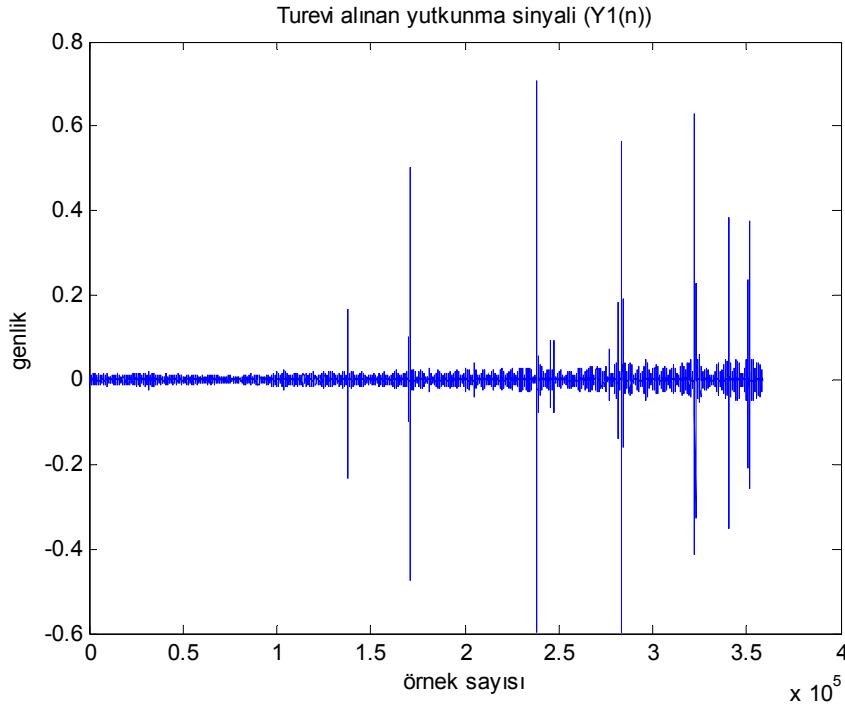
3.2.3. Yutkunma zamanlarının otomatik tespiti

Yutkunmaların KHD' de oluşturdukları etkileri giderebilmek için KHD ile eş zamanlı kaydedilen yutkunma sinyalleri üzerinden yutkunmaların zamanlarını otomatik olarak belirleyen bir algoritma geliştirilmiştir. Şekil 3.1'de deneylerimiz sırasında kaydettiğimiz yutkunma sinyalinin bir örneği gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Boğazdan kaydedilen ses sinyalleri

Yutkunmalar sırasında sinyalde ani ve daha yüksek genlikli değişimlerin olduğu görülmektedir. Bu yüzden yüksek genlikli değişimleri daha da belirginleştirebilmek için, bu $(Y(n))$ ses sinyalinin karesi $(Y0(n))$ alındıktan sonra, yavaş değişimlerin bastırılması için Şekil 3.2'deki gibi bir sonuç elde edilmiştir.



Şekil 3.2 Türevi alınan yutkunma sinyali (Y1(n))

Elde edilen sinyalin $(Y1(n))$ maksimum genliğinin %20 si eşitlik 3.6'daki gibi eşik değeri olarak belirlenmiş ve sinyal örnekleri baştan sona taranarak bu değeri geçen ilk örnek yutkunma zamanı olarak kaydedilmiştir. 3000 örnek atlanarak aynı yutkunmanın tekrar tespiti önlenmiş ve sinyalin sonuna kadar aynı işlemler devam ettirilmiştir.

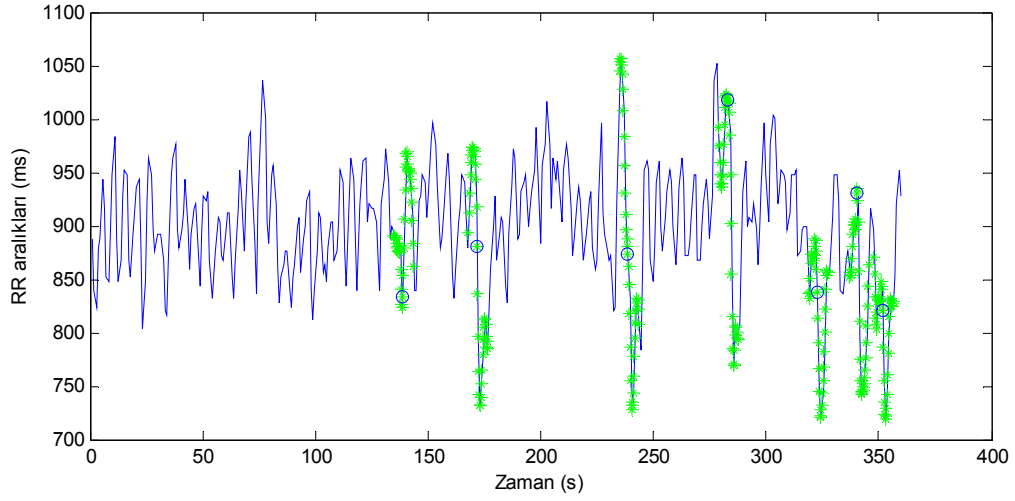
$$\text{Eşik değeri} = 0.20 \max [Y1 (n)] \quad (3.6)$$

3.2.4. Yutkunmadan etkilenen sinyal bölgelerinin GSY üzerine etkisinin yok edilmesi

Yutkunmadan etkilenen sinyal bölgelerinin GSY üzerine etkisinin yok edilmesi, literatürde kayıp verilerin GSY üzerine etkilerinin giderilmesinde kullanılmış bir yöntem [59] ile gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle; yutkunma zamanları yutkunma sinyali üzerinden 3.3.3. bölümünde anlatıldığı gibi bulunduktan sonra, eş zamanlı kaydedilen EKG'den elde edilen ve 2 Hz ile eşit aralıklarla örneklenen KHD sinyali üzerinde de Şekil 3.3'te görüldüğü gibi yutkunma zamanları bulunur.

Tüm sinyallerdeki yutkunma kaynaklı bozulmalar göz ile incelenerek, yutkunma anlarından önceki ve sonraki örnek sayıları sırayla 4 ± 2 ve 5 ± 2 olarak bulunmuştur. Yutkunmadan etkilenen bölgeleri yok etmek için kullanılacak otomatik algoritma için, KHD sinyali üzerinde yutkunma anlarından önceki 8, sonraki 9 örnek yutkunmadan etkilenmiş bölge olarak belirlenmiştir. Şekil 3.3'te yeşil yıldızlarla gösterilen bölgeler KHD de yutkunma anlarından önceki 8 sonraki 9 örneği içine alan bölgelerdir. KHD sinyali $y(k)$ üzerinden yutkunma kaynaklı bozuklukları işaretlemek için öncelikle 0 ve 1'lerden oluşan $m(k)$ dizisi oluşturulur.

$$m(k) = \begin{cases} \text{Eğer } y(k) \text{ yutkunmasız bölgede ise} & 1 \\ \text{Eğer } y(k) \text{ yutkunmalı bölgede ise} & 0 \end{cases}$$

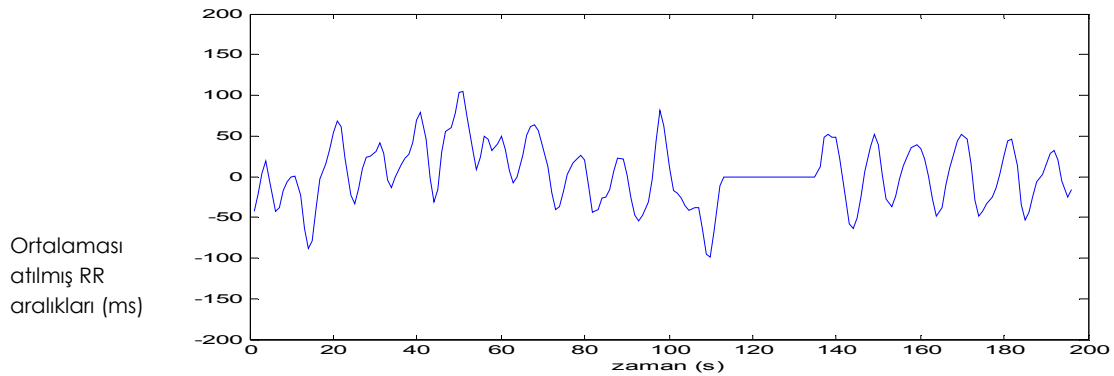


Şekil 3.3 KHD üzerinden yutkunmadan etkilenen bölgelerin tespiti

Yutkunmasız bölgelerin ortalamasının tüm KHD sinyalinden $y(k)$ çıkarılmasıyla elde edilen sıfır etrafında dalgalanan $\gamma(k)$ dizisi ile $m(k)$ dizisinin çarpılarak, Şekil 3.4'teki gibi ortalaması atılmış ve yutkunmalı bölgeler sıfırlanmış eşitlik 3.7'deki gibi bir $\zeta(k)$ dizisi elde edilir.

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

Bu dizi eşitlik 3.8'deki gibi kovaryans örneklerinin hesabında kullanılır.



Şekil 3.4 Ortalaması atılmış ve yutkunmalı bölgeler sıfırlanmış KHD sinyali (ζ dizisi)

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

Elde edilen otokovaryans kestirimi, eşitlik 3.3'teki gerçek kovaryansın biaslanmış tahminidir. Öyle ki; eğer KHD sinyalinde hiçbir yutkunma kaynaklı bozulma yoksa eşitlik 3.3 ve eşitlik 3.8 aynı sonucu verecektir.

3.3. Hesaplanan Parametreler

Yutkunmasız, yutkunmalı ve yutkunmaların etkisini yok etmek üzere uygulanan yöntemin uygulandığı KHD sinyalleri üzerinden; ESC/NASPE Task Force [3] tarafından, 1996'da tarif edildiği şekilde; zaman düzleminde ortalama RR aralığı, RR aralığı standart sapması; frekans düzleminde ise KHD güç spektrumu üzerinden VLF, LF, HF bölgelerinin güçleri, toplam güç ve LF/HF oranı hesaplanmıştır. VLF, LF, HF güçleri; güç spektrumu üzerindeki ilgi frekans aralıklarının altında kalan alanların nümerik yamuk yöntemine göre hesaplanması ile bulunmuştur. Bu parametrelere ek olarak KHD'nin RSA bileşeni de Kotani vd.'nin çalışmasındaki gibi her bir solunum döngüsü içerisinde KHD sinyalinin en yüksek ve en düşük noktaları arası farklar hesaplanarak analizlere dahil edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

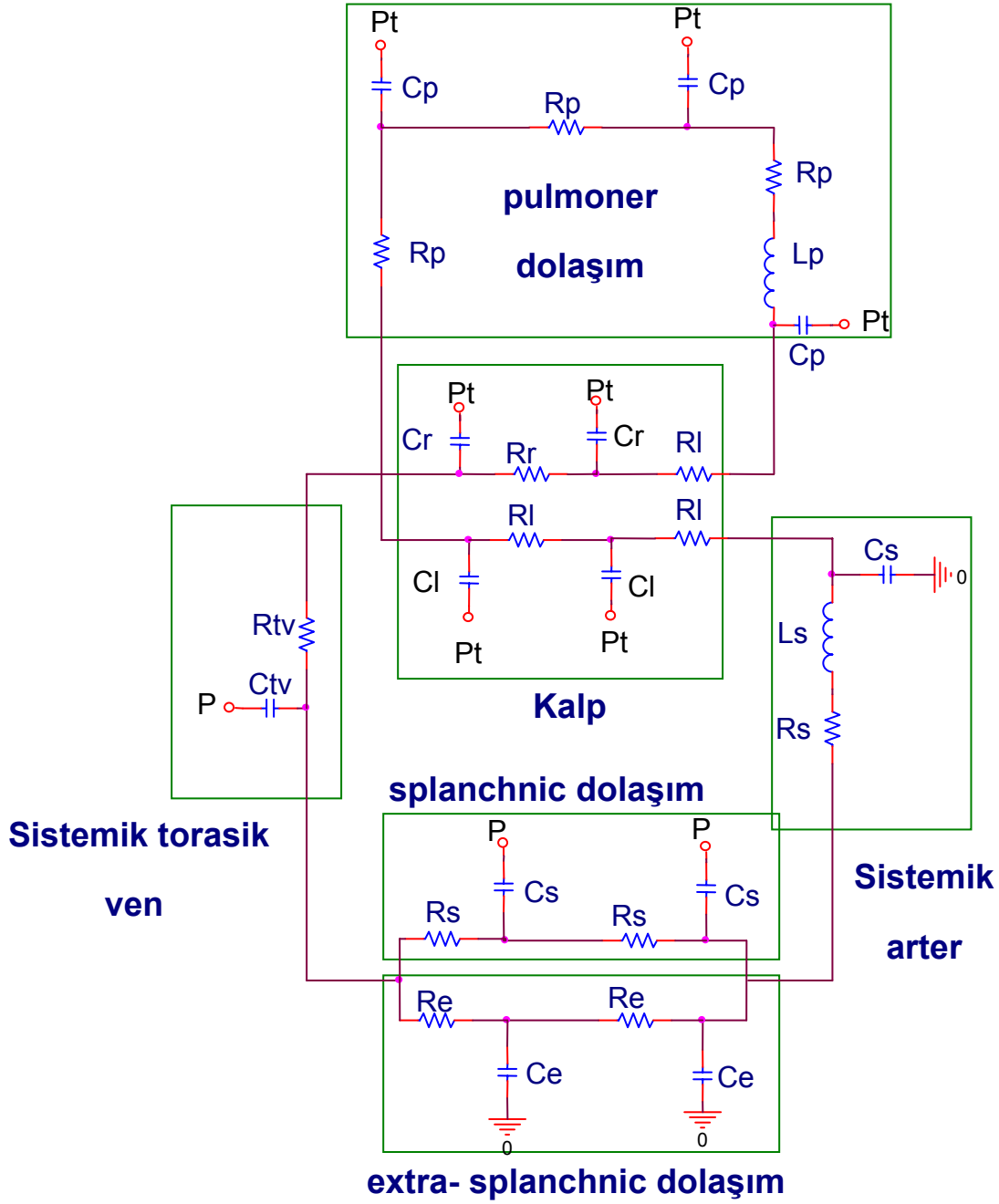
İstatistiksel analiz için; yutkunmasız bölgeden hesaplanan verilerle (I), yutkunmalı (II) ve yutkunmaların etkisini yok etmek üzere uygulanan yöntemle elde edilen (III) veriler karşılaştırılmıştır. Verilere istatistiksel test uygulanmadan önce normal dağılıma uygunluklarına bakmak için Minitab paket programındaki Anderson Darling normalite testi uygulanmış, verilerin normal dağılıma uygun oldukları görülmüştür. Her 3 veri grubunda da değerler aynı bireylerden elde edildiği için eşleştirilmiş student t-test kullanılmıştır. P<0.05' in altındaki değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

3.5 Yutkunmanın KHD Üzerine Etkisinin Kaynağının Araştırılması

Yutkunmanın KHD sinyali üzerinde oluşturduğu etkinin kaynağı henüz araştırılmamıştır. Kotani vd.'nin [25] yutkunmanın intratorasik basınçta değişimler oluşturduğunu ve KHD'nin o yüzden değiştiğini söyledikleri, Gilad vd.'nin [35] yutkunma ile KHD ve solunum arası faz ilişkisinin değiştiğini gösterdikleri, Selley vd.'nin [60] yutkunma ile solunumun değiştiğini söyledikleri ve Pöyhönen vd.'nin [17] solunum frekansı ve hacminin değişimiyle KHD nin değiştiğini ortaya koydukları çalışmalara dayanarak; bu etkinin yutkunma sırasında solunumda oluşan değişimlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılmıştır.

Bu amaçla, Ursino ve Magosso tarafından geliştirilen Şekil 3.5'teki solunum – kardiyovasküler sistem etkileşimi matematiksel modeli kullanılmıştır [61]. Seçilen model, solunumun kardiyovasküler sistem üzerine olan etki mekanizmalarını, iyi bir şekilde modellemesi sebebi ile tercih edilmiştir. Göğüs kafesi çevresinden kaydedilen solunum sinyalinin modele ne şekilde giriş olarak uygulanıp nasıl KHD sinyali elde edildiği Yıldız ve İderi'nin [18] solunumun KHD üzerine etkisini inceleyen deneysel ve model bazlı çalışmalarında ayrıntılı olarak anlatılmıştır [18,44,62].

Şekil 3.5 te görüldüğü gibi fizyolojik parametreler direnç, kapasitör ve bobin gibi modellenmiştir. Kardiyovasküler parametrelerin hepsi, diferansiyel denklemler şeklinde birbiriyle etkileşimli matematiksel eşitliklerin bir döngü içerisinde sürekli çözümleri ile tespit edilmektedir. Kalp atıp periyodu; solunumdan kaynaklı sistemik arter kan basıncı ve akciğer hacmi değişimlerinin tetiklediği Şekil 3.6'da görülen kontrol mekanizması ile OSS'nin sempatik veya parasempatik sinir sistemlerinin aktifliklerini belirlemesi sonucu değişmektedir. Sempatik ve parasempatik etkilerin toplandığı ve alt üst limitlerle sınırlandırıldığı 'integrate and fire' modelde ventrikül aktivasyon fonksiyonunun maksimum değere ulaştığı noktalar R noktaları olarak alınarak, bunlar arasındaki farklardan model KHD sinyali elde edilmiştir.



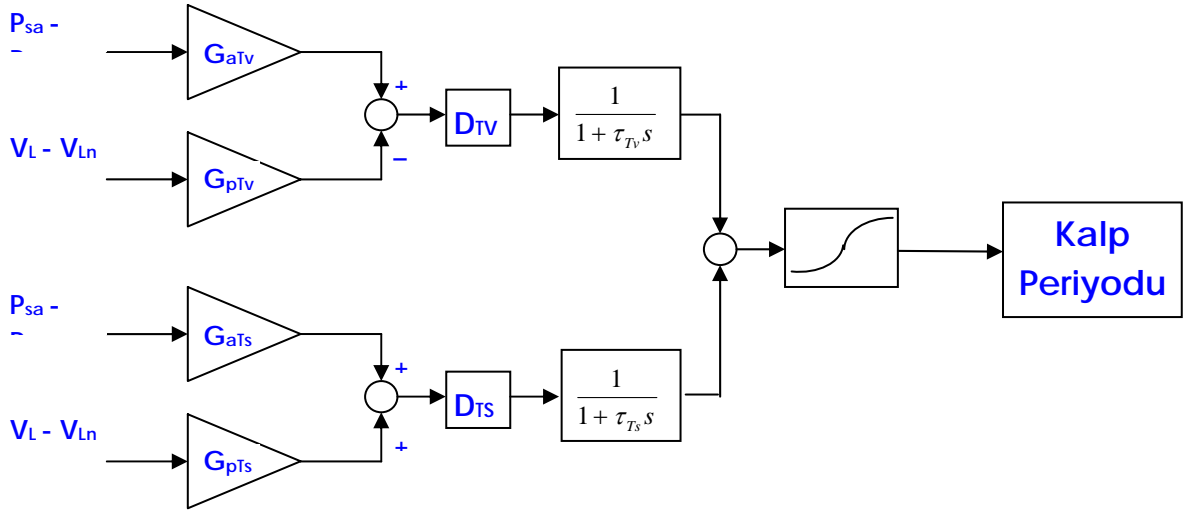
Şekil 3.5 Usino ve Magosso matematiksel kardiyovasküler modeli [61]

$C_{rv,ra,lv,la,pa,pp,pv,sa,sp}$: sağ ventrikül ve atrium, sol ventrikül ve atrium, pulmoner arter, periferal ve ven, sistemik arter ve periferal kompliansları

$R_{rv,ra,lv,la,pa,pp,pv,sa,sp}$: sağ ventrikül ve atrium, sol ventrikül ve atrium, pulmoner arter, periferal ve ven, sistemik arter ve periferal dirençleri

L_{pa}, L_{sa} : pulmoner ve sistemik arter inertansları

P_{pa}, P_{sa} : pulmoner ve sistemik arter basınçları



Şekil 3.6 Modelin Kontrol Mekanizması

P_{sa} : arteriyel basıncın normal ortalama değeri

V_L : akciğer hacmi

V_{Ln} : akciğer hacminin normal ortalama değeri

G_{aTv} , G_{pTv} : arteriyel baroreseptörlerin ve pulmoner streç reseptörlerin kazançları (vagal)

G_{aTs} , G_{pTs} : arteriyel baroreseptörlerin ve pulmoner streç reseptörlerin kazançları (sempatik)

DT_x : vagal / sempatik aktivitelerdeki mutlak gecikmeler

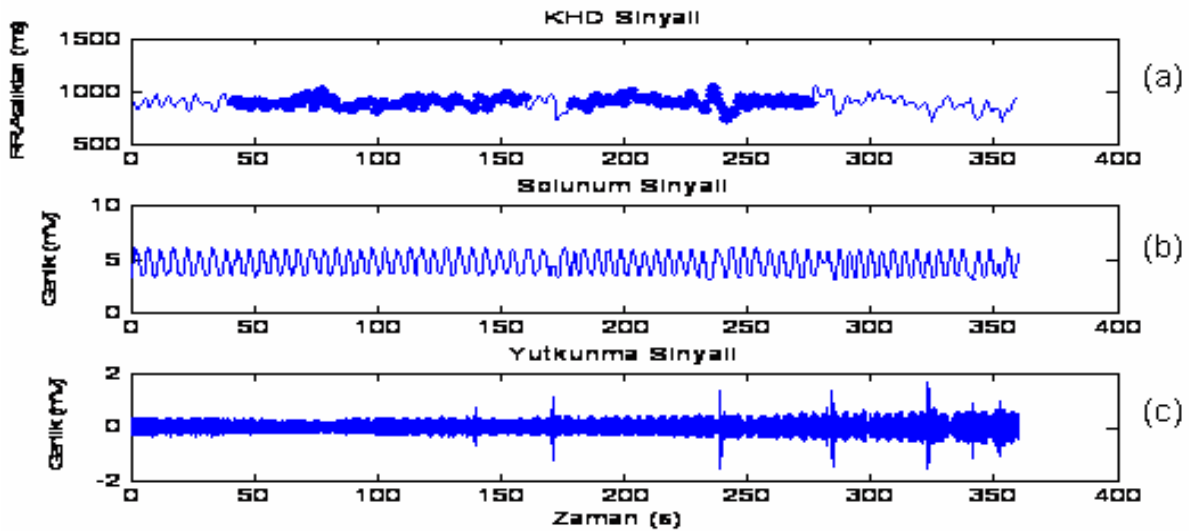
T_{Tx} : vagal / sempatik aktivite zaman sabiti

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Deney sonrasında elde edilen kayıtlar üzerine uygulanan işlemlerin sonuçları bu bölümde anlatılmaktadır. 4.1 bölümünde yutkunmanın KHD parametreleri üzerine etkisi seçilen yutkunmalı ve yutkunmasız 2 bölgenin parametreleri incelenerek hem grafiksel hem de istatistiksel olarak yorumlanmıştır. Yutkunmanın KHD üzerine etkisini gidermek için uygulanan metodun simülasyonu ve yutkunmalı bölgeye uygulanması sonucu elde edilen KHD parametreleri 4.2'de anlatılarak yine grafiksel ve istatistiksel olarak yorumlanmıştır. Son olarak yutkunma kaynaklı KHD değişimlerinin kaynağını açıklamaya yönelik çalışmalar 4.3 bölümünde anlatılmıştır.

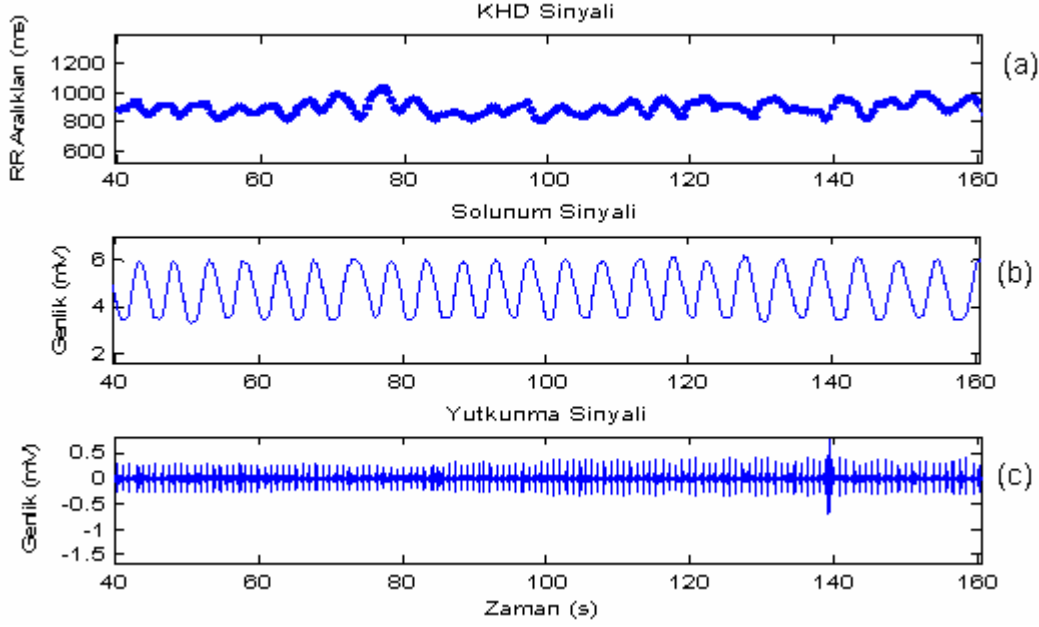
4.1. Yutkunmanın KHD'nin Parametreleri Üzerine Etkileri

Yutkunmanın KHD parametreleri üzerine etkisini incelemek için ilk olarak, yutkunmasız ve yutkunmalı bölgelerden seçilen 120'şer saniyelik KHD sinyalleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.1 'de EKG sinyalinden elde edilmiş KHD, solunum ve yutkunma sinyallerine bir örnek verilmiştir. Analizler için seçilen yutkunmasız ve yutkunmalı bölgeler koyu renkte gösterilmiştir. Yutkunmanın KHD parametreleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla geliştirilen program Ek1'de verilmiştir.

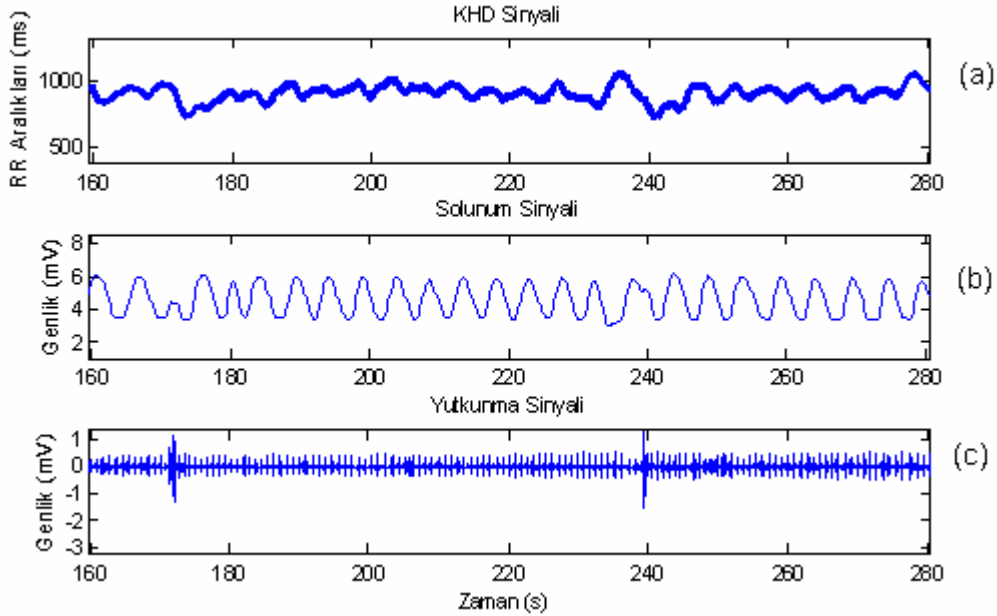


Şekil 4.1 Kaydedilen a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali örnekleri

Şekil 4.1'de görülen KHD, solunum ve yutkunma sinyallerinin seçilen yutkunmasız bölgeleri Şekil 4.2'de, yutkunmalı bölgeleri ise Şekil 4.3'te büyütülmüş olarak gösterilmektedir.



Şekil 4.2 Örnek bir seçili yutkunmasız bölgenin KHD, solunum ve yutkunma sinyali



Şekil 4.3 Örnek bir seçili yutkunmalı bölgenin a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali

Yutkunma sinyali kaydedilirken deneklerin boğazına yerleştirilen stetoskop aracılığıyla sesler algılandığından deneklerin o andaki kalp sesleri de yutkunma sinyalinde alçak genlikli olarak görülmektedir. Ancak yutkunma anlarında gırtlak hareketleriyle belirli bir ses oluştuğundan bu anlarda sinyalde yüksek genlikli bileşenler görülmektedir.

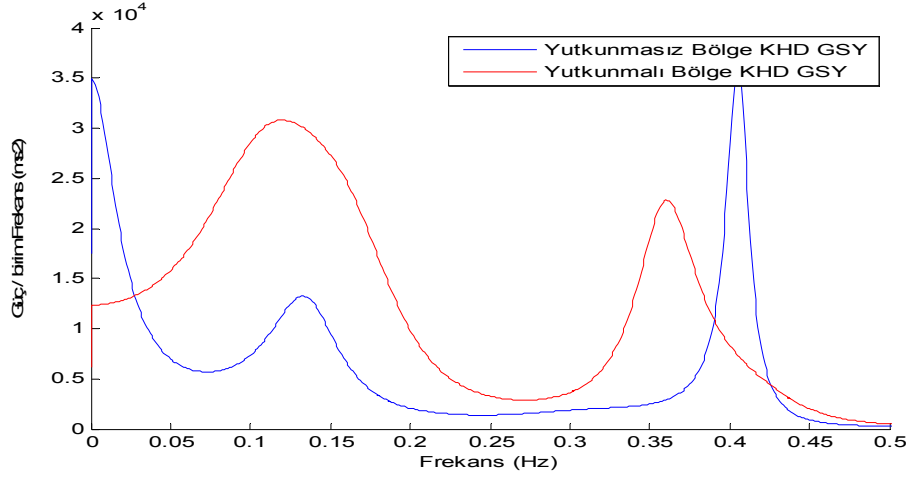
Yutkunma sinyalindeki yutkunma anlarına bakarak, eş zamanlı kaydedilen KHD'de de stabiliteyi bozan bir takım kısa süreli farklı dalgalanmalar gözlenmektedir. Yutkunma anlarında RR aralığı değerlerinde önce ani bir azalma, daha sonra bir veya birkaç solunum periyodunda toparlanıp tekrar önceki seviyelerine dönme şeklinde bir değişim gözlenmektedir. KHD'nin yanı sıra solunum sinyalinde de yutkunma esnasında solunum periyodunda ve genliğinde artış görülmektedir. Bunun nedeni de yutkunma anında farinksin solunum görevini yerine getirememesidir [63].

Kotani vd [25] çalışmasında da bu çalışmadakine benzer şekilde yutkunma ile birlikte önce RR aralıklarında bir azalma daha sonra bir veya birkaç solunum periyodu içerisinde eski haline dönme şeklinde bir değişim gözlenmiştir. Buradaki sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz bir başka çalışma ise Gilad vd. [35] tarafından gerçekleştirilmiştir. Gilad vd. [35] çalışmalarında yutkunma ile solunum ve KHD arasındaki faz ilişkisinin bozulduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da elde edilen KHD sinyallerine bakıldığında; soluk alma ve vermeye göre belirli şekilde değişim gösteren KHD sinyalinin yutkunma sırasında farklı bir değişim gösterdiği yani solunumla arasındaki faz ilişkisinin değiştiği görülmüştür.

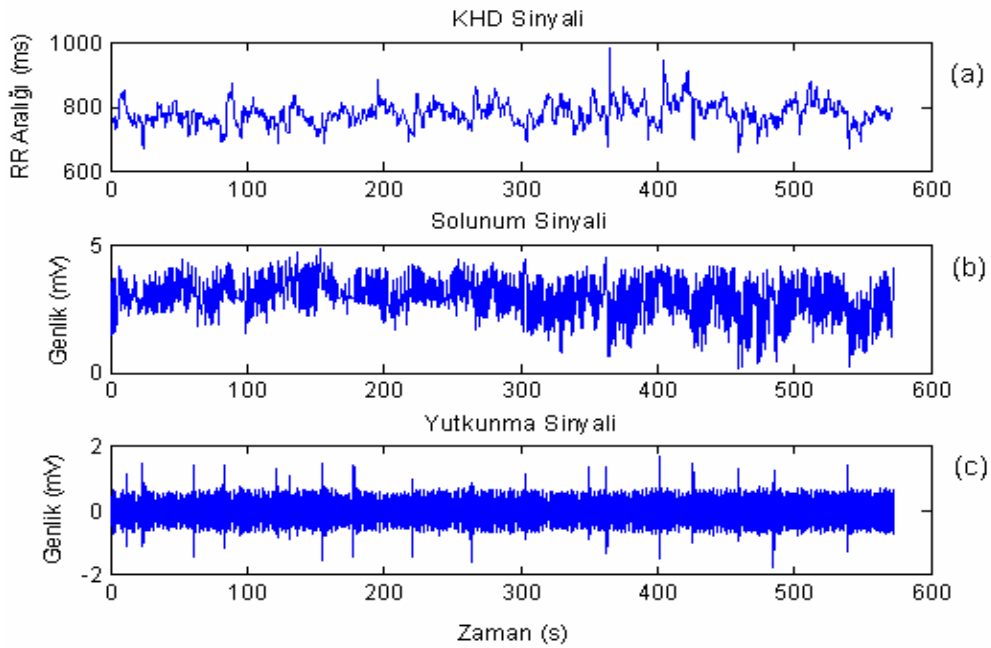
Frekans düzleminde bir karşılaştırma yapabilmek için, yutkunmasız ve yutkunmalı bölgelerden seçilmiş KHD sinyallerinin GSY'leri şekil 4.4'te aynı grafik üstünde gösterilmiştir. Yutkunmasız bölgenin GSY'si mavi, yutkunmalı bölgenin GSY'si kırmızı çizgi ile gösterilmiştir. Şekle göre; VLF gücünde çok büyük bir değişim görülmemekle beraber, yutkunmalı bölgenin LF gücünde oldukça büyük, HF gücünde ise hafif bir artış görülmektedir.

Yutkunmanın KHD üzerinde yarattığı etkinin sayısal olarak değerlendirilebilmesi için, KHD' den seçilen yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelerinin GSY parametreleri ve bazı

zaman düzlemi KHD parametreleri Tablo 4.1'de karşılaştırılmıştır. 20 kişilik denek grubundan 4 tanesi yutkunmamaları istenilen ilk 4 dakikada da, Şekil 4.5'teki gibi, istemsiz olarak yutkundukları için bu deneklerin verileri analizlere dahil edilmemiştir.



Şekil 4.4 Yutkunmasız ve yutkunmalı KHD bölgelerinin GSY'leri



Şekil 4.5 Yutkunmaların sık görüldüğü örnek bir a) KHD, b) solunum ve c) yutkunma sinyali

Tablo 4.1 Yutkunmalı ve yutkunmasız bölgeler için deneysel ve istatistiksel sonuçlar

N=16	Yutkunmasız Bölge (I)	Yutkunmalı Bölge (II)	P
VLF (ms²)	168,89 ± 100,06	244,07 ± 89,31	0,003
LF(ms²)	514,73 ± 323,12	907,21 ± 670,98	0,005
HF(ms²)	575,75 ± 373,87	749,14 ± 658,06	0,169
Toplam Güç (ms²)	1259,36 ± 644,23	1900,41 ± 1292,65	0,0074
LF / HF	1,28 ± 1,32	1,52 ± 1,03	0,366
Ortalama RR (ms)	854,34 ± 77,63	864,51 ± 85,57	0,4923
Std RR (ms)	37,32 ± 10,21	44,63 ± 12,59	0,0017
RSA (ms)	74,27±27,43	85,13±26,58	0,0005

İstatistiksel farklılık görülen parametreler koyu renkle gösterilmiştir.

Yutkunmalı bölge için hesaplanan tüm KHD parametreleri yutkunmasız bölge parametrelerine göre artış göstermesine rağmen; VLF, LF, toplam güç, standart sapma ve RSA değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Bu çalışma yutkunma sırasında standart KHD parametrelerinde görülen değişimleri ortaya koyan ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Kotani vd. [25] tarafından yutkunmanın KHD üzerindeki etkisi incelenirken kullanılan standart KHD parametreleri dışındaki RSA ölçümünde, burada da yutkunma anlarında Kotani vd [25] ile benzer değişimler görülmüştür.

4.2. Yutkunmanın KHD GSY'si Üzerine Etkisinin Giderilmesi

Yutkunma dolayısı ile KHD de görülen değişimler, kaynağının yutkunma olduğu bilinmeden analizlere dahil edilirse, KHD analizlerinin güvenilirliğini olumsuz etkileyecektir. Analizlerin güvenilirliği için seçilen bölgelerde yutkunma olmamasına dikkat edilebilir. Ancak; kısa dönem (2-15 dk) KHD kayıtlarında her zaman analizler için yeterli uzunlukta (2-5 dk) yutkunmasız bölge bulmak mümkün olmamaktadır.

Ayrıca, KHD analizi konusundaki birçok çalışmanın KHD sinyallerinin zaman-frekans analizi üzerine yoğunlaştığı düşünülürse, yutkunmanın KHD sinyali üzerine etkisini giderici bir yöntem kullanmak bu alandaki çalışmaların doğruluğu için de gerekli olmaktadır.

Yutkunmanın KHD GSY'si üzerine etkisinin giderilmesi için kullanılan metot, yutkunmanın etkisi ile değişen KHD kısımlarının kayıp veri olarak kabul edilmesi mantığına dayanmaktadır. Yöntem gerçek KHD sinyallerine uygulanmadan önce etkinliği simülasyonlarla test edilmiştir. Bu amaçla KHD sinyalleriyle benzer özelliklerde, 120 saniye uzunluğa, 0.25 Hz'lik frekansa, 20 mVp-p genliğe sahip olan, 2 Hz ile örneklenmiş Şekil 4.6a'daki gibi bir sinüs sinyali oluşturularak, kullanılacak metot denenmiştir. Oluşturulan sinüs sinyalinin gücü teorik olarak;

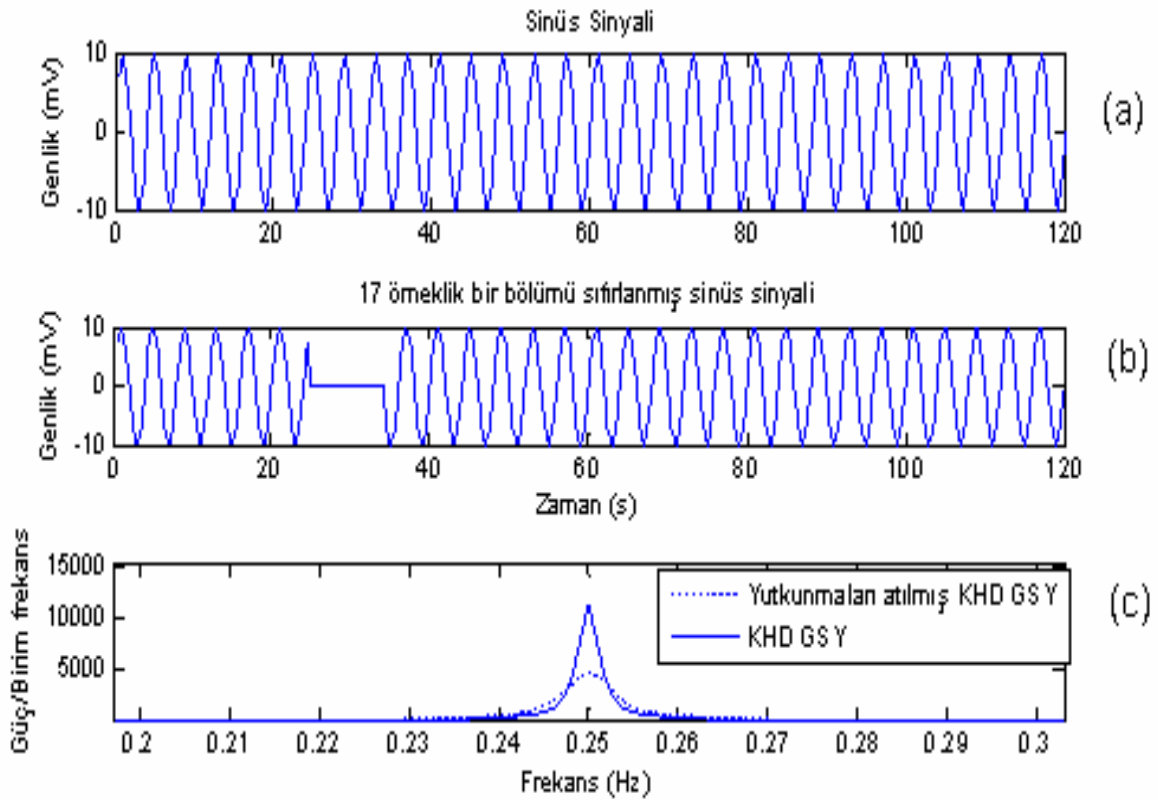
$$\text{Power} = (0.707 \cdot V_p)^2 \quad (4.1)$$

50 mW olarak hesaplanmıştır. Diğer taraftan, kullandığımız Yule Walker GSY kestirimi metoduyla hesaplanan güç değeri ise 49.8009 mW' tır. Bu, kullanılan GSY tahmin yönteminin % 0.4' lük bir hata ile sonuç verdiğini göstermektedir.

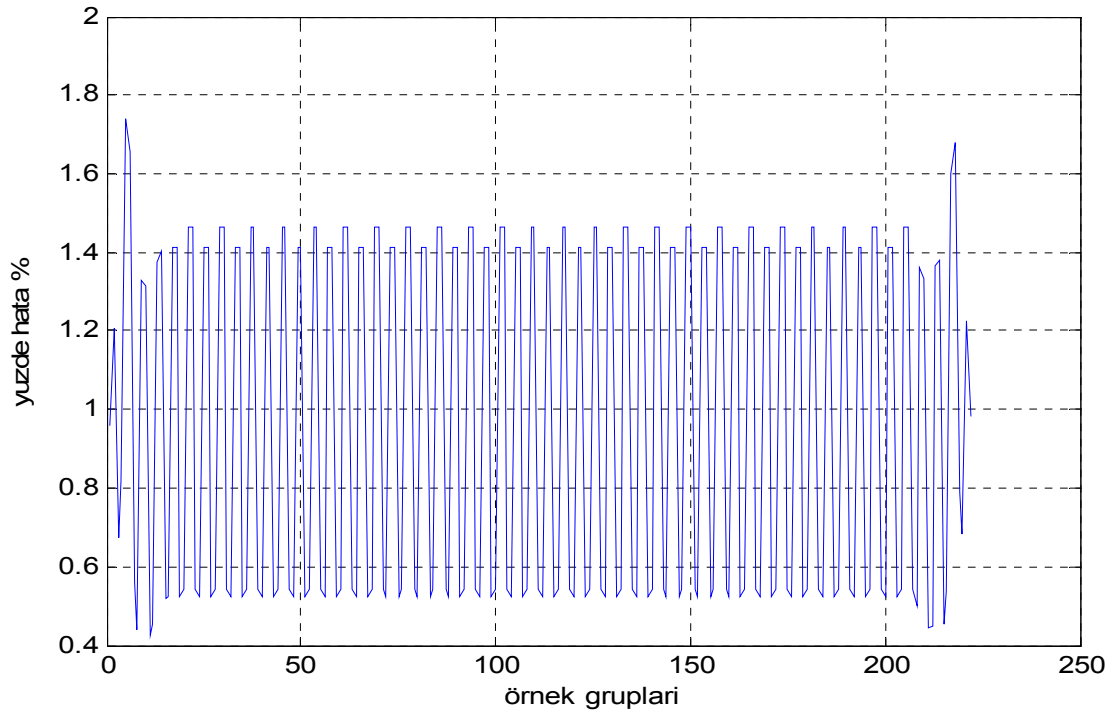
Kullanılan sinüs sinyalinin 50. örneğinden 67. örneğine kadar ortalama yutkunma süresi olan 17 örneklilik kısımları Şekil 4.6b'deki gibi kayıp veri olarak kabul edilerek GSY kestirimi yapılmıştır. Şekil 4.6c'deki gibi elde edilen GSY eğrilerinden hesaplanan parametreler üzerinden yöntemin etkinliğini test edilmiştir. Sinyalde 17 örneklilik bölgeler baştan sona sıra ile kayıp veri olarak kabul edilerek gerçekleştirilen GSY tahminlerinin hata miktarları Şekil 4.7'de görülmektedir. Ortalama hata değerinin %0.98, minimum hatanın %0.07, maksimum hatanın ise %1.75 olduğu ve kayıp veri kısmının sinyalin en başındaki veya en sonundaki 17 örneklilik bölgede olması durumlarında ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum, yutkunma kaynaklı bozulmaların giderilmesi için kullanılacak metodun teoride kabul edilebilir hata payına sahip olduğunu göstermektedir.

Oluşturduğu hata payının kabul edilebilir olduğu görüldükten sonra metot yutkunmanın KHD üzerine etkilerini incelerken seçilen yutkunmalı ve yutkunmasız

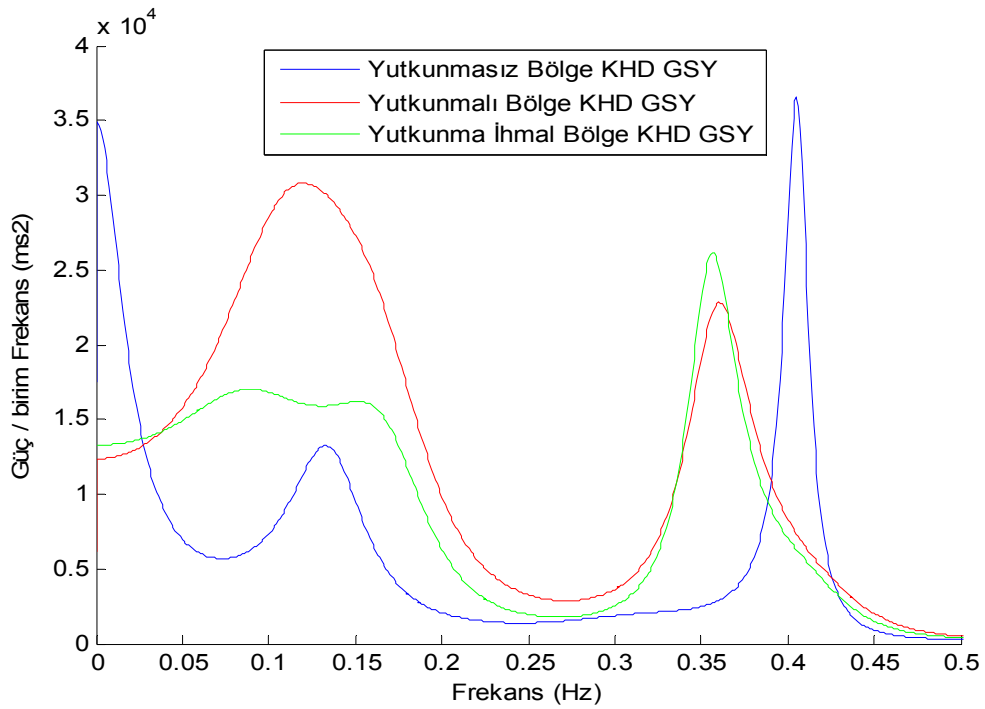
bölgelere uygulanmıştır. Bu amaçla geliştirilen MATLAB kodu Ek2’de verilmiştir. Şekil 4.8’de yutkunmaların etkisinin giderildiği örnek bir KHD GSY’si görülmektedir. Metodun yutkunma kaynaklı değişim içeren bölgeye uygulanması ile elde edilen GSY’de, VLF ve LF bölgelerinin güçlerinde büyük bir azalma görülürken, HF çok fazla değişmemiştir. Sayısal bir karşılaştırma için yutkunmasız, yutkunmalı ve yutkunmanın etkisinin yok edildiği durumlardaki KHD parametreleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tablo 4.1’de yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelere ait GSY’lerde görülen istatistiksel farklılıklar, Tablo 4.2’de görülmemektedir. Yutkunmaların etkileri GSY üzerinden yok edildiği için KHD üzerinden hesaplanan RSA parametresi hesaplanamamıştır.



Şekil 4.6 Simülasyon için kullanılan a) sinüs sinyali, b) kayıp veri bölgesi sıfırlanmış sinüs sinyali ve c) her iki sinyalin GSY eğrileri



Şekil 4.7 Metodun simülasyonu sonucu sinyal üzerinde baştan sona farklı bölgelerin kayıp veri kabul edilmesiyle elde edilen hata yüzdeleri



Şekil 4.8 Yutkunmalı, yutkunmasız ve yutkunmaların etkisi giderilmiş GSY örnekleri

Tablo 4.2 Yutkunmalı, yutkunmasız ve yutkunmaların etkisi giderilmiş bölgeler için deneysel ve istatistiksel sonuçlar

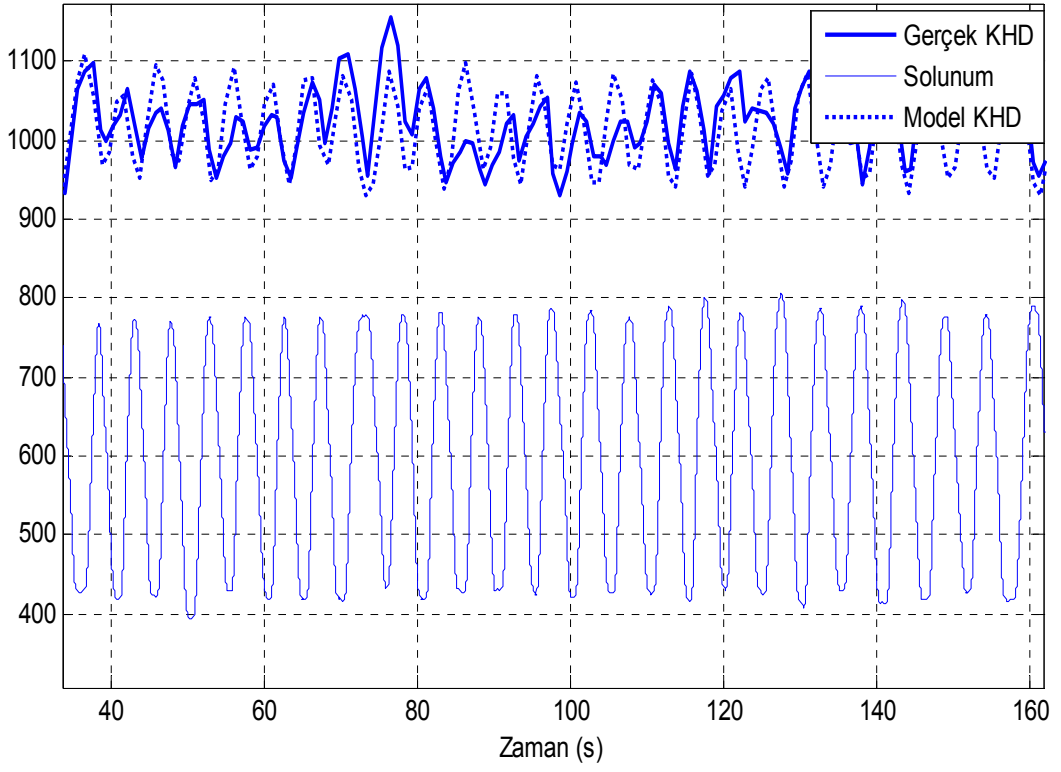
N=16	Yutkunmasız Bölge I	Yutkunmalı Bölge II	Yutkunma İhmal Bölge III	P	
				I:II	I:III
VLf	168,89 ± 100,06	244,07 ± 89,31	206,93 ± 102,92	I:II	0,003
				I:III	0,059
LF	514,73 ± 323,12	907,21 ± 670,98	564,78±465,71	I:II	0,005
				I:III	0,444
HF	575,75 ± 373,87	749,14 ± 658,06	585,47±517,59	I:II	0,169
				I:III	0,908
Toplam Güç	1259,36 ± 644,23	1900,4 ± 292,65	1357,18 ± 970,31	I:II	0,0074
				I:III	0,4770
LF / HF	1,28 ± 1,32	1,52 ± 1,03	1,20 ± 0,95	I:II	0,366
				I:III	0,693
Ortlama RR	854,34 ± 77,63	864,51 ± 85,57	866,54±85,25	I:II	0,4923
				I:III	0,0737
Std RR	37,32 ± 10,21	44,63 ± 12,59	38,26±10,91	I:II	0,0017
				I:III	0,4793
RSA	74,27±27,43	85,13±26,58	-	I:II	0,0005
				I:III	-

İstatistiksel farklılık görülen parametreler koyu renkle gösterilmiştir.

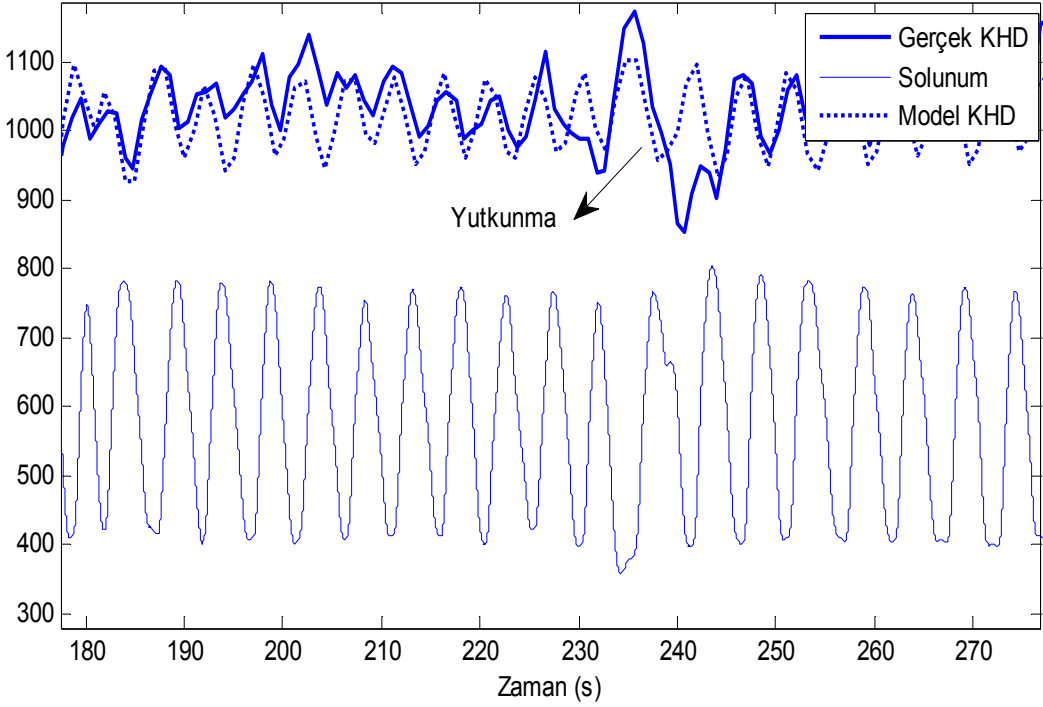
4.3 Yutkunmanın KHD Üzerine Etkisinin Kaynağının KVS-solunum modeli ile incelenmesi

Kullanılan KVS-solunum modeli simulasyon programı Ek3'te verilmiştir. Deneyler sırasında kaydedilen yutkunmasız bölgeden seçilmiş solunum sinyallerinin modele uygulanması ile elde edilen model KHD ve gerçek KHD sinyalleri solunum sinyali ile birlikte Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

Solunum sinyalinin genlik ve frekansı yutkunmasız bölgede oldukça durağandır. Bu bölge için gerçek ve model KHD'lerinde soluk alırken RR aralıklarında azalma, verirken artış şeklinde olmak üzere yüksek bir benzerlik görülmektedir. Gerçek KHD' de 40s civarındaki periyotla görülen yavaş değişimler model KHD'sinde görülmemektedir.



Şekil 4.9 Örnek bir yutkunmasız bölge için model KHD, gerçek KHD ve solunum sinyalleri



Şekil 4.10 Örnek bir yutkunmalı bölge için model KHD, gerçek KHD ve solunum sinyalleri

Tablo 4.3 Gerçek KHD ve model KHD parametrelerinin karşılaştırılması

N=16	Gerçek KHD yutkunmasız	Gerçek KHD yutkunmalı	Model KHD yutkunmasız	Model KHD yutkunmalı	P	
	(I)	(II)	(III)	(IV)		
Ortalama RR	854,34 ±77,63	864,51 ± 85,57	1052,06±17,43	1063,89±42,1	I : II	0,4923
					III : IV	0,3047
Std RR	37,32 ± 10,21	44,63 ± 12,59	21,19±10,75	21,74±10,63	I : II	0,0017
					III : IV	0,5499
RSA	74,27±27,43	85,13±26,58	71,27±21,75	80,20±28,08	I : II	0,0005
					III : IV	0,0282
VLF	168,89±100,06	244,07 ±89,31	10,57±13,16	25,20±34,46	I : II	0,0010
					III : IV	0,0624
LF	514,73± 23,12	907,21±670,98	181,96±510,97	180,17±441,4	I : II	0,0018
					III : IV	0,9546
HF	575,75± 73,87	749,14±658,06	349,16±274,56	338,60±273,6	I : II	0,3438
					III : IV	0,5935
LF/HF	1,28 ± 1,32	1,52 ± 1,03	2,35±8,35	2,48±8,53	I : II	0,2836
					III : IV	0,0937

Modelden elde edilen KHD sinyali ile gerçek KHD sinyallerinin yutkunmalı bölgelerinden seçilmiş bir örnek Şekil 4.10'daki gibidir. Yutkunma anından önceki ve sonraki bölgelerde solunum sinyalinin genlik ve frekansının durağan olduğu ancak yutkunma anında solunum genliğinin artıp periyodunun uzadığı görülmektedir. Aynı zamanda yutkunma anından önce ve sonra gerçek ve model KHD'lerin yüksek oranda benzerlik gösterdiği fakat yutkunma anlarında birbirilerinden farklılaştıkları gözlenmektedir. Yutkunma sırasında gerçek KHD ile solunum arasındaki senkron kaybolurken, model KHD de yutkunmasız bölgelerdeki gibi bir uyum devam etmektedir.

Tablo 4.3'te model KHD den ve gerçek KHD den elde edilen yutkunmasız ve yutkunmalı bölgelere ait parametreler ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları görülmektedir. Tabloda istatistiksel farklılıklar koyu renkte gösterilmiştir. Buna göre; gerçek KHD'nin yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelerinde stdRR, RSA, VLF ve LF parametrelerinde görülen istatistiksel farklılıklar, model KHD için söz konusu değildir. Sadece RSA parametresinde istatistiksel fark görülmesine karşın bu fark da gerçek KHD dekinden azdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın ilk kısmında yutkunma anlarında KHD'de görülen değişimler göz ile incelenmiş literatürle benzer sonuçlar görülmüştür. Yutkunmanın KHD parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesi için yapılan deney sonucu elde edilen EKG, solunum ve yutkunma sinyallerine dayanarak yutkunmalı ve yutkunmasız bölgelerden seçilen KHD sinyallerine ait hesaplanan parametreler birbiri ile karşılaştırılmıştır. Yutkunma ile birlikte stdRR, RSA, VLF, LF ve toplam güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülmüştür.

Sağlıklı denekler üzerinde herhangi bir patolojik, fizyolojik, psikolojik veya fiziksel etki olmaması halinde kısa dönemde OSS'nin aktivitesinin değişmemesi beklenir. Bu yüzden KHD çalışmaları dinlenme durumunda ve aynı şartlardaki denek grubu üzerinde yapılır. Kişiler normal koşullarda da tükürük bezlerinin devamlı olarak salgı üretmesinden dolayı rastgele ve istemsiz olarak yutkunabildiklerinden, seçilen analiz bölgeleri içerisinde yutkunmanın olup olmaması analiz sonuçlarını rastgele bir biçimde etkileyebilecek bir durum ortaya çıkarır. Bu durum KHD testlerinde gözlemlenen zaman ve frekans düzlemi ölçümlerinin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Örneğin yutkunmalı bölgedeki LF gücündeki artış, sempatik aktivitenin arttığı şeklinde yorumlanabilir ve yutkunma kaynaklı ortaya çıkan bu artışın OSS aktivitesi bozuklukları olduğu düşünülerek yanlış tanıya yol açabilir. Bundan önce yapılan KHD analizi çalışmalarının hiçbirinde yutkunmanın dikkate alındığına dair bir açıklamaya rastlanmamaktadır. KHD analizlerinin güvenilir bir şekilde yapılması için ya yutkunma sinyallerinin de kaydedilip analizler için yutkunmasız bölgelerin seçilmesi ya da yutkunmanın KHD analizleri üzerine etkisini yok edecek bir yöntemin uygulanması gerekir [64].

Analiz için yapılacak yutkunmasız bölge seçimi yutkunmadan dolayı oluşan bozuklukları analize dahil etmememizi sağlayarak güvenilirliği arttırabilir. Ancak; kısa dönem (2-15 dk) KHD kayıtlarıyla yapılan bölgesel analizlerde 2-5 dk'lık yutkunmasız bölge bulmak zordur. Çalışmanın ikinci kısmında KHD'de yutkunmadan dolayı ortaya çıkan etkilerin giderilmesi için bir yöntem önerilmiştir [65]. Bu yöntem Rosen vd.'nin [59] kayıp veri içeren zaman serilerinin güç spektrumunu bulmada kullandıkları

yöntemin buradaki probleme uyarlanmış bir versiyonudur. Yöntemin uygunluğu KHD sinyali ile benzer özellikler taşıyan bir sinüs sinyali üzerinden gerçekleştirilen simülasyonlarla gösterilmiştir. Yutkunmasız bölgelerden hesaplanan KHD parametreleri, yöntemin yutkunmalı bölgelere uygulanması sonucu elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Önerilen yöntemle yutkunmaların etkisinin yok edilmesi sonrasında; yutkunmasız ve yutkunmaların ihmal edildiği KHD sinyalleri arasında anlamlı bir farklılığın görülmemesi, önerilen yöntemin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çünkü herhangi başka bir etki yok ise kısa süre içerisinde OSS aktivitesinde bir değişim olmaması beklenir.

Son olarak, KHD de yutkunmadan dolayı oluşan değişimlerin solunum kaynaklı olup olmadığını incelemek amacıyla deneysel ve model bazlı bir çalışma gerçekleştirilmiştir [66]. Bu çalışma sonucunda; solunumun giriş olarak verildiği modelden elde edilen model KHD ve EKG sinyalinden elde edilen gerçek KHD sinyallerinin yutkunmasız bölgede yüksek oranda benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ancak modele, gerçek KHD'de görülen, termal ve hormonal etkilerden oluştuğu bilinen, yavaş değişimlerle ilgili bir girdi verilmediğinden modelde bu tür bir değişim gözlenmemiştir. Yutkunmasız bölgelerde soluk alırken RR aralıkları düşerken, soluk verirken yükselmektedir; yani solunum sinyali ve KHD sinyali arasında belirli bir faz ilişkisi mevcuttur. Yutkunmalı bölgede model KHD solunum sinyalindeki değişimlerle paralel değişimler göstermesine karşın; gerçek KHD ile solunum arasındaki faz ilişkisi değişime uğramaktadır. Model ve gerçek KHD lerin yutkunmasız ve yutkunmalı bölgeleri için hesaplanan parametreler karşılaştırıldığında; yutkunma ile gerçek KHD de görülen istatistiksel farklılıklar model KHD de görülmemiştir. Bu da, modele verilen tek girdinin solunum sinyali olduğu düşünüldüğünde; yutkunma anlarında KHD sinyalinde görülen değişimin tamamıyla solunum kaynaklı oluşmadığını göstermektedir. KHD de yutkunma anında görülen farklılıkların nedeni OSS'nin yutkunmayı kontrol etmek için değişmesi olabilir. İkinci bir neden de; nasıl ki model KHD solunum ile oluşan mekanik etkilerden kaynaklanarak oluşabiliyorsa, yutkunmanın KHD üzerinde yarattığı değişimler de bazı mekanik etkilerden kaynaklanıyor olabilir. Yutkunmanın kaynağının tespiti, yutkunma kaynaklı bayılmaların sebebinin anlaşılabilir, tedavisini mümkün kılabilir.

KHD analizi için EKG kaydedilirken, yutkunmaların tespiti için, başka bir ölçüm aleti kullanmak ölçümleri zorlaştıracığı ve bireye rahatsızlık vereceğinden; bundan sonraki çalışmalarda yutkunmanın KHD sinyali üzerinden otomatik tespitini sağlayacak bir yöntemin geliştirilmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR LİSTESİ

- [1] Sztajzel, J., Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system, SWISS MED WKLY, 134 : 514–522, 2004.
- [2] Akselrod, S, Gordon, D, Ubel, A, Shannon, D, Barger, A, Cohen R, Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control, Science, New series, ,vol 213 No: 4504 220-222, 1981.
- [3] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix), Heart rate Variability, European Heart Journal, 17:354-381, 1996.
- [4] Pumpşla J, Howorka, K, Groves, D, Chester, M, Nolan, J, Functional assessment of heart rate variability : physiological basis and practical applications, International Journal of Cardiology, 84 : 1–14, 2002.
- [5] Gavin, R.H. Sandercock, Paul, D. Bromley, David, A. Brodie. The reliability of short-term measurements of heart rate variability, International Journal of Cardiology, 103:238-247, 2005.
- [6] Parati, G, Saul, J P, Rienzo, M D, Mancina, G., Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation, Hypertension, 25 : 1276-1286, 1995.
- [7] Clifford, Gari D, Signal Processing Methods For Heart Rate Variability Analysis, Doctor of Physiology, St Cross College, 2002.
- [8] Hon, EH, Lee, ST., Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynec, 87: 814-26,1965
- [9] Sayers, BM., Analysis of heart rate variability, Ergonomics, 16: 17-32, 1973
- [10] Ewing, DJ, Martin, CN, Young, RJ, Clarke, BF., The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes, Diabetic Care, 8: 491-8, 1985.
- [11] Wolf, MM, Varigos, GA, Hunt, D, Sloman, JG., Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction, Med J Australia, 2: 52-3, 1978.
- [12] Masek, Ondrej, Heart Rate Variability Analysis, Czech Technical University in Prague, Faculty of Electrical Engineering, Department of Cybernetics, 2009.
- [13] Satya, A Paritala, Effects of Physical and Mental Tasks on Heart Rate Variability, MSc Thesis, Louisiana State University, The Department of Construction Management & Industrial Engineering, 2009.
- [14] Schipke, JD, Pelzer, M and Arnold, G, Effect of respiration rate on short-term heart rate variability, J Clin Basic Cardiol, 2: 92, 1999.

- [15] Bernardi, L, Porta, C, Gabutti, A, Spicuzza, L, Sleight, P., Modulatory effects of respiration, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 90 : 47–56, 2001.
- [16] Song, H-S and Lehrer, P M, The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability, *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol. 28, no. 1, 2003.
- [17] Pöyhönen, M, Oja, S.S., Hartikainen, J, Ruokonen, E and Takale, J. The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability, *Acta Anaesthesiol Scand*, 48: 93—101, 2004.
- [18] Yildiz, M and Ider, YZ, Model based and experimental investigation of respiratory effect on the KHD power spectrum, *Physiological Measurement*, 27: 973-988, 2006.
- [19] 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.
- [20] Tzaneva, L, Danev, S, Nikolova, R, Investigation of noise exposure effect on heart rate variability parameters, *Central European Journal of Public Health*, vol.9, no.3, 2001.
- [21] Kamath, MV, Ghista, DN, Fallen, EL, Fitchett, D, Miller, D and McKelvie, R, Heart rate variability power spectrogram as a potential noninvasive signature of cardiac regulatory system response, mechanisms, and disorders, *Heart and Vessels*, Vol. 3, No. 1, 1987.
- [22] Lu, CL, Zou, X, Orr, WC, Chen, JDZ, Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability, *Dig. Dis. Sci*, 44 :857-861, 1999.
- [23] Friesen, CA, Lin, Z., Schurman, JV., Andre, L., Mccallum, RW, 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.
- [24] McCraty, R, Atkinson, M, Tiller, WA, Rein, G and Watkins, AD, The effects of emotions on short term power spectrum analysis of heart rate variability, *The American Journal of Cardiology*, vol 76 no 14, 1089-1093, 1995.
- [25] 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.
- [26] Althaus, M, Mulder, L J M, Mulder, G, Roon, A M V and Minderaa., Influence of respiratory activity on the cardiac response pattern to mental effort, *Psychophysiology*, 35 : 420–430, 1998.
- [27] Pober, DM, Braun, B, Freedson, PS, Effects of a Single Bout of Exercise on Resting Heart Rate Variability, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Vol 36 Issue 7, pp 1140-1148, 2004.

- [28] Minami, J, Ishimitsu, T and Matsuoka, H, Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers, *Hypertensions*, 33 : 586-590, 1999.
- [29] Elghozi, JL, Girard, A, Laude, D, Effects of drugs on the autonomic control of short-term heart rate variability, *Autonomic Neuroscience Basic & Clinical*, vol 90, no 1, Pages 116-121, 2001.
- [30] Kakuchi, H, Sato, N and Kawamura, Y., Swallow syncope associated with complete atrioventricular block and vasovagal syncope, *Heart*, 83 :702-704, 2000.
- [31] Gordon, J, Saleem, SM, Ngaage, DL and Thorper, AC., Swallow syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 21 : 587- 590, 2002.
- [32] Omi, W, Murata, Y, Yaegashi, T, Inomata, J, Fujioka, M and Muramoto, S. , Swallow Syncope, a Case Report and Review of the Literature,. *Cardiology*, 105: 75-79, 2006.
- [33] Bajaj, SC, Ragaza, EP, Silva, H and Goyal, RK, Deglutition tachycardia, *Gastroenterology*, 62: 632–635, 1972.
- [34] Wilmshurst, PT, Tachyarrhythmias triggered by swallowing and belching, *Heart*, 81: 313-315, 1999.
- [35] Gilad, O., Swenne, CA., Davrath, LR., Akselrod, S., Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288 : H504–H510, 2005.
- [36] Malliani, A, Pagani, M, Lombardi, F, Cerutti, S, Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain, *Circulation*, 84: 1482-92, 1991.
- [37] Kamath, MV, Fallen, EL., Power spectral analysis of heart rate variability, a noninvasive signature of cardiac autonomic function, *Crit Revs Biomed Eng*, 21: 245-311, 1993.
- [38] Pagani, M, Malfatto, G, Pierini, S et al., Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy, *J Auton Nerv System*, 23: 143-5, 19883.
- [39] Inoue, K, Miyake, S, Kumashiro, M, Ogata, H, Yoshimura, O, Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans, *Am J Physiol*, 258: H1722-6, 1990.
- [40] Ewing, D J,Campbell, I W,Clarke, B F, The natural history of diabetic autonomic neuropathy, *Q J Med*, 193:95–108, 1980.
- [41] Multicentre Post Infarction Research Group, Kleiger, R E,Miller, J P, Bigger, J T,Moss, A J, Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 59:256–62, 1987.

- [42] Malik, M, Farrell, T, Cripps, T, Camm, A J., Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction :selection of optimal processing techniques, Eur Heart J, 10:1060–74, 1989.
- [43] Kleiger, RE, Stain, PK and Bigger, JT., Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility, A. N. E., 10(1) : 88-101, 2005.
- [44] Yıldız, Metin, Solunum ile Kalp Hızı Değişkenliği İlişkisinin Deneysel ve Model bazlı İncelenmesi ve PC Tabanlı Gerçek Zamanlı Sistem Tasarımı, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye, 2006.
- [45] Goldberger, JJ, Sympathovagal balance: how should we measure it?, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 276:1273-1280, 1999.
- [46] Toledo E., Linear and nonlinear characteristics of the human ECG as markers for cardiovascular functioning. 2002. PhD Thesis Tel Aviv University, Israel.
- [47] Hjortskov, N, Rissén, D, Blangsted, AK, Fallentin, N, Lundberg, U and Søgaard, K, The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work, [European Journal of Applied Physiology, Volume 92, Numbers 1-2 / June, 2004.](#)
- [48] Elsenbruch, Harnish, and Orr, Heart Rate Variability During Waking and Sleep in Healthy Males and Females, SLEEP, Vol. 22, No. 8, 1999.
- [49] Horsten, M, Ericson, M, Perski, A, Wamala, S P, Schenck-Gustafsson, K, Orth-Gomer K, Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women, Psychosomatic Medicine, 61: 49-57, 1999.
- [50] Pinna, GD, Maestri, R, Torunski, A Et al., Heart rate variability measures: a fresh look at reliability, Clinical Science, 113: 131-140, 2007.
- [51] Taylor, JA and Studinger, P, Final Words on Debate “Point : Counterpoint Cardiovascular Variability is/is not an Index of Autonomic Control of Circulation”, J Appl Physiol, 8 June 2006.
- [52] Tümen, DS, Arslan, SG, Çiğneme Kas Aktivitesi Ve Ölçüm Yöntemleri, Dicle Tıp Dergisi, Cilt: 34, Sayı: 4, (316-322) , 2007.
- [53] Reddy, N.P., Canilang, E.P., Casterline, J., Rane, M.B., Joshi, A.M., Thomas, R. and Candadai, R., Noninvasive acceleration measurements to characterize the pharyngeal phase of swallowing, [Journal of Biomedical Engineering, Volume 13, Issue 5, Pages 379-383, September 1991.](#)
- [54] Gupta, V, Reddy, NP and Canilang, EP, Surface EMG measurements at the throat during dry and wet swallowing, [Dysphagia, Volume 11, Number 3 / June, 1996.](#)
- [55] Friesen, GM, Jannett, TC, Jadallah, MA, Yates, SL, Quint, SR, Nagle, HT, A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 37(1) , 1990.

[56] Engelse, WAH and Zeelenberg, C, A single scan algorithm for QRS detection and feature extraction, IEEE Comput. Card., Long Beach: IEEE Computer Society 37-42, 1979.

[57] Boardman, A., Schlindwein, F.S., Rocha, A.P., Leite, A., A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability, [Physiological Measurement](#), 13 : 325-326, 2002.

[58] Carvalho, JLA, Rocha, AF, Santos, ID, Itiki, C, Junquera, LF and Nascimento, FAO, Study on the optimal order for the autoregressive time frequency analysis of heart rate variability, Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Canun, Mexico, September 17-21, 2003.

[59] Rosen, Y, and Porat, B, Optimal ARMA Parameter Estimation Based on the Sample Covariances for Data with Missing Observations, IEEE Transactions on Information Theory, Vol. 35, No. 2, 1989.

[60] Selley, WG, Flack, FC., Ellis, RE. ve Brooks, WA., Respiratory patterns associated with swallowing. Part 1The Normal Adult Pattern and Changes with Age, [Oxford Journals Medicine Age and Ageing](#)Volume 18, Number 3 Pp. 168-172, 1989.

[61] Ursino, M and Magosso, E, Role of short term cardiovascular regulation in heart rate variability: a modeling study, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 284 H1473–94, 2003.

[62] Yildiz, M. Ider, Y. Z., Incorporation of chest circumference signal into model based analyses of respiration influence on HRV, Proceedings of ESGCO 2006., p: 130-133. Jena, Germany, 2006.

[63] Guyton, AC and Hall, JE, Tıbbi Fizyoloji, Türkçe 1. Baskı, Yüce Yayınları ve Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., Bölüm 63,Kasım 2001.

[64]Yazgi, S and Yildiz, M, Yutkunmanın Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi, TURKMIA'09 Proceedings ENMI ,Vol V No 1, 2009.

[65] Yazgi, S and Yildiz, M, Yutkunmanın Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisinin Yok Edilmesi, Biyomut, Antalya, Türkiye, 2010

[66] Yazgi, S and Yildiz, M, Experimental and Model Based Investigation of The Swallowing Effect on Heart Rate Variability, BEC, İzmir, Türkiye, 2010.

EK1. Yutkunmasız Bölge İşlemleri için Oluşturulan Program

```
% ECG den KHD bulan program
clear all
close all
clc

% sinyal oku

oku = uigetfile('C:\Program Files\MATLAB\work\seriantez\*.txt');
fid=fopen(oku);
s=fscanf(fid,'%f'); % vektör olarak atar

ecgor=s(1:3:length(s));
resp=s(3:3:length(s));
yut=s(2:3:length(s));

[a,b]=butter(2,1/500); % solunum sinyalini filtreleme
resp=filtfilt(a,b,resp);

time=0.001:0.001:(length(ecgor)/1000); % orjinal ecg zaman eksenini

figure(1);

subplot(3,1,1);plot(time,ecgor);
xlabel('Time (s) '); ylabel(' EKG (mV) ');

subplot(3,1,2);plot(time,resp);
title('Respiration Signal'); xlabel('Time (s) '); ylabel(' Amplitude (mV) ');

subplot(3,1,3);plot(time,yut);
title('Swallowing Signal'); xlabel('Time (s) ');ylabel(' Amplitude (mV)');

i=0;
syc=0;

% RR aralıklarını bulan program (Menrad Algoritması)

n=3:(length(ecgor)-1200);
ecgf(n)=(-2*ecgor(n-2)-ecgor(n-1)+ ecgor(n+1)+2*ecgor(n+2));

st=0.7*max(ecgf(3:1200));%st sinyalin eşik değeri
i=3;

while i<=length(ecgf)
    if ecgf(i)>=st
        syc=syc+1;
        tin=i;
        r(syc)=time(tin);
    end
end
```

```

        i=i+300;
        if tin<length(ecgf)-1401 st=0.7*max(ecgf(tin+300:1000+tin+300));end
    end

    i=i+1;
end

rr(1)=nan;

for i=2:syc
    rr(i)=(r(i)-r(i-1))*1000;%ms
end

figure(1);subplot(3,1,1);plot(r,rr);hold on;
title('KHD Signal');xlabel('Time (s)'); ylabel('RR Interval (ms)');

figure(2);plot(r,rr);hold on,plot(r,rr,'b.');
```

figure(3);subplot(2,1,1);plot(time,ecgor);hold on;plot(r,ecgor(round(r*1000)),'r.')

subplot(2,1,2);plot(r,rr);hold on,plot(r,rr,'b.');

```

str_tme1=input('baslangic zamani:'); % in sec
str_tme2=input('bitis zamani:'); % in sec

%Interpolasyon%%%%%%%%%%%%%%

fs=2;
ts=0.5;

x=r(1)*1000+cumsum(rr(2:end));
xi=((r(1)*1000)+rr(2)):1/fs*1000:x(end);
rri=interp1(x,rr(2:end),xi,'spline');
```

figure(3);hold on,plot(xi/1000,rri,'r.');

% secili RR lar

```

rb=max(find(xi<=str_tme2*1000)); % Aralıktaki en büyük r lar
rk=min(find(xi>=str_tme1*1000)); % Aralıktaki en küçük r lar

RRsec=rri(rk:rb);
xi2=xi(rk:rb);

figure(3);hold on; plot(xi2/1000,RRsec,'g.');
```

figure(1);subplot(3,1,1);plot(xi2/1000,RRsec,'.');

%GSY%%%%%%%%%%%%%%

```

n=18; % AR derece
fs=2;
```



```

nfft=2048;

orrr=mean(RRsec);
stdrr=std(RRsec);

RR=RRsec-mean(RRsec);

[Pxx3,F3] = PYULEAR(RR,n,nfft,fs);

figure(6),hold on,plot(F3,Pxx3);
xlim([0 0.5]);

% lf, HF, VLF tespiti
I1=min(find(F3>0.04));
I2=min(find(F3>0.15));
I3=min(find(F3>0.15));
I4=min(find(F3>0.5));
I5=min(find(F3>0.015));

i1=I1:I2; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
KHDlf=max(cumsum(((Pxx3(i1)+Pxx3(i1+1))/2)*(fs/nfft)));

i2=I3:I4; % HF = normalde 0.15--0.50 arası,
KHDhf=max(cumsum(((Pxx3(i2)+Pxx3(i2+1))/2)*(fs/nfft)));

i3=I5:I1; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
KHDvlf=max(cumsum(((Pxx3(i3)+Pxx3(i3+1))/2)*(fs/nfft)));

totpow=KHDvlf+KHDlf+KHDhf;

lfhf=KHDlf/KHDhf;

sonuc=[orrr stdrr KHDvlf KHDlf KHDhf lfhf ]

```

Ek 2. Yutkunmalı Bölgeler için Oluşturulan Program

```
% ECG den KHD bulan program
clear all
close all
clc

% sinyal oku

oku = uigetfile('C:\Program Files\MATLAB\R2007b\work\seriantez\*.txt');
fid=fopen(oku);
s=fscanf(fid,'%f'); % vektör olarak atar

ecgor=s(1:3:length(s));
resp=s(3:3:length(s));
yut=s(2:3:length(s));

[a,b]=butter(2,1/500);
resp=filtfilt(a,b,resp);

time=0.001:0.001:(length(ecgor)/1000); % orjinal ecg zaman eksenini

figure(1);

subplot(3,1,1);plot(time,ecgor);
ylabel(' EKG (mV) ');

subplot(3,1,2);plot(time,resp);
title('Respiration Signal'); ylabel(' Amplitude (mV) ');

subplot(3,1,3);plot(time,yut);
title('Swallowing Signal'); xlabel('Time (s) ');ylabel(' Amplitude (mV)');
i=0;
syc=0;

% RR aralıklarını bulan program

n=3:(length(ecgor)-1200);
ecgf(n)=(-2*ecgor(n-2)-ecgor(n-1)+ ecgor(n+1)+2*ecgor(n+2));

st=0.65*max(ecgf(3:1200));
i=3;

while i<=length(ecgf)
    if ecgf(i)>=st
        syc=syc+1;
        tin=i;
        r(syc)=time(tin);
        i=i+300;
    end
end
```

```

        if tin<length(ecgf)-1401 st=0.65*max(ecgf(tin+300:1000+tin+300));end
    end

    i=i+1;
end

rr(1)=nan;

for i=2:syc
    rr(i)=(r(i)-r(i-1))*1000;%in msec
end

figure(2);plot(r,rr);hold on,plot(r,rr,'b');
figure(1);subplot(3,1,1); plot(r,rr);hold on;;
title('KHD Signal'); ylabel('RR Interval (ms)');

figure(3);plot(r,rr);hold on,plot(r,rr,'b.');
```

str_tme1=input('baslangic zamani:'); % in sec
str_tme2=input('bitis zamani:'); % in sec

%Interpolasyon%%%

```

fs=2;
ts=0.5;

x=r(1)*1000+cumsum(rr(2:end));
xi=((r(1)*1000)+rr(2)):1/fs*1000:x(end);
rri=interp1(x,rr(2:end),xi,'spline');
```

```

figure(3);hold on,plot(xi/1000,rri,'r.');
```

% secili RR lar

```

rb=max(find(xi<=str_tme2*1000)); % Aralıktaki en büyük r lar
rk=min(find(xi>=str_tme1*1000)); % Aralıktaki en küçük r lar

RRR=rri(rk:rb);
xi5=xi(rk:rb);

figure(3);
hold on; plot(xi5/1000,RRR,'g.');
```

```

figure(1);subplot(3,1,1);plot(xi5/1000,RRR,'!');
```

```

ortrr=mean(RRR);
stdrr=std(RRR);

% Yutkunma Zamanları%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```

yut2=yut(str_tme1*1000:str_tme2*1000).^2;
D=diff(yut2,3);
thr=max(D)*0.2;
i=1;
Ytk=0;
n=1;

while i<=length(D)
    if D(i)>thr
        Ytk(n)=i;
        i=i+3000;
        bul=find(D(i:end)<thr*.1);
        if size(bul,1)==0
            break;
        end
        i=bul(1)+i-1;
        n=n+1;
    else
        i=i+1;
    end
end

RR=RRR;

% yutkunmalar 0 digerleri 1

RR_x=ones(1,length(RR)); % önerilen metottaki m(k) dizisi

ytkorn=round(Ytk/1000)*2; % 2 Hz örnelemeye göre ayar

once=9;sonra=13;

ytkonce=ones(1,length(Ytk))*once;
ytksonra=ones(1,length(Ytk))*sonra;

if ytkorn(1)<=once
    ytkonce(1)=ytkorn(1)-1;
end

if length(RR)-ytkorn(end)<=sonra
    ytksonra(end)=length(RR)-ytkorn(end);
end

for i=1:length(Ytk)

    RR_x(ytkorn(i)-ytkonce(i):ytkorn(i)+ytksonra(i))=0;

end

figure(5);

```

```

% seçili bölgedeki yutkunmaların atılmışını göster
plot(cumsum(RR)/1000,RR,'r'),hold on,plot(cumsum(RR)/1000,RR.*RR_x);

m=RR_x.*RR;
sn=RR-max(cumsum(m))./max(cumsum(RR_x));
ysn=RR_x.*sn;

% yutkunma ihmal edili bölgelerin parametre hesabı
ortrra=mean(m(find(m~=0)));
stdrra=std(m(find(m~=0)));

m1=length(ysn); % sinyal uzunluğu
n=18;%derece
nfft=2048;

r(1:n+1)=0;
gr(1:n+1)=0;

mv=mean(ysn);

for k=1:n+1 %autocovariance
    for t=k:m1
        r(k)=r(k)+(ysn(t)-mv)*(ysn(t-k+1)-mv);
        gr(k)=gr(k)+(RR_x(t))*(RR_x(t-k+1));
    end
end

r1=r./max(gr) % 540

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

[h,w] = freqz(1,a,1024,fs);
Sxx = abs(2*ts*e*(abs(h).^2)); % GSY

figure(6),plot(w,Sxx,'g')
title('Yutkunmalar atılmış power spectrum')
xlim([0 0.5]);

%GSY%%%%%%%%%%%%%%

```

```

RR=RR-mean(RR);

mm=RR.*RR_x;
figure(10);plot(mm);

[Pxx3,F3] = PYULEAR(RR,n,2048,fs);

figure(6),hold on,plot(F3,Pxx3)
xlim([0 0.5]);

% Lf, HF, VLF tespiti
I1=min(find(F3>0.04));
I2=min(find(F3>0.15));
I3=min(find(F3>0.15));
I4=min(find(F3>0.5));
I5=min(find(F3>0.015));

i1=I1:I2; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
KHDIf=max(cumsum(((Pxx3(i1)+Pxx3(i1+1))/2)*(fs/nfft)));
KHDIfa=max(cumsum(((Sxx(i1)+Sxx(i1+1))/2)*(fs/nfft)));

i2=I3:I4; % HF = normalde 0.15--0.50 arasi,
KHDhf=max(cumsum(((Pxx3(i2)+Pxx3(i2+1))/2)*(fs/nfft)));
KHDhfa=max(cumsum(((Sxx(i2)+Sxx(i2+1))/2)*(fs/nfft)));

i3=I5:I1; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
KHDvlf=max(cumsum(((Pxx3(i3)+Pxx3(i3+1))/2)*(fs/nfft)));
KHDvlfafa=max(cumsum(((Sxx(i3)+Sxx(i3+1))/2)*(fs/nfft)));

totpow=KHDvlf+KHDIf+KHDhf;
totpowa=KHDvlfafa+KHDIfa+KHDhfa;

lfhf=KHDIf/KHDhf;
lfhfa=KHDIfa/KHDhfa;

sonuc=[ortrr stdrr KHDvlf KHDIf KHDhf lfhf ortrra stdrra KHDvlfafa KHDIfa KHDhfa
lfhfa ]

```

Ek 3. KVS-Solunum Modeli Simulasyon Programı

% Parameter of left Heart

cla=19.23; % ml/mmHg left atrium compliance
vula=25; % ml unstressed left atrium volume
rla=2.5.*10.^-3; % mmHg.s/ml left atrium resistance

kelv1=0.014;% 1 / ml end-diastolic pressure-volume func. parameter
polv=1.5;%mmHg function of left ventricle
elv(1:zaman)=2.95; %mmHg/ml slope of end-sistolic relationship for left ventricle

vulv=16.77; %ml unstressed left ventricle volume
krlv=3.75.*10.^-4; % s/ml parametre describing dependance of ventricle resistance

% Parameter of Right Heart

cra=31.25;%ml/mmHg right atrium compliance
vura=25; % ml unstressed right atrium volume
rra=2.5.*10.^-3; % mmHg.s/ml right atrium resistance

kerv1=0.011;% 1/ml end-diastolic pressure-volume func. parameter
porv=1.5;%mmHg function parameter of left ventricle
erv(1:zaman)=1.75; %mmHg/ml slope of end-sistolic relationship for left ventricle

vurv=40.8; %ml unstressed left ventricle volume
krrv=1.4.*10.^-3 ; %s/ml parametre describing dependance of ventricle resistance

% initial degerler

vr(1:zaman)=155.8254; %ml vrv:right ventricle volume
vl(1:zaman)=151.6468; %ml vlv:left ventricle volume

pmaxlv(1:zaman)=2.4118;% mmHg
pmaxrv(1:zaman)=1.7979;% mmHg
plv=zeros(1,zaman);
plv(1)=2.4137;
prv=zeros(1,zaman);
prv(1)=1.7981;

Fpa=zeros(1,zaman);
Fpa(1)=5.8314;
Fpp=zeros(1,zaman);
Fpv=zeros(1,zaman);
Fil=zeros(1,zaman);
Fol=zeros(1,zaman);
Fsa=zeros(1,zaman);
Fsa(1)=9.0357;
Fsp=zeros(1,zaman);

```
Fep=zeros(1,zaman);
Fev=zeros(1,zaman);
Fsv=zeros(1,zaman);
Fir=zeros(1,zaman);
For=zeros(1,zaman);
Ftv=zeros(1,zaman);
```

```
vpa(1:zaman)= 11.9363;
ppa(1:zaman)=(vpa(1)-vupa)/cpa;
vpp(1:zaman)=213.3278;
ppp(1:zaman)=(vpp(1)-vupp)/cpp;
vpv(1:zaman)=404.6212;
ppv(1:zaman)=(vpv(1)-vupv)/cpv;
vsa(1:zaman)=22.3870;
psa(1:zaman)=79.9859;
vsep(1:zaman)=911.7791;
psp(1:zaman)=79.4449;%(vsep-(vusp+vuep))/(csp+cep);
vsv(1:zaman)=1.2799e+003;
psv(1:zaman)= 0.8605;
vev(1:zaman)=1.4170e+003; %1375ml Unstressed Extrasplanchnic Venous volume
pev(1:zaman)=1.0648;%(1400-vuev(1))/cev;
```

```
vtv(1:zaman)= 252.8602;
ptv(1:zaman)=0.9621;
```

```
% heart
```

```
vra(1:zaman)=241.1995;
pra(1:zaman)=1.7067;%(vra(1)-vura)/cra; % mmHg
vla(1:zaman)=237.5706;
pla(1:zaman)= 2.4311;%(vla(1)-vula)/cla;%2; % mmHg
```

```
rlv(1:zaman)=9.0515e-004;
rrv(1:zaman)=0.0025;
```

```
vt=5300; % ml total blood volume
```

```
dt=0.001;
```

```
% ursino'nun kardiovaskuler sistem modeli kontrol kısmi solunumlu
```

```
% sabitler
```

```
psan=95;%100*(0.95+grt1);%95; %mmhg
vln=2.3; %lt
```

```
%garep=0.04; %mmhg vag
garep=0.1; % intact
repmin=0.91; % mmhg.s/ml
```


%gprep=0;% 1t vag
gprep=0.33; %lt intact
repmax=1.9;

%garsp=0.04; %mmhg vag
garsp=0.1; % intact
rspmin=2.12; %mmhg.s/ml
%gprsp=0; %mmhg vag
gprsp=0.33; % intact
rspmax=4.5; %mmhg.s/ml

gavusv=10.8;
vusvmin=871;
gpvusv=0;
vusvmax=1371;

gavuev=5.5;
vuevmin=1275;
gpvuev=0;
vuevmax=1475;

gaelv=0.012;
elvmin=2.45;
gpelv=0;
elvmax=3.45;

gaerv=0.012;
ervmin=1.25;
gperv=0;
ervmax=2.25;

%gatv=0; % vag
gatv=0.028;%intact
%gats=0.006;%vag
gats=0.015;%intact
%gptv=0; % vag
gptv=0.25;%intact
%gpts=0;%vag
gpts=0;%intact

Tmin=0.588;
Tmax=1.308;

%time delay

```
drep=3; %sn
drsp=3;
dvusv=5;
dvuev=5;
delv=2;
derv=2;
dtv=0.5;
dts=3;
```

%time constant

```
trep=1.5; % sn
trsp=1.5;
tvusv=10;
tvuev=10;
telv=1.5;
terv=1.5;
ttv=0.8;
tts=1.8;
xtv(1:zaman)= 0.1075;
xts(1:zaman)=0.0109;
xt(1:zaman)=xtv+xts;
```

```
kvusv=(vusvmax-vusvmin)/4;
kvuev=(vuevmax-vuevmin)/4;
krsp=(rspmax-rspmin)/4;
krep=(repmax-repmin)/4;
kelv=(elvmax-elvmin)/4;
kerv=(ervmax-ervmin)/4;
kt=(Tmax-Tmin)/4;
```

```
pabd=zeros(1,zaman);
```

```
vl(1:zaman)=2.3; %girmedim
```

```
xvusv(1:zaman)=162.1525;
tetvusv(1:zaman)=978.3166;
xvuev(1:zaman)=82.5777;
tetvuev(1:zaman)=1.3072e+003;
xrsp(1:zaman)=1.3488;
tetrsp(1:zaman)=4.2765;
xrep(1:zaman)=1.3488;
tetrep(1:zaman)=1.8958;
xelv(1:zaman)=0.1802;
tetelv(1:zaman)= 3.1228;
xerv(1:zaman)=0.1802;
teterv(1:zaman)=1.9228;
```

```
vT(1:zaman)=0.5360;  
sT(1:zaman)=0.2252;
```

```
for i=2:zaman;
```

```
vl(i)=1.9-0.1*pthor(i);
```

```
% tum akislari onceki basinclardan yaz.
```

```
Fpa(i)=Fpa(i-1)+(1./lpa).*(ppa(i-1)-ppp(i-1)-rpa.*Fpa(i-1)).*dt;
```

```
Fpp(i)=(ppp(i-1)-ppv(i-1))/rpp;
```

```
Fpv(i)=(ppv(i-1)-pla(i-1))/rpv;
```

```
if pla(i-1)<=plv(i-1)
```

```
    Fil(i)=0;
```

```
else
```

```
    Fil(i)=(pla(i-1)-plv(i-1))/rla;
```

```
end
```

```
if pmaxlv(i-1)<=psa(i-1)
```

```
    Fol(i)=0;
```

```
else
```

```
    Fol(i)=(pmaxlv(i-1)-psa(i-1))/rlv(i-1);
```

```
end
```

```
Fsa(i)=Fsa(i-1)+(1./lsa).*(psa(i-1)-psp(i-1)-rsa.*Fsa(i-1)).*dt;
```

```
Fep(i)=(psp(i-1)-pev(i-1))/rep(i-1);
```

```
Fsp(i)=(psp(i-1)-psv(i-1))/rsp(i-1);
```

```
Fev(i)=(pev(i-1)-ptv(i-1))/rev;
```

```
Fsv(i)=(psv(i-1)-ptv(i-1))/rsv;
```

```
Ftv(i)=(ptv(i-1)-pla(i-1))/rtv;
```

```
if pra(i-1)<=prv(i-1)
```

```
    Fir(i)=0;
```

```
else
```

```
    Fir(i)=(pra(i-1)-prv(i-1))/rra;
```

```
end
```

```
if pmaxrv(i-1)<=ppa(i-1)
```

```
    For(i)=0;
```

```
else
```

```
    For(i)=(pmaxrv(i-1)-ppa(i-1))/rrv(i-1);
```

```
end
```

%tum volumleri ve gelecek basinclari bunlara gore hesapla.

% pulmoner arter

vpa(i)=vpa(i-1)+(For(i-1)-Fpa(i-1))*dt;
ppa(i)=vpa(i)/cpa+pthor(i);%vupa=0

% pulmoner perph

vpp(i)=vpp(i-1)+(Fpa(i-1)-Fpp(i-1))*dt;
ppp(i)=(vpp(i)-vupp)/cpp+pthor(i);

%pulmoner ven

vpv(i)=vpv(i-1)+(Fpp(i-1)-Fpv(i-1))*dt;
ppv(i)=(vpv(i)-vupv)/cpv+pthor(i);

% left heart

%atrium

vla(i)=vla(i-1)+(Fpv(i-1)-Fil(i-1))*dt;
pla(i)=(vla(i)-vula)/cla+pthor(i);

% ventricle

vlv(i)=vlv(i-1)+(Fil(i-1)-Fol(i-1))*dt;

% integreted firing model

u(i)=u(i-1)+(1/T(i-1))*dt;
if u(i)>=1
 u(i)=0;
 time1(x)=(i);
 HRV1(x)=(time1(x)-time1(x-1));
 x=x+1;

end

% fi : ventricle activation function ?retimi

if u(i)<=(Tsys(i)/T(i));
 fi(i)=sin(((pi*T(i))/Tsys(i)).*u(i)).^2;

else

 fi(i)=0;

end

Tsys(i)=Tsys0-ksys/T(i-1);

pmaxlv(i)=(fi(i)*elv(i-1)*(vlv(i)-vulv))+((1-fi(i))*polv*(exp(kelv1*vlv(i))-1))+pthor(i);

rlv(i)=krlv*pmaxlv(i); % left ventricle viscous resistance;

plv(i)=pmaxlv(i)-(rlv(i)*Fol(i));

% Systemic circulation

% Systemic arter

vsa(i)=vsa(i-1)+(Fol(i-1)-Fsa(i-1))*dt;
psa(i)=(vsa(i)-vusa)/csa;

```

% spylanic perph
%vsep(i)=(psp(i-1)*cep+vuep)+((psp(i-1)-pabd(i-1))*csp+vusp);
% if i>3
psp(i)=psp(i-1)+(1/(cep+csp))*(Fsa(i-1)-Fep(i-1)-Fsp(i-
1))*dt+(csp/(cep+csp))*(pabd(i)-pabd(i-1));
% else
% psp(i)=psp(i-1)+(1/(cep+csp))*(Fsa(i-1)-Fep(i-1)-Fsp(i-1))*dt;
% end

xvusv(i)=gavusv*(psa(i)-psan)+gpvusv*(vl(i)-vln);

tetvusv(i)=(vusvmin+vusvmax*exp(xvusv(i)/kvusv))/(1+exp(xvusv(i)/kvusv));

if i > (dvusv*1000)

vusv(i)=vusv(i-1)+(1/tvusv)*(tetvusv(i-dvusv*1000)-vusv(i-1))*dt;

end

% splanic venose
% if i>3
psv(i)=psv(i-1)+(1/csv)*((Fsp(i-1))-Fsv(i-1))*dt-(1/csv)*(vusv(i)-vusv(i-1))+(pabd(i)-
pabd(i-1));
% else
% psv(i)=psv(i-1)+(1/csv)*((Fsp(i-1))-Fsv(i-1))*dt;
% end

xvuev(i)=gavuev*(psa(i)-psan)+gpvuev*(vl(i)-vln);

tetvuev(i)=(vuevmin+vuevmax*exp(xvuev(i)/kvuev))/(1+exp(xvuev(i)/kvuev));

if i > (dvuev*1000)

vuev(i)=vuev(i-1)+(1/tvuev)*(tetvuev(i-dvuev*1000)-vuev(i-1))*dt;
end

pev(i)=pev(i-1)+(1/cev)*(Fep(i-1)-Fev(i-1))*dt-(1/cev)*(vuev(i)-vuev(i-1));

% Righth heart
%atrium
vra(i)=vra(i-1)+(Ftv(i-1)-Fir(i-1))*dt;
pra(i)=(vra(i)-vura)/cra+pthor(i);

%ventricle
vrv(i)=vrv(i-1)+(Fir(i-1)-For(i-1))*dt;
% pmaxrv : isometric right ventricle pressure
pmaxrv(i)=fi(i)*erv(i-1)*(vrv(i)-vurv)+(1-fi(i))*porv*(exp(kerv1*vrv(i))-1)+pthor(i-1);
rrv(i)=krrv*pmaxrv(i); % left ventricle viscous resistance;
prv(i)=pmaxrv(i)-(rrv(i)*For(i));

```

```
% thoracic ven
```

```
vtv(i)=vt-(vrv(i)+vpa(i)+vpp(i)+vpv(i)+vla(i)+vlv(i)+vsa(i)+vsep(i)+vsv(i)+vev(i)+vra(i));  
ptv(i)=(vtv(i)/ctv)+pthor(i);
```

```
xrsp(i)=garsp*(psa(i)-psan)+gprsp*(vl(i)-vln);
```

```
tetrsp(i)=(rspmin+rspmax*exp(-xrsp(i)/krsp))/(1+exp(-xrsp(i)/krsp));
```

```
if i > (drsp*1000)
```

```
rsp(i)=rsp(i-1)+(1/trsp)*(tetrsp(i-drsp*1000)-rsp(i-1))*dt;
```

```
end
```

```
xrep(i)=garep*(psa(i)-psan)+gprep*(vl(i)-vln);
```

```
tetrep(i)=(repmin+repmax*exp(-xrep(i)/krep))/(1+exp(-xrep(i)/krep));
```

```
if i > (drep*1000)
```

```
rep(i)=rep(i-1)+(1/trep)*(tetrep(i-drep*1000)-rep(i-1))*dt;
```

```
end
```

```
xelv(i)=gaelv*(psa(i)-psan)+gpelv*(vl(i)-vln);
```

```
tetelv(i)=(elvmin+elvmax*exp(-xelv(i)/kelv))/(1+exp(-xelv(i)/kelv));
```

```
if i > (delv*1000)
```

```
elv(i)=elv(i-1)+(1/telv)*(tetelv(i-delv*1000)-elv(i-1))*dt;
```

```
end
```

```
xerv(i)=gaerv*(psa(i)-psan)+gperv*(vl(i)-vln);
```

```
teterv(i)=(ervmin+ervmax*exp(-xerv(i)/kerv))/(1+exp(-xerv(i)/kerv));
```

```
if i > (derv*1000)
```

```
erv(i)=erv(i-1)+(1/terv)*(teterv(i-derv*1000)-erv(i-1))*dt;
```

```
end
```

```
vT(i)=gatv*(psa(i)-psan)-gptv*(vl(i)-vln);
```

```
sT(i)=gats*(psa(i)-psan)+gpts*(vl(i)-vln);
```

```

if i > (dtv*1000)
xtv(i)=xtv(i-1)+(1/ttv)*(vT(i-dtv*1000)-xtv(i-1))*dt;
end

if i > (dts*1000)
xts(i)=xts(i-1)+(1/tts)*(sT(i-dts*1000)-xts(i-1))*dt;
end

xt(i)=xtv(i)+xts(i);

T(i)=(Tmin+Tmax*exp(xt(i)/kt))/(1+exp(xt(i)/kt));

end

HRV1=HRV1(2:length(HRV1));
time1=time1(1:length(time1)-1);

figure(1),hold on,plot(time1/1000,HRV1,'g')

hrv1=HRV1(2:970);
hrv=rr(2:length(rr));
toc

save aaderyayeni2 hrv1 hrv pthor -V6

str_tme1=input('baslangic zamani:'); % in sec
str_tme2=input('bitis zamani:'); % in sec

% Gercek HRV icin interpolasyon ve guc spektrumu

fs=2;
ts=0.5;

r=ryedek;

x=r(1)*1000+cumsum(rr(2:end));
xi=((r(1)*1000)+rr(2)):1/fs*1000:x(end);
rri=interp1(x,rr(2:end),xi,'spline');

figure(3);hold on,plot(xi/1000,rri,'r.');
```

% secili RR lar

```

rb=max(find(xi<=str_tme2*1000)); % Aralıktaki en büyük r lar
rk=min(find(xi>=str_tme1*1000)); % Aralıktaki en küçük r lar

RR=rri(rk:rb);
xi2=xi(rk:rb);
```

```

figure(3);
hold on; plot(xi2/1000,RR,'g. ');

%PYULEAR

n=16;
fs=2;
nfft=2048;

ortrr=mean(RR);
stdrr=std(RR);

RR=RR-mean(RR);

[Pxx3,F3] = PYULEAR(RR,n,nfft,fs);

figure(4),hold on,plot(F3,Pxx3);
xlim([0 0.5]);

% lf, HF, VLF tespiti
I1=min(find(F3>0.04));
I2=min(find(F3>0.15));
I3=min(find(F3>0.15));
I4=min(find(F3>0.5));
I5=min(find(F3>0.015));

i1=I1:I2; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
hrvlf=max(cumsum(((Pxx3(i1)+Pxx3(i1+1))/2)*(fs/nfft)));

i2=I3:I4; % HF = normalde 0.15--0.50 arası,
hrvhf=max(cumsum(((Pxx3(i2)+Pxx3(i2+1))/2)*(fs/nfft)));

i3=I5:I1; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
hrvvlf=max(cumsum(((Pxx3(i3)+Pxx3(i3+1))/2)*(fs/nfft)));

totpow=hrvvlf+hrvlf+hrvhf;

lfhf=hrvlf/hrvhf;

% Model HRV için güç spektrumu
% secili RR lar

time1=time1(find(time1>0));
rb1=max(find(time1<=str_tme2*1000)); % Aralıktaki en büyük r lar
rk1=min(find(time1>=str_tme1*1000)); % Aralıktaki en küçük r lar

RR1=HRV1(rk1:rb1);
time2=time1(rk1:rb1);

```



```

figure(5);
plot(time2/1000,RR1,'g.');
```

%PYULEAR

```

ortrr1=mean(RR1);
stdrr1=std(RR1);

RR1=RR1-mean(RR1);

[Pxx31,F31] = PYULEAR(RR1,n,nfft,fs);

figure(6),hold on,plot(F31,Pxx31);
xlim([0 0.5]);
```

% lf, HF, VLF tespiti

```

l1=min(find(F31>0.04));
l2=min(find(F31>0.15));
l3=min(find(F31>0.15));
l4=min(find(F31>0.5));
l5=min(find(F31>0.015));

i1=l1:l2; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
hrvlf1=max(cumsum(((Pxx31(i1)+Pxx31(i1+1))/2)*(fs/nfft)));

i2=l3:l4; % HF = normalde 0.15--0.50 arası,
hrvhf1=max(cumsum(((Pxx31(i2)+Pxx31(i2+1))/2)*(fs/nfft)));

i3=l5:l1; % LF = 0.04 Hz- 0.15 Hz
hrvlf1=max(cumsum(((Pxx31(i3)+Pxx31(i3+1))/2)*(fs/nfft)));

totpow1=hrvlf1+hrvlf1+hrvhf1;

lfhf1=hrvlf1/hrvhf1;

sonuc=[ortrr stdrr hrvlf hrvlf hrvhf lfhf ];
sonuc1=[ortrr1 stdrr1 hrvlf1 hrvlf1 hrvhf1 lfhf1];
```