

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÖĞÜS BÖLGESİNE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA KARDİYAK
OTONOMİK FONKSİYONLARIN VE NABIZ DALGA HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şefik Görkem FATİHOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÖĞÜS BÖLGESİNE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA KARDİYAK
OTONOMİK FONKSİYONLARIN VE NABIZ DALGA HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şefik Görkem FATİHOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ergün Barış KAYA**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yeni şeyler öğrenmenin, daha iyiyi en yeniyi elde etmenin en güzel örneğini gösteren, beş yıl gibi uzun bir eğitim-öğretim süresince gerek teorik, gerekse pratik anlamda çok önemli katkıları olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Ergün Barış Kaya ile tez çalışması boyunca gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren Prof. Dr. Kudret Aytemir, Doç. Dr. Levent Şahiner ve Yrd. Doç. Dr. Hikmet Yorgun olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin her aşamasında beraber çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Elvin Hüsrevzade ve Dr. Naresh Maharjan olmak üzere asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın her aşamasında beraber çalıştığım, önerileri ve yardımlarıyla bana destek olan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı ve Prof. Dr. Mustafa Cengiz'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Sayın Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm anabilim dalı personeli, teknisyen ve görevlilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Fatihoglu ŞG. Göğüs Bölgesine Radyoterapi Alan Hastalarda Kardiyak Otonomik Fonksiyonların ve Nabız Dalga Hızının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2014.

Torasik malignansilerin tedavisinde radyoterapinin (RT) kullanılmasıyla bu hastalıklara bağlı sağkalımda önemli ilerlemeler sağlanırken radyasyon hasarının neden olduğu kardiyovasküler hastalık sorunu ortaya çıkmıştır. Arteriyel sertlik belirteçleri olan nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (Aix) ile otonomik fonksiyonların bir göstergesi olan kalp hızı toparlanması (heart rate recovery, HRR) invaziv olmayan ve hızlıca ölçülebilen parametreler olup kardiyovasküler prognozun öngördürücüleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda kanser hastalarının tedavisinde mediastinal radyoterapinin arteriyel sertlik ve HRR parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamıza lenfoma ve akciğer kanseri nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi verilmesi planlanan 21 hasta alınmıştır. Radyoterapi öncesi ve sonrasında arterlerin sertlik parametreleri arteriyograf cihazı ile, HRR parametreleri yürüme bandında egzersiz testi ile değerlendirilmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde radyoterapi sonrası augmentasyon indeksinde artış ($33\pm 12,11$ 'e karşı $38,3\pm 11,66$) ve HRR parametrelerinde azalma (HRR1 için $26,05\pm 12,54$ 'e karşı $19,52\pm 12,28$, HRR2 için $39,1\pm 16,15$ 'e karşı $32,86\pm 14,83$, HRR3 için $42,81\pm 17,66$ 'ya karşı $38,05\pm 16,14$) saptanmış olup karıştırıcı faktörler dikkate alındığında bu farkların istatistiksel anlamı kaybolmuştur ($p>0,05$). Radyasyon dozlarının etkisi incelendiğinde yüksek mediastinal dozların augmentasyon indeksi ve HRR parametrelerinde anlamlı değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Düşük doz grubunda augmentasyon indeksi $36,35\pm 13,51$ 'den $39,16\pm 11,46$ 'ya artarken yüksek doz grubunda $29,95\pm 10,38$ 'den $37,52\pm 12,34$ 'e yükselmiştir ($p<0,05$). HRR1 ise düşük doz grubunda $25,70\pm 15,12$ 'den $22,00\pm 14,38$ 'e değişirken yüksek doz grubunda $26,36\pm 10,41$ 'den $17,27\pm 10,1$ 'e azalmıştır ($p<0,05$). HRR2 ve HRR3'teki azalmaların da yüksek mediastinal doz grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç olarak radyoterapinin özellikle yüksek mediasten dozu alanlarda Aix'i artırırken HRR'de azalmaya yol açtığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: radyoterapi, kalp hızı toparlanması, nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi

SUMMARY

Fatihoglu SG. Evaluation of the Effects of Chest Radiotherapy on Cardiac Autonomic Functions and Pulse Wave Velocity. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2014.

Although the introduction of radiation therapy (RT) for the management of thoracic malignancies has led to a significant improvement in disease-specific survival, and this has resulted in the emergence of a new spectrum of cardiovascular disorders induced by radiation injury. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) as arterial stiffness parameters and heart rate recovery as an indicator of autonomic functions, are measured non-invasively and easily. These parameters have been shown to be predictors of adverse cardiovascular events. In the present study, we investigated the effects of mediastinal radiotherapy on arterial stiffness and HRR parameters. 21 patients were included in this study who were planned to receive chest radiotherapy because of lymphoma or lung cancer. Arterial stiffness parameters were evaluated by arteriograph and HRR parameters were evaluated by treadmill exercise before and after radiotherapy. We have found an increase in augmentation index (Aix) ($33\pm 12,11$ vs $38,3\pm 11,66$) and decrease in HRR parameters ($26,05\pm 12,54$ vs $19,52\pm 12,28$ for HRR1, $39,1\pm 16,15$ vs $32,86\pm 14,83$ for HRR2, $42,81\pm 17,66$ vs $38,05\pm 16,14$ for HRR3). But these changes were not significant after adjustment for the confounding factors ($p>0,05$). The higher doses of mediastinal radiotherapy caused significant changes on augmentation index and HRR parameters. Augmentation index changed from $36,35\pm 13,51$ to $39,16\pm 11,46$ in low dose group and from $29,95\pm 10,38$ to $37,52\pm 12,34$ in high dose group ($p<0,05$). HRR1 changed from $25,70\pm 15,12$ to $22,00\pm 14,38$ in low dose group and from $26,36\pm 10,41$ to $17,27\pm 10,10$ in high dose group ($p<0,05$). Attenuation of HRR2 and HRR3 were also more evident in high mediastinal dose group ($p<0,05$).

In conclusion, Aix was increased and HRR parameters were decreased especially in patients who were exposed to more intense mediastinal radiation.

Keywords: radiotherapy, heart rate recovery, pulse wave velocity, augmentation index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Radyasyon Tanımı ve Sınıflaması	4
2.1.1 Radyoterapi	5
2.2. İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri	6
2.2.1. Radyasyonun Vücut ve Sağlık Üzerine Etkileri	8
2.2.2. Terapötik Radyasyonun Kalp Üzerine Etkisi	9
2.2.2.1. Radyasyonun Miyokard Üzerinde Etkisi	11
2.2.2.2. Radyasyonun Perikard Üzerinde Etkisi	12
2.2.2.3. Radyasyonun Kapaklar Üzerinde Etkisi.....	13
2.2.2.4. Radyasyonun Koroner Arterlere Etkisi.....	13
2.2.2.5. Radyasyonun Kalbin İleti Sistemine Etkisi.....	15
2.3. Otonom Sinir Sistemi ve Kalp Hızı Toparlanma İndeksi.....	17
2.3.1. Parasempatik Sinir Sistemi (PSS)	17
2.3.2. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)	17
2.3.3. Egzersiz ve Otonom Sinir Sistemi.....	18
2.3.3.1. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery, HRR)	19
2.4. Aortun Elastik Özellikleri	23
2.4.1. Arteriyel Sertlik	23
2.4.3. Aortik Sertlik, Ateroskleroz ve Nabız Basıncı.....	25
2.4.4. Arteriyel Sertlik Belirteçleri.....	26
2.4.4.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)	26
2.4.4.2. Augmentasyon İndeksi (Aix).....	26
2.4.4.3. Nabız Basıncı	27

2.4.4.4. Arteriyel Sertlik Belirteçlerinin Ölçümü	28
2.4.4.5. Klinikte Arteriyel Sertlik Belirteçleri	30
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hastalar.....	32
3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	32
3.2. Ekokardiyografi	33
3.3. Radyoterapi Tekniği	33
3.4. Rutin Kan Tahlilleri.....	33
3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümleri.....	34
3.6. Egzersiz Stres Testi ve Kalp Hızı Toparlanması	34
3.7. Etik Kurul Onayı	35
3.8. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	36
4.2. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Parametreleri	39
4.3. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Toparlanması	42
4.4. Radyasyon Dozu ile Arteriyel Sertlik ve HRR Parametreleri.....	44
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

Aix	Augmentasyon İndeksi
AV	Atriyovenriküler
BMI	Vücut Kitle İndeksi
ÇD	Çevresel Direnç
CO	Kardiyak Debi
CW	Continuous Wave
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DSÇ	Diyastol Sonu Çapı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EST	Egzersiz Stres Testi
Gy	Gray
HRR	Heart Rate Recovery
HRV	Heart Rate Variability
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KT	Kemoterapi
MI	Miyokard İnfarktüsü
MMP	Matriks Metalloproteinazları
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MDKB	Merkezi Diyastolik Kan Basıncı
MSKB	Merkezi Sistolik Kan Basıncı
NB	Nabız Basıncı
NDH	Nabız Dalga Hızı
OKB	Ortalama Kan Basıncı
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PDGF	Platelet Derived Growth Factor

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PSS	Parasempatik Sinir Sistemi
PW	Pulsed Wave
PWV	Pulse Wave Velocity
RT	Radyoterapi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
Sv	Sievert
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Farklı bireylerde HRR örnekleri	20
Şekil 2. 2. Sigmoid ve Hiperbolik Paternde HRR	21
Şekil 2. 3. $Aix (\%) = (P2-P1) / PP \times 100$	27
Şekil 2. 4. Direkt dalga ve yansıyan dalga	28
Şekil 2. 5. Nabız dalga hızı (NDH) $(m/sn) = D (m) / \Delta t (sn)$	29
Şekil 4. 1. Tüm hastalarda augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı	42
Şekil 4. 2. Tüm hastalarda kalp hızı toparlanması	43
Şekil 4. 3. Mediastene uygulanan radyasyon dozuyla HRR arasındaki ilişki	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Radyasyona Bağlı Kardiyovasküler Hastalıkların Spektrumu	16
Tablo 2.2. Anormal Kardiyak Otonomik Fonksiyon Göstergeleri.....	22
Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri	36
Tablo 4. 2. Maligniteye göre demografik özellikler	38
Tablo 4. 3. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kan Basıncı Parametreleri.....	39
Tablo 4. 4. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Nabız ve Merkezi Kan Basıncı Parametreleri	40
Tablo 4. 5. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Arteriyel Sertlik, Kardiyak Debi ve Çevresel Direnç Parametreleri	41
Tablo 4. 6. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Toparlanması	42
Tablo 4. 7. Radyasyon Bölgesine Göre Kan Basıncı Parametreleri.....	44
Tablo 4. 8. Radyasyon Bölgesine Göre Nabız ve Merkezi Kan Basıncı Parametreleri	46
Tablo 4. 9. Radyasyon Bölgesine Göre Arteriyel Sertlik ve Kardiyak Debi Parametreleri	47
Tablo 4. 10. Radyasyon Bölgesine Göre Kalp Hızı Toparlanma Parametreleri	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eski yıllarda kalbin radyasyon hasarına karşı dayanıklı olduğu düşünülürken özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısında Hodgkin hastalığı ve meme kanseri için yaygın olarak radyoterapi kullanımı ile radyasyonun kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğu konusunda kanıtlar ortaya çıkmıştır (1,2). Kardiyovasküler sisteme olumsuz etkileri dolayısıyla malign hastalıklarda radyoterapi ile sağkalım artırılırken bu süreç içinde kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış görülmektedir. Özellikle >40 Gy dozundaki radyasyonun kardiyak hasara neden olduğunun belirlenmesi ile radyoterapi dozunun dikkatle belirlenmesi ve modern tekniklerin kullanılması konusunda daha duyarlı olunmaya başlanmıştır (1,3). 1970 ve 1980'li yıllarda meme kanseri için radyoterapi alan hastaların uzun süre izlendiği geniş çaplı çalışmalarda kardiyovasküler ölüm riskinde artış olduğu ortaya konmuştur (4). Radyasyonun bu etkisinin özellikle 10 yıldan daha uzun süre sonra ortaya çıktığı göz önüne alınırsa kısa dönemde olumsuz etkilerinin ortaya konması daha zor olmakta ve kısa izlem süresi olan klinik çalışmalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditede anlamlı sonuçlar görülemeyebilmektedir (5). Bu nedenle bu hasarın klinik sonuçları ortaya çıkmadan önce kardiyovasküler sistemdeki subklinik değişimlerin erken dönemde ortaya konması, hastaların izlemi, risklerin belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesi konusunda önemli olacaktır.

Radyasyona bağlı kalp hastalığı, komşu dokulara uygulanan radyasyonun kalbe olan etkisi ile birtakım klinik ve patolojik süreçler ile ortaya çıkmaktadır. Kalbin tüm dokuları radyasyondan hasar görebilir. 35 Gy'den fazla radyasyon alan Hodgkin hastalarının otopsi incelemelerinde perikard, miyokard ve endokarda fibröz dokuda artış, özellikle radyasyon gören bölgelerde artmış ateroskleroz olduğu saptanmıştır (6,7). Mikrovasküler ve makrovasküler hasar sonucu ortaya çıkan klinik sonuçların patogenezinde endotel hasarı, fibrozis, kapiller dolaşımın bozulması ve miyosit iskemisi, daha büyük damarlarda artmış ateroskleroz önemli rol oynamaktadır (1,8).

Hayvan çalışmalarında radyasyona bağlı kalp hastalığı patofizyolojisinin radyasyonla ilgisiz olan kronik kalp yetmezliğinden farklı olduğu ortaya

konmuştur. Radyasyona bağılı olmayan kalp yetmezliğinde kardiyak debideki azalma sempatik sinir sistemini indükleyip sonrasında kardiyak β reseptörlerde down regülasyona neden olurken, radyasyon hasarında adrenal katekolamin sentezinin değişmediği, kardiyak katekolamin içeriğinin azaldığı ve bu durumun kardiyak β reseptör yoğunluğunda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (9).

Radyasyona bağılı kalp hastalığında, özetlenen patofizyolojik mekanizmaların klinik yansımaları akut veya kronik perikardit, miyokardiyal hasar, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, iletim defektleri ve aritmiler ile kendini gösterebilmektedir. Klinik belirtiler kalp özellikle >40-50 Gy doz aldığıında ortaya çıkarken son yıllarda düşük doz radyasyon alındığında bile kardiyovasküler mortalitede artış olduğu bildirilmiş olup bunun patolojik mekanizması konusunda belirsizlikler bulunmaktadır (1).

Birçok sistem gibi kardiyovasküler sistemin de regülasyonunda önemli rol oynayan sinir sistemi de radyasyondan etkilenmektedir. Radyoterapi uygulanan bölgedeki kraniyal veya periferik sinirler radyasyondan olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Brakiyal ve lumbosakral pleksuslarda fibrozis, demiyelinizasyon ve akson kaybı gösterilmiştir. İyonizan radyasyonun otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri de özellikle Çernobil kazası sonrasında inceleme konusu olmuştur (10,11).

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşan otonom sinir sistemi, kardiyovasküler sistem dahil birçok sistemin düzenlenmesinde görev almaktadır. Kardiyak otonom sinir sistemi, kardiyak elektrofizyolojinin modülasyonu ve kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Otonomik tonustaki anormallikler potansiyel olarak olumsuz sonuçlarla ilgili olup bunlar arasında malign ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm de bulunmaktadır (12). Günlük pratikte kardiyak otonomik fonksiyonlar, fizyolojik veya farmakolojik testlere kardiyak yanıtı temel alan, invaziv olmayan farklı yöntemlerle değerlendirilebilmektedir.

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda araştırma konusu olan diğer bir parametre nabız dalga hızı analizidir. Arterdeki sertleşmeye bağılı basınç dalgasının kalbe erken dönmesi sonucunda aort kökündeki basınç dalgası

değişmektedir ve sonucunda bu durumun üç önemli klinik yansıması olmaktadır. Santral nabız basıncı yükselerek inme ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Sol ventrikül yükü artışı ile birlikte sol ventrikül kütlesi artmakta, sonuçta hipertrofi ve kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır. Ayrıca koroner perfüzyon basıncının azalması sonucu miyokard iskemisi riski artmaktadır. Azalmış aortik distensibilite ile tampon oluşturma özelliğini kaybeden aortada nabız dalga hızı (PWV) artmaktadır. Neticede sol ventrikül sistolik stresi artmakta ve koroner perfüzyon bozulmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilen nabız dalga hızının kardiyovasküler olaylar, risk faktörleri ve mortalite ile ilgisi olduğu saptanmıştır (13).

Bu çalışmada mediastinal bölgeye radyoterapi alan hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonların ve arteryel sertleşme ile ilişkili olarak nabız dalga hızının etkilenip etkilenmediğinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon Tanımı ve Sınıflaması

Radyasyon, bir kaynaktan çevreye parçacık akışı ya da dalga biçiminde enerji salınımı olarak tanımlanabilir. Doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjileri de radyasyon olarak adlandırılır (14-16).

Radyoaktivite ise (radyoaktiflik) kararsız nükleitlerin, parçacıklar ya da elektromanyetik ışımaya (fotonlar) yayımlayarak kendiliğinden kütle yitirme özelliği olarak tanımlanır (17).

Radyasyon; "parçacık" ve "dalga" tipi radyasyon olarak iki kısımda incelenebilir (14,17). Parçacık radyasyonu; belli bir kütle ve enerjiye sahip çok hızlı hareket eden parçacıkları ifade eder. Dalga tipi radyasyon; belli bir enerjiye sahip ancak kütesiz radyasyondur. Parçacık ve dalga tipi radyasyonları da yine iki gruba ayırmak mümkündür. Bunlar, "iyonlaştırıcı" ve "iyonlaştırıcı olmayan" radyasyonlardır (14,16,17).

Radyasyon aşağıdaki gibi sınıflandırılır (14-18):

1. Non-iyonize (iyonlaştırıcı olmayan) radyasyon:

- Radyo dalgaları
- Mikrodalga-kızıl ötesi ışınları
- Görünen ışık (Kırmızı, turuncu, sarı, yeşil, mavi, mor)
- Mor ötesi ışınlar

2. İyonize (iyonlaştırıcı) Radyasyon

- X-ışınları
- Gama ışınları

-Kozmik ışınları

3. İyonize (İyonlaştırıcı) Partiküler Radyasyon

-Beta parçacıkları

-Alfa parçacıkları

-Nötronlar

2.1.1 Radyoterapi

Radyoterapi (RT) kanser tedavisinde X ışınları, gama ışınları ve elektronlar gibi iyonize radyasyonun tedavi edici olarak kullanılmasıdır (19). Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen'in 1895 yılında X ışınlarını bulmasıyla radyasyon tarihi başlamış ve sonrasında X ışınlarının kanser tedavisinde kullanılabilecek etkin ve güçlü bir enerji olduğu farkedilmiştir. 1900'lü yılların başında radyasyonun kanser tedavisi alanında kullanılmasıyla ilgili çalışmalar giderek hızlanmıştır. Bergonie ve Tribondeu yaptıkları çalışmalarda yüksek mitotik aktiviteye ve kötü diferansiyasyon özelliklerine sahip dokuların radyasyona daha duyarlı olduğunu göstermiştir (20). 20. yy'da yapılan çalışmalar ve radyasyon onkolojisi alanındaki gelişmelerle tümör rekürrensleri, radyasyonun normal dokular üzerindeki hasarları, normal dokuların tolerans dozları, toksik etkiler konusunda önemli bilgiler sağlanmıştır. Radyoterapi tekniklerinde ilerlemeler ile radyasyonun yüksek dozda verilmesi yerine belirli periyotlara bölünerek verilmesi fikri ortaya çıkmış, farklı kanser türlerinin radyasyon tedavisine bağlı önemli bir komplikasyon gelişmeden tedavi edilebileceği gösterilmiştir. 1934 yılında Cautard doz-zaman ilişkisi kavramını içeren fraksiyone bir tedavi modeli geliştirmiş olup bu tedavi modeli günümüzdeki radyoterapinin temelini teşkil etmektedir (21,22).

Bilgisayarlı tomografinin keşfinden sonra üç boyutlu radyoterapi uygulanmaya başlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanıma girmesiyle daha az yan etkiyle daha efektif sonuçlar elde edilebilmektedir. Radyasyon fiziği ve radyobiolojinin gelişmesi ile özellikle son yıllarda kanser tedavisinde hızlı ilerlemeler

kaydedilmiştir. Günümüzde tanının erken evrede konulması, tedavide multidisipliner yaklaşım, daha etkin tedavi yöntemlerinin uygulamaya girmesi ve bu yöntemlerin en iyi şekilde kullanılması ile terapötik sonuçlar giderek daha yüz güldürücü olmaktadır (19,22,23).

2.2. İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri

İyonlaştırıcı radyasyon, çarptığı maddede yüklü parçacıklar (iyonlar) oluşturabilen radyasyon demektir. Bir başka tanımla madde ile etkileştiğinde elektrik yüklü parçacıklar veya iyonlar oluşturan X-ışınları ile radyoaktif maddelerden yayılan alfa, beta, gama ışınları gibi radyasyonlar iyonlaştırıcı radyasyon olarak tanımlanır (24,25).

Biyolojik ortamda radyasyonun önemli etkileri ortaya çıkmaktadır. Radyasyonun tüm biyolojik mekanizmaların temelinde bulunan DNA'yı etkilemesi önemli sonuçlar doğurur. DNA'nın radyasyondan etkilenme süreci saniyenin çok küçük bir diliminde gerçekleşeceği gibi bu süreç yıllar da alabilir. Etkilenme mekanizması temelde iki şekildedir (26):

- Doğrudan etkilenme (İyonlaştırıcı radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşmesi sonucunda ortaya çıkan DNA hasarı)
- Dolaylı etkilenme (Su moleküllerinin iyonizasyonu sonucunda oluşan serbest radikallerin hücre molekülleri ile etkileşimi nedeniyle ortaya çıkan hasar)

Radyasyonun sağlık etkileri dozun büyüklüğüne ve vücudun ışınlanan bölgelerinin özelliklerine göre değişik zamanlarda ve farklı tiplerde ortaya çıkabilir. Radyasyonun etkileri deterministik etkiler ve sitokastik etkiler olarak sınıflandırılır (26,27).

Deterministik Etkiler: Bir anda alınan çok yüksek bir doz birkaç hafta içinde ölüme neden olabilir. Örneğin; 5 Gy veya daha fazla dozun aniden alınması uygun tedavi yapılmadığı takdirde kemik iliği ve sindirim sistemi hasarları nedeni ile ölüme sonuçlanabilir. 5 Gy'e kadar olan dozlarda uygun tedavi yapıldığı takdirde kişilerin hayatı kurtarılabilir. Ancak 50 Gy'lik doz alınması halinde medikal tedavi yapılsa bile kesinlikle ölüm gerçekleşmektedir.

Tüm vücudun değil de, vücudun belirli bir bölgesinin çok yüksek doz alması halinde ölüm olmasa da ışınlanan bölgede erken olumsuz etkiler görülecektir. Örneğin cildin 5 Gy'lik dozu aniden alması halinde ciltte bir hafta içinde eritem ortaya çıkmaktadır. Benzer dozun üreme organları tarafından alınması halinde kısırlık meydana gelmektedir. Bu tip etkiler radyasyonun deterministik etkileri olarak isimlendirilir. Bu tür etkiler ancak doz ve doz hızı bir eşik değeri geçtiği takdirde meydana gelmektedir. Etkilerin şiddeti, doz ve doz hızına bağlı olarak artmaktadır. Deterministik etkilerin diğer bir tipi ışınlanmadan uzun bir süre sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlar genellikle öldürücü değildir. Fakat vücudun belirli parçalarının fonksiyon kaybına veya kötü huylu olmayan değişikliklere neden olabilmektedir. En iyi bilinen örnekleri gözde katarakt meydana gelmesi ve cilt hasarlarıdır (26,28).

- Erkeklerde bir defada 3.5- 6 Gy (3500 - 6000 mGy) dozun,
- Kadınlarda bir defada 2.5 - 6 Gy (2500 - 6000 mGy) dozun kısırlık yapması,
- Bir defada alınan 5 Gy (5000 mGy) dozun gözde katarakt yapması radyasyonun deterministik etkilerine örnektir.

Sitokastik Etkiler: Düşük dozlarda ortaya çıkması olası etkilerdir. Etkinin ortaya çıkması için bir eşik değer söz konusu değildir. Düşük dozlara maruz kalmış kişilerde kanser ortaya çıkması halinde, bunun radyasyon nedeni ile olup olmadığını belirlemek mümkün değildir. Düşük dozlar için sitokastik etkilerin ortaya çıkması olasılığı yüksek doz almış kişiler ve hayvan deneylerinin sonuçlarına dayanılarak tahmin edilmektedir.

Sitokastik etkilerle ilgili belirsizliklere bir yaklaşım getirmek için etkin doz birimi başına ölüm ihtimali katsayısı belirlenmiştir. Düşük dozlar nedeniyle kanser olup ölme olasılığı katsayısı 1 Sv (1000 mSv) için 5×10^{-2} olarak kabul edilmektedir. Halkın her yıl almasına izin verilen doz düzeyi 1 mSv'dir. Bu yaklaşımla; 1 mSv doz nedeniyle kanserden ölme olasılığının 100 000'de 5 olduğu varsayılmaktadır (26).

Bu noktada radyasyonun etkilerini daha iyi anlayabilmek için radyasyon dozu birimlerine kısaca değinmek faydalı olacaktır:

Soğurulma Doz Birimleri: Özel Birim olan Rad ve SI Birimi olan Gray (Gy)
 Rad: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 10^{-4} joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır. Soğurulan enerji parçacık veya foton olabilir. Gray: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 1 joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır.

Doz Eşdeğer Birimleri: Özel Birim olan Rem ve SI Birimi Sievert (Sv). Farklı tip radyasyonlardan soğurulan enerjiler eşit olsa bile biyolojik etkileri farklı olabilir. *Rem = Soğurulan Doz x Faktörler*

Sievert: 1 Gray'lık x ve g ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren radyasyon miktarıdır (29).

2.2.1. Radyasyonun Vücut ve Sağlık Üzerine Etkileri

Maruz kalınan toplam radyasyon dozu, bu dozun alındığı süre, vücudun ışınlanan bölgesi ile paralel olarak değişebilen etkiler, akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılabilir (14,30).

Akut etkiler insanda radyasyona maruz kalındıktan kısa bir sonra klinik bulgular ile ortaya çıkmaktadırlar. Bunlar merkezi sinir sistemi (100 Sv ve üzeri), gastrointestinal (10-100 Sv) ve hematopoietik (2-10 Sv) sendromlardır. Sendromların ortaya çıkışı absorbe edilen dozla ilişkilidir. Akut etkiler; kanda geçici hafif değişikliklerden ani ölüme kadar değişebilir (30).

Radyasyonun kronik etkileri ise hücrenin ölümüne yol açmayan ancak genetik materyallerinde onarılamayan bozukluklara neden olan olaylar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Radyasyonun kronik etkisi meslekleri gereği iyonize radyasyonlarla etkileşenler ve düzenli ve sürekli bir şekilde ışınlamalara maruz kalanlarda özellikle önemlidir (24). Kanseri yapıcı etkisi ve genetik etkisi kronik etkilere örnektir.

Radyasyon, hemen hemen bütün dozlarda ve bütün dokulardan tümörlerin oluşmasına yol açabilmektedir. Ancak bazı tip tümörler, diğerlerine oranla daha yaygın görülürler. Genellikle sık bölünen hücrelerden oluşan doku ve organlar, bu konuda daha elverişlidirler. Radyasyonun kansere neden olduğu, genellikle deneysel hayvan çalışmaları ve bazı gözlem ve

epidemiyolojik çalışmalar sonucu ortaya çıkarılabilmektedir (31). Özellikle radyasyonla çalışanlarda daha çok meydana gelen deri kanserleri; radyasyonla çalışanlarda, atom bombasından veya nükleer denemelerden etkilenenlerde ortaya çıkan lösemiler; tiroid tümörleri, akciğer tümörleri ve kemik tümörleri radyasyonun neden olduğu tümörler arasında en önemlileridir (14,30). Hiroşima ve Nagasaki'ye atılan atom bombası sonrası yaşayanlar üzerinde yapılan araştırmada, lösemi olgularında 2 kat artış olduğu gösterilmiştir (32). Radyasyona maruz kalmanın yaşam süresini kısalttığı çeşitli araştırma sonuçlarına dayanarak öne sürülmektedir (14).

Üreme hücrelerinin ışınlanmasıyla ilişkili olan genetik etkiler, daha sonraki kuşaklarda çok önemsiz etkilerden, ölüme neden olabilecek anormalliklere kadar değişebilir. Bunlara ek olarak, sindirim ve solunum yolu ile vücuda giren bazı radyoaktif maddelerin de sağlığa önemli ölçüde zararlı etkileri bulunmaktadır.

2.2.2. Terapötik Radyasyonun Kalp Üzerine Etkisi

Radyoterapinin bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaya başlandığı ilk dönemlerde kalp ve büyük damarların radyasyona dirençli olduğu düşünülmüş; ancak daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda yüksek dozlarda radyoterapi ile kardiyak hasar geliştiği gösterilmiştir (7).

Kardiyak komplikasyonlar, özellikle torasik tümörlerin tedavisi esnasında, kalbin insidental ışınlanmasını takiben günler, aylar, yıllar içinde ortaya çıkmaktadır. 1960'lı yılların sonlarına doğru komşu tümörlerin radyoterapisi esnasında kardiyak hasar patolojik ve klinik olarak gösterilmiş ve bu klinik durum için radyasyonun indüklediği kalp hastalığı terimi kullanılmıştır (33). Lenfoma, timoma, özefagus, akciğer ve meme kanserleri gibi kalbe komşu birçok farklı torasik tümörlerin tedavisi esnasında bu klinik durumla karşılaşılabilmektedir (34).

Önceleri onkolojik hastalıkların kötü prognozu nedeniyle bu hastaların uzun dönem izlenmesi çoğunlukla mümkün olmamakta iken onkolojideki ilerlemeler ve çeşitli tedavi modellerinin geliştirilmesi ile tümörlerin tamamen iyileşmesi ve kısmen genç olan olguların tedavi sonrası yaşam süresinin

uzaması radyasyona bağlı geç dönem kardiyovasküler komplikasyonların görülme olasılığını artırmıştır (35-37).

Kardiyak doku hasarının oluşmasında en önemli risk faktörleri şu şekilde belirtilebilir (2):

- Alınan toplam radyasyon dozunun 35-40 Gy üzerinde olması
- Işına maruz kalan kalp bölgesi
- Tümörün kalbe yakınlığı
- Maruziyetin genç yaşta olması
- Maruziyetten itibaren geçen süre
- Radyasyon kaynağının tipi
- Beraberinde kardiyotoksik kemoterapi alınması
- Diğer kardiyak risk faktörleri
- Uygulanan teknik

Önceki yıllarda düşük enerjili fotonlar tedavi için kullanılırken, daha sonra kobalt kaynaklarının ve lineer akseleratörlerin geliştirilmesi dokuda radyasyonun etki sınırını genişletmiştir. Böylece kalbin maruz kaldığı radyasyon dozunun artmasına neden olmuştur. Bununla birlikte kalbin maruz kalacağı dozu azaltmaya yönelik koruyucular, bölünmüş doz tekniklerinin geliştirilmesi kardiyak yapıların bir dereceye kadar radyasyonun zararlı etkilerinden korunmasını sağlamıştır (38,39).

Radyasyon kalpte hem yapısal hem işlevsel bozukluklara neden olmaktadır. Radyasyonun kalpte oluşturduğu başlıca yapısal bozukluklar;

- Perikardit (Perikardiyal effüzyon, konstrüktif perikardit, perikardiyal fibrozis)
- Endokardiyal fibrosis
- Miyokard hasarı
- Koroner arter hasarı
- Büyük damarlarda hasar
- İleti sistemi hasarı

Kardiyak işlevsel bozukluklar ise yapısal değişiklikler ile de bağlantılı olarak şu başlıklarda özetlenebilir:

- Sistolik veya diyastolik ventrikül yetersizliği
- Kapaklarda işlev bozukluğu
- Kardiyak ritim bozukluğu (1,40,41).

Radyoterapi sırasında gelişebilecek erken kardiyak komplikasyonlara dikkat edilmesi ve uygun tedavisi geç dönemde ciddi ve dönüşümsüz işlev bozukluklarının gelişimini önlemede önemlidir.

2.2.2.1. Radyasyonun Miyokard Üzerinde Etkisi

Radyasyon fonksiyonel bakımdan miyokarda önemli hasara yol açmaktadır (6). Bu genellikle miyokardın kompliyansını bozarak esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açan spesifik olmayan diffüz interstisiyel fibrozis şeklindedir. Mikroskopide kollajen miktarında artış ve tip III kollajene kıyasla tip I kollajende artış gösterilmiştir (1,42). Bu sürecin, terapötik radyasyonun miyositlere doğrudan toksik etkisi ile değil, muhtemelen mikrodolaşımda yol açtığı hasar sonucu olduğu düşünülmektedir (1,2). Endotel hasarı akut inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonu ile fibrin birikimi olmaktadır. Makrofajların ve monositlerin bu inflamatuvar süreçte aktive olması ile TNF, IL-1, IL-6, monosit kemotaktik faktör, PDGF ve TGF- β gibi sitokinlerin salınması gerçekleşmektedir (43). Ayrıca bazı c-fos, c-myc, c-jun gibi bazı protoonkogenlerin ekspresyonunda geçici değişiklikler de tanımlanmıştır (44). Bu erken değişikliklerin sonrasında organize fibrin formasyonu, endotel proliferasyonu, kollajen birikimi ile geç dönemde fibroblastik proliferasyon ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır (44). İlk maruziyetten yaklaşık 6 saat sonrasındaki ilk fazda küçük ve orta boy arterlerde akut inflamasyon ve kalbin tüm tabakalarında nötrofilik infiltrasyon görülmektedir (34). Latent fazda ışık mikroskobu ile sadece hafif bir fibrozis görülürken elektron mikroskobunda miyokardiyal kapiller endotel hücrelerinde lümenin tıkanmasına ve trombüs oluşmasına yola açan ilerleyici hasar gösterilmiştir (34). Böylece kapillerlerin açıklığında azalma nedeniyle iskemi ve sonrasında miyokard hücrelerinde ölüm görülmektedir.

Miyositlerin bölünme yeteneği olmadığı için bu süreçler ölen hücrelerin yerine fibrozis oluşumu ile sonuçlanmaktadır (34). Ayrıca bu hasarlara bağlı olarak kalbin ileti sisteminde görev alan miyositlerin etkilenmesi ile ritim bozuklukları da ortaya çıkabilmektedir (2,6,34).

Diffüz interstisyel fibrozis relatif olarak düşük doz radyasyon sonrası ortaya çıkar ve bu durum alışılmış radyasyonun indüklediği vasküler hasardan farklıdır. Bu değişiklik miyokard kompliyansını bozarak sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Bu değişiklikler dilate, restriktif ve hipertrofik kardiyomiyopatiyi indükleyebilmektedir (2).

Kardiyomiyopati genellikle ciddi kalp yetmezliği tablosundaki gibi ciddi semptom ve bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Eş zamanlı ve başka seanslarda uygulanan kemoterapi, özellikle antrasiklinler ile bu klinik daha şiddetlenmektedir (34). Sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda subklinik değişiklikler ilk yıl içinde görülebilirken klinik prezentasyon genellikle radyasyon maruziyetinden yıllar sonra ortaya çıkmaktadır (45,46).

2.2.2.2. Radyasyonun Perikard Üzerinde Etkisi

Perikard hasarı yaygın fibröz kalınlaşma, perikardiyal yapışıklıklar ve perikardiyal efüzyon şeklinde olabilir (1,2). Mikrodolaşım ve mezotel hücrelerindeki hasar nedeniyle fibrinöz eksuda ve fibrozis ortaya çıkmaktadır (6). Normalde radyasyona bağlı kapiller permeabilite artışından kaynaklanan perikardiyal efüzyonun rezorpsiyonu ile ilgili olan fibrinolitik mekanizmaların bozulması da diğer bir nedendir (47,48). Mikroskopik olarak yoğun kollajen ve fibrin yapıları normal perikardiyal yağ dokusunun yerini almaktadır (1). Fibrozis genellikle pariyetal perikarda daha belirgindir (49).

Perikardiyal hastalık en sık proteinden zengin efüzyonla karşımıza çıkmaktadır (34,50). Sıvı seröz olduğu gibi önemli miktarda kanlı da olabilir ve fibrin komponentleri içerebilir. Büyük miktarlarda olabilir ancak genellikle yavaş biriktiğinden tamponada yol açmaz. Radyoterapi süresince veya daha sıklıkla 1 yıl içinde semptomatik perikardit görülebilir. Göğüs ağrısı, ateş, perikardiyal frotman ve EKG değişiklikleri (ST segment ve T dalga değişiklikleri, QRS voltajında düşüklük) olabilirken tüm bu semptom ve bulgular genellikle kendi

kendine düzelmektedir. Daha geç evrede, erken komplikasyonların son evresi olarak veya öncesinde perikardiyal olay olmadan, fibrozisin gelişmesi ile konstriktif perikardit şeklinde ortaya çıkabilmektedir (34).

Son zamanlarda idiyopatik ya da enfeksiyon kaynaklı nedenler azalırken cerrahi sonrası ve radyasyona bağlı perikarditlerde relatif olarak artış izlenmektedir. Bu artış muhtemelen kanser hastalarında mediastinal radyoterapinin daha yaygın olarak kullanılıyor olmasına bağlı olabilir (51).

2.2.2.3. Radyasyonun Kapaklar Üzerinde Etkisi

Kapak hasarı genellikle kapakçılar üzerinde kalınlaşma, fibrozis ve kalsifikasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Belirginleşmesi için 20 yılı geçen çok uzun latent periyodu vardır. Bu nedenle bu sekelin mekanizmasının diğer kardiyak komplikasyonlardan farklı olduğu düşünülmektedir (2,52). Valvüler anormallikler ayrıca kapak anülüslerine yakın bölgedeki miyokardiyal fibrozis sonucu kapakların yapısal ve fonksiyonel olarak etkilenmesi ile ilgili olabilir (34). Radyasyona maruz kalan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile %60, otopsi çalışmalarında %80 oranında saptanmasına karşın bu bozuklukların klinik olarak ortaya çıkması nadirdir (53,54).

Sol taraftaki kapakçıklar sağ taraftaki kapakçıklara göre daha fazla etkilenmektedir. Mitral kapağın etkilenme oranı aort kapağına göre daha fazla bulunmuştur (35). Kapak yetmezliğine, kapak darlığına göre daha sık rastlanmaktadır. Belirti ve semptomlar kapak yetmezliği ve darlığı bulunan genel popülasyondan farklı değildir (2).

2.2.2.4. Radyasyonun Koroner Arterlere Etkisi

Radyasyona maruz kalan hastalarda koroner arter hasarı patolojisi ve mekanizması genel popülasyondakine benzerdir. Ancak bu grup hastada daha genç yaşta ve klasik risk faktörlerinin yokluğunda ortaya çıkmaktadır (55-57). Radyasyonun etkili olduğu değişikliklerin farklı özelliği damar duvarı mediya ve adventisiya tabakalarında daha fazla fibrotik değişiklikler, mediya düz kasında azalma ve daha çok proksimal ve osteal koroner arter tutulumu şeklindedir.

Bazı çalışmalarda genel popülasyona göre intimal plakların daha fibröz yapıda olduğu gösterilmiştir (35,55). Miyokard hasarında olduğu gibi radyasyon hasarının mekanizması mikro dolaşım hasarı sonucu fibrointimal hiperplazi, trombüs oluşumu ve potansiyel olarak lipid birikimidir. Hayvan çalışmalarında bu değişikliklerin yüksek yağ içerikli diyetle hızlandığı gösterilmiştir (58). Radyasyonun indüklediği serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres dokuyu kolesterolün etkilerine daha duyarlı hale getirmektedir (56).

Aterosklerozun kanser gibi, radyasyon ve farklı etmenler sonucu somatik bir mutasyona uğrayan tek bir hücreden kaynaklanan monoklonal bir süreç olduğu da öne sürülmüştür. Bu teori düşük radyasyon dozlarının neden olduğu kalp hastalığını açıklamada faydalı olabilir (56). Ateroskleroz ve düşük doz radyasyon hasarı arasındaki ilişkiyle ilgili mümkün olan diğer bir fenomen ise iki durumda da muhtemelen ortak patolojik mekanizmaların sorumlu olduğu genomik stabilizasyonda bozulmadır (59).

Koroner arter hasarı radyoterapide kardiyovasküler morbidite için oldukça kritiktir (60). Koroner arter hastalığının prezentasyonu genel popülasyondakine genellikle benzer olmakla birlikte sessiz MI bu grup hastada daha sıktır. Bu durum muhtemelen kalp etrafındaki sinir sonlanmalarındaki hasar sonucu göğüs ağrısının algılanmasında bozulmaya bağlıdır (54,61). Bu tür hastalarda koroner arter hastalığını ortaya çıkarmak kolay olmayabilir. Radyoterapi sonrası ölümcül MI geçiren sekiz Hodgkin hastasının bulunduğu bir çalışmada dördünün göğüs ağrısı öyküsünün olmadığı ve ikisinin ölümden önceki 6 ay içinde yapılan EKG, egzersiz testi ve perfüzyon sintigrafisinin normal olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada beş vakada öncül semptomlar olmadan ani ölüm olduğu ve üç vakada ölümcül olmayan atipik miyokard infarktüsleri olduğu saptanmıştır (54). Meme kanseri hastalarında en sık etkilenen damar genellikle en yüksek radyasyon hacminin maruz kaldığı sol ön inen arterdir (62,63). Kritik koroner arter hastalığı radyasyona maruziyetten 10-15 yıl sonra ortaya çıkmakta ve insidansı sigara, hipertansiyon, obezite gibi bilinen risk faktörleri ile artmaktadır (64). Radyasyona bağlı koroner arter hastalığının yönetimi idiyopatik vakalardan farklı değildir. Anjiyoplasti, stentleme, koroner arter bypass greftlemesi yapılabilirken fibrozis nedeniyle cerrahi teknik olarak daha zor olabilir ve birden çok işlem gerekebilir (65-67).

2.2.2.5. Radyasyonun Kalbin İleti Sistemine Etkisi

Radyasyon maruziyetinden kısa bir süre sonra ortaya çıkan yaygın ileti bozuklukları genellikle geçici ve asemptomatik olan repolarizasyon değişiklikleri ile karakterizedir. Bradikardi, tüm seviyelerde AV bloklar, hasta sinüs sendromu gibi ciddi anormallikler yıllar sonra ortaya çıkabilen bozukluklardır (2,68).

Kardiyak iletim sistemine doğrudan hasar yüksek dozda radyoterapi alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle tek defada yüksek dozda radyasyona maruz kalma sonucu QT intervalinde uzama gözlenebilir. Çocukluk çağı kanserlerinde radyoterapi ile tedavi edilenlerden hayatta kalanlarda persistan taşikardi, sirkadiyen ve respiratuvar kalp ritminin kaybı yaygın olarak rapor edilmiştir ve bu muhtemelen otonom sinir sisteminde disfonksiyonla ilgilidir (2,69). Akciğer veya meme kanseri nedeniyle radyoterapi verilen 40 hastanın alındığı bir çalışmada radyoterapi sonrasında QTc intervalinde anlamlı artış olduğu ve bunun ventriküler aritmilerle ilişkili olabileceği saptanmıştır (70). Yine radyoterapi ve kemoterapi alan çocuk ve genç erişkinlerin alındığı bir çalışmada supraventriküler prematüre kompleks, supraventriküler taşikardi, ventriküler prematüre kompleks ve ventriküler taşikardi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (68). Radyoterapi almış erişkinlerde radyoterapinin uzun dönem etkileri bilinmemektedir. İletim anormalliklerinin ışına maruziyetten yıllar sonra ortaya çıkması sebep sonuç ilişkisi kurmakta zorluğa yol açmaktadır (2). Radyasyon hasarına bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalıkların spektrumu tablo 2.1'de özetlenmiştir (2).

Tablo 2.1. Radyasyona Bağlı Kardiyovasküler Hastalıkların Spektrumu

Patoloji	Özellikler
Perikardit	-Tedavi sırasında gelişen; mediastinal tümör ve siklofosfamid gibi bazı kemoterapi ajanları ile ilgili -Tedavi sonrası gelişen; akut efüzyon, kronik efüzyon, perikardit, konstrüktif perikardit
KAH	-Prematür fibrozis ve muhtemelen hızlanmış ateroskleroz -Etkilenen arterlerin dağılımı genelde ön ağırlıklı tedavi ile önde olma eğilimindedir. -Lezyonlar proksimalde olmaya ve hatta etkilenen arterlerin ostiumlarında olmaya eğilimlidir. -Atom bombasından sonra sağ kalanlarda aynı yaştaki kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış lipid profili riski -Sessiz iskemi oranlarında artış, klinik olarak şüphelenilmeyen ve klinik akut miyokard infarktüsünde artış
Kapak hastalığı	-Öncelikle mitral kapak ve aort kapağı etkilenir. -Tedaviden sonra geçen zamanın artması ile birlikte artmış oranda regürjitasyon ve stenoz -Normal kapağı olan birçok kişide tedavinin tamamlanmasından 10-20 yıl sonra belirgin hastalığa doğru ilerleme.
İleti sistemi ve aritmi	-Yüksek oranda komplet veya inkomplet sağ dal bloğu görülmesi sağ dal fibrozisine işaret eder. -Tam kalp bloğuna ilerleyebilir ve kalıcı kalp pili gerektirebilir. -Tam kalp bloğu diğer radyasyon ile indüklenen kalp anormallikleri olmadan nadiren ortaya çıkar. -Yüksek oranda sol ventrikül fibrozisi, artmış yüksek dereceli ventriküler ektopek aktivite ile ilişkilidir. -Sağ atriyal basınç artışı atriyal aritmi riskinde artma ile ilişkilidir.
Otonomik disfonksiyon	-Taşikardi, sirkadiyen ritim ve solunumsal fazık kalp hızı değişkenliği kaybı. -Bir üstte anlatılan denerve edilmiş kalpte de benzer şekilde görüldüğünden bu olayın otonomik sinir sistemi hasarıyla mı ilişkili olduğu sorusu ortaya çıkar. -Anjinal ağrının algılanmasında azalma
Vasküler değişiklikler	-Özellikle erken çocukluk döneminde tedavi görenlerde ciddi pulmoner arter stenozu ve hipoplazisi -Karatiste, aortta ve renal arterde fibrozis ve arterioskleroz sıklığında artma -Atom bombasından sonra sağ kalanlarda aort kalsifikasyonunda artma.

2.3. Otonom Sinir Sistemi ve Kalp Hızı Toparlanma İndeksi

Otonom sinir sistemi, santral sinir sisteminden periferik organlara uyarıları ileten ve daha çok eferen bir sistemdir (71). Böylece kalp hızını, kalbin kasılma gücünü, damarların kasılma ve dilatasyonunu, çeşitli organlardaki düz kasların kasılma ve gevşemesini, endokrin ve egzokrin bezlerden sekresyonu kontrol etmektedir. Otonomik sinirler, çizgili düz kasları uyaranlar hariç, santral sinir sisteminden perifere doğru yol alan tüm eferen sinirleri kapsamaktadır. Karotid sinüs ve aortik arkta bulunan ve kalp hızı, kan basıncı ve respiratuvar aktivitenin kontrolünde önemli bir yer tutan kemoreseptör ve baroreseptörleri inerve eden ve periferden santrale doğru yol alan bazı afaren otonomik sinir lifleri de mevcuttur. Otonom sinir sistemi (OSS), anatomik ve fonksiyonel olarak sempatik ve parasempatik olmak üzere ikiye ayrılır (71,72).

2.3.1. Parasempatik Sinir Sistemi (PSS)

Parasempatik sinir sisteminin pregangliyonik lifleri beyin sapından çıkmaktadır ve kraniyosakral lifler olarak bilinmektedir. Vagus veya 10. kraniyal sinir kalbe, akciğerlere ve diğer organlara lifler taşımakta ve bu organların başlıca parasempatik inervasyonunu oluşturmaktadır. PSS, kalp hızı ve kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. Besinlerin sindirimini, emilmesini ve dışkılanmasını artırma yoluyla daha çok enerjinin restorasyonu ve korunması ile ilişkilidir. PSS'deki sinapslarda kimyasal ileticiler daha çok asetilkolindir; bu nedenle uçlarından asetilkolin salgılayan sinirler kolinerjik sinirler olarak adlandırılır. Asetilkolin reseptörleri de farmakolojik olarak reseptörlerde bulunan alkaloidlere göre muskarinik ve nikotinik olmak üzere ikiye ayrılır. Vagal tonus yaşla azalır ve vagal tonusu artıran tek fizyolojik stimulus regüler olarak yapılan dinamik egzersizlerdir (71,72).

2.3.2. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

Sempatik pregangliyonik sinir liflerinin çekirdekleri, spinal kordun T1-L2 arasındaki lateral boynuzlarda bulunan sempatik gangliyon zincirinde bulunmaktadır. PSS'nin aksine, SSS solunum yetmezliği veya hemodinamik

bozukluk geliştiğinde veya kısaca hayatta kalmak için vücudun gerekli reaksiyonları vermesini sağlamaktadır. Bu gibi durumlarda SSS kalp hızını, kan basıncını ve kardiyak debiyi artırır; kanın ciltten ve splanknik yataktan çizgili kaslara yönlmesine, bronşlarda genişlemeye ve metabolik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Katekolaminler etkilerini α ve β reseptörleri aracılığı ile gösterirler. SSS kalpte β 1 reseptörler aracılığı ile kasılma gücünü ve kalp hızını artırırken, β 2 reseptörler aracılığı ile bronşlarda ve vasküler yataktaki düz kaslarda gevşemeye neden olmaktadır (71,72).

2.3.3. Egzersiz ve Otonom Sinir Sistemi

Vagal uyarıdan oluşan parasempatik etki kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlamaktadır. Normal bireylerde istirahat kalp hızını azaltmanın ve vagal tonusu artırmanın tek yolu düzenli olarak dinamik egzersiz yapmaktır. Düşük istirahat kalp hızının mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Uzun süre yatağa bağlı olanlarda, egzersiz yapmayanlarda, yüksek yerlerde ve yaşlılarda vagal tonus bozulmakta ve istirahat kalp hızı yükselmektedir (71,72).

İstirahatte iken sempatik tonusun artması ve parasempatik tonusun azalması ile oluşan hiperadrenerjik durum primer veya sekonder olabilir.

Primer hiperadrenerjik durumlar:

- Uygunsuz sinüs taşikardisi
- Postural ortostatik taşikardi sendromu
- Santral paraventriküler nükleusta anjiyotensin II düzeylerinin artması
- Genetik faktörler
- Hipotalamik stimülasyondur (72).

Sempatik hiperaktivitenin sekonder nedenleri çok daha sık görülür. Kronik sol ventrikül disfonksiyonu hiperadrenerjik durumun ve artmış istirahat kalp hızının en sık nedenidir; çünkü bu durum kalbin kardiyak debiyi devam ettirmesi için yaşamsal öneme sahip olan bir durumdur. SSS'nin kronik aktivasyonu ve PSS tonusunun azalması ise kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır. Düzenli olarak yapılan egzersizlerle edinilen parasempatik

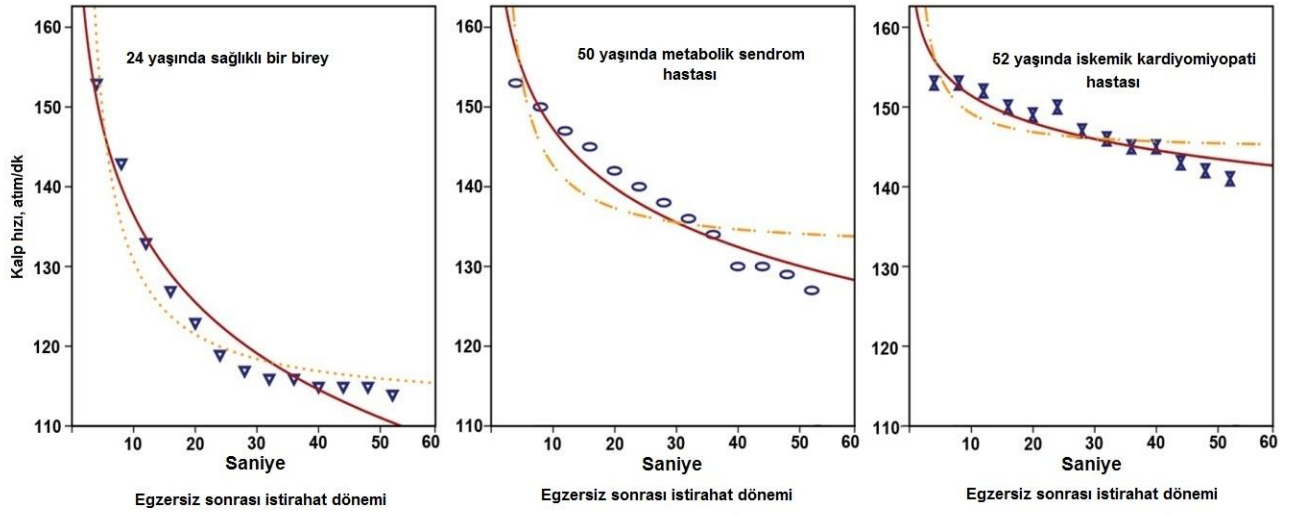
tonustaki artışın ise miyokardiyal iskemi sırasında potansiyel olarak fatal aritmi gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (73,74).

Egzersiz başlaması ile birlikte vagal geri çekilme olur ve bu da kalp hızında 30-50/dk artışa neden olur; fakat bunun üzerindeki artışlar sempatik aktivasyon nedeniyledir. Egzersiz sırasında kalp hızı ne kadar artarsa, hastanın prognozu o kadar daha iyidir (72,75).

2.3.3.1. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery, HRR)

Egzersiz, istirahat halinde olmayan kardiyovasküler anormallikleri açığa çıkarmak ve kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilen genel bir fizyolojik strestir (76,77). Egzersiz stres testi (EST), bilinen veya şüphe edilen KAH olgularında iskemiye tespit etmek için yıllardır kullanılan önemli bir tanı aracıdır. EST iskemiye tespit etmek için ST segment değişikliği konusunda sağladığı faydadan çok daha fazlasını sunmaktadır. EST sırasında kalp hızının ölçülmesi kolay bir yöntem olup kardiyovasküler mortalitenin öngördürücüsüdür. Kademeli egzersiz sonrası HRR, otonomik aktiviteyi yansıtan tekniklerden biridir. HRR indeksleri egzersiz sonlandırıldıktan sonra kalp atım sayısının düşme hızını göstermektedir (76).

HRR, egzersizden sonra kalp hızının düşmesine verilen isimdir (75). Recovery hastanın kalp hızının, kan basıncının ve EKG'nin hemen hemen bazal düzeye dönmesine kadar devam eder. Bu da yaklaşık olarak 9 dakika sürer. Normal asemptomatik bireylerde ve atletlerde, egzersiz sonrası ilk 30 saniye içinde kalp hızında hızlı bir düşüş, daha sonra ise daha yavaş bir düşüş gözlenmektedir. Erken dönemdeki bu hızlı düşüşün atropin tarafından önlenmesi, bu hızlı düşüşün vagal etkiyle oluştuğunu göstermektedir. Sol ventrikül fonksiyonu bozuk olanlarda ve egzersiz kapasitesi düşük olanlarda ise bu düşüş daha yavaş olmaktadır (78,79). Şekil 2.1'de farklı bireylerde HRR örnekleri gösterilmiştir.

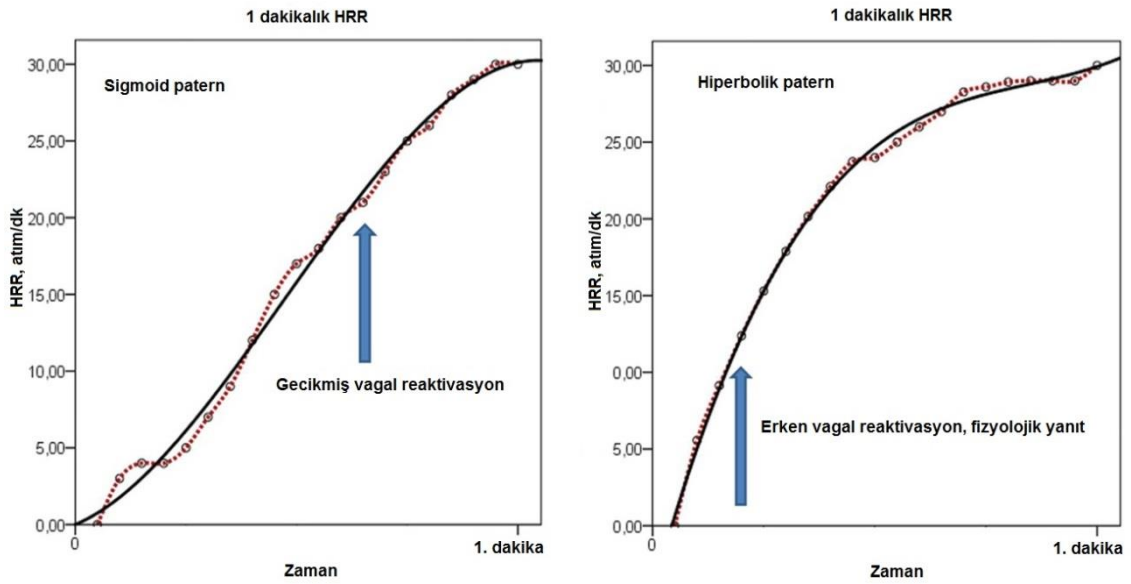


Şekil 2. 1. Farklı bireylerde HRR örnekleri

Egzersiz sonrası HRR büyük ölçüde kronotropik cevaba bağlıdır. Egzersiz sonrası anormal bir HRR büyük oranda kronotropik yetersizlikle ilişkilidir (72).

1 dakikalık HRR eğrisi erken fizyolojik vagal reaktivasyonda hiperbolik tipteyken gecikmiş vagal reaktivasyonda sigmoid patern görülür (Şekil 2.2) (76).

HRR, maksimum egzersizdeki (egzersizin testin sonlandırılmasından hemen önceki zamanı) kalp hızından dinlenme döneminin 1. veya 2. dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilen değerdir (80).



Şekil 2. 2. Sigmoid ve Hiperbolik Paternde HRR

Birçok araştırmacı, anormal HRR'yi egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızının ≥ 12 atım düşme kapasitesi gösterememesi olarak tanımlamışlar ve anormal HRR'nin hem erkek hem de kadınlarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır (72,81). Birinci dakikadaki düşüş ne kadar yüksek ise mortalitenin o kadar az olduğu da saptanmıştır. Sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırmakta ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner arter spazmına, sol ventrikül hipertrofisine, ciddi aritmilere, inmeye ve kardiyak nedenlere bağlı mortaliteye duyarlı hale getirmektedir. Artmış parasempatik aktivite ise kalp hızı ve kan basıncını düşürmekte, iskemik aritmilerin gelişmesini önlemektedir (82,83).

Otonom sinir sisteminin durumu birçok klinisyen tarafından önemsenmemesine karşın kardiyovasküler hastalıklar açısından sağlık ve prognozun en önemli belirleyicisidir. Kronik olarak SSS'yi aktive eden ve PSS'yi inhibe eden herhangi bir tedavi kardiyovasküler olay gelişme riskini artırmaktadır. Tam tersine parasempatik tonusu artıran ve sempatik tonusu azaltan herhangi bir tedavi prognozu iyileştirir (83).

İstirahatin erken dönemindeki azalmada PSS reaktivasyonu daha önemli iken, geç dönemdeki azalmada SSS'nin geri çekilmesi etkili olmaktadır (72). Imai ve arkadaşları, istirahatten sonra kısa ve orta sürede gerçekleşen azalmada vagal etkinin belirgin olduğunu saptamışlardır (79).

Shetler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada eski MI öyküsü olan fakat bypass öyküsü olmayan erkek hastalara egzersiz testi uygulamış ve egzersiz sonrası 2. dakikadaki HRR ≤ 22 atım ise mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu ve bu etkinin beta bloker etkisinden bağımsız olduğunu saptamışlardır (84). Lipinski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da 2. dakikadaki HRR < 22 atım olanlarda, ≥ 22 olanlara göre mortalitenin önemli oranda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada 2. dakikadaki HRR < 22 atım ve 5. dakikadaki HRR < 30 atım değerlerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile direkt bağlantılı olduğu da saptanmıştır (85).

Nishime ve arkadaşları'nın yaptığı ve 9500 kişiyi kapsayan bir çalışmada, egzersiz sonrası birinci dakikada kalp hızını 12 atımdan fazla azaltamayan kişilerde (orta yaşlı sağlıklı bireylerin %20'sinde 1. dakikadaki HRR ≤ 12 atımdır) gelecek 5 yıl içinde ölüm oranının 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (86). 5200 sağlıklı yetişkinin katıldığı bir çalışmada da HRR'si anormal olan bireylerde mortalite riskinin normal olan bireylere göre 2.58 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (87).

Anormal kardiyak otonomik fonksiyonların pratik klinik göstergeleri tablo 2.2'de özetlenmiştir (76).

Tablo 2.2. Anormal Kardiyak Otonomik Fonksiyon Göstergeleri

• İstirahat kalp hızının 90 atım/dk'dan fazla olması
• EST'de maksimal öngörülen kalp hızının %85'ine ulaşılamaması
• Anormal HRR (maksimum egzersiz sonrası ilk dakikada kalp hızının 12 atım/dk'dan daha az azalması)
• Sigmoid tipte ilk dakikadaki HRR eğrisi

2.4. Aortun Elastik Özellikleri

2.4.1. Arteriyel Sertlik

Elastisite, bir cisme uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonu tanımlar. Birim alana düşen kuvvete stres, meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise strain adı verilir (88,89) .

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa elastiktir. Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak ortaya çıkar. Aralarındaki ilişki doğrusal değildir ve verilen basınca göre çaptaki değişiklik eğrisinin eğimi elastisite veya tam tersi sertliği (stiffness) yansıtmaktadır. Elastisite ve sertlik kalitatif terimlerdir. Bunların kantitatif karşılıkları kompliyans ve distensibilitedir. Arteriyel sertlik; sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktorlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir (90,91). Artmış aortik sertlik veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun bir göstergesidir. Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteriyel sertlik; KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar aterosklerozunun bir göstergesidir (92,93). Arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir.

Genel olarak arteriyel sertlik, periferik dolaşımın, damar yapısı ve kardiyovasküler fonksiyon (hemodinamik özellikler, kas tonusu vb) tarafından belirlenen dinamik bir özelliği olarak belirtilmektedir.

Arteriyel sertliğin, toplam mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, inme, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici olduğu gösterilmiştir (92,94,95).

Geçmişte diyastolik kan basıncının (DKB) kardiyovasküler hastalık ciddiyetini belirlemede daha iyi bir gösterge olduğu düşünülmüşken sonrasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle 50 yaşın üzerindekilerde kardiyovasküler risk açısından sistolik kan basıncının (SKB) önemi ortaya

konmuş ve nabız basıncının kardiyovasküler hastalıklar (esas olarak MI) için bağımsız bir öngördürücü olduğu belirlenmiştir (89).

50 yaşın üzerinde, ventriküler ejeksiyon azalma eğiliminde olduğundan arteriyel sertlik ve nabız dalga yansımalarının büyüklüğü ve zamanlaması, artmış SKB ve nabız basıncının belirleyicisi olarak önem kazanmaktadır. Artmış nabız basıncı tekrar eden MI ve kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (89). Nabız basıncını etkileyen hemodinamik faktörlere bakıldığında kardiyovasküler riski öngörmeye nabız dalga hızından ölçülen aortik sertlik ve nabız dalga analiziyle belirlenen yansıyan dalgaların kalbe dönüş hızının bağımsız öngördürücüler olduğu gösterilmiştir (92,96).

Arteriyel ağaç çok sayıda dalıyla viskoelastik bir tüptür. Tüpün ucundaki arteriyollerde direnç yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında ileri doğru giden ve yansıyan dalgaların hızı artar, bu da yansıyan dalganın aort köküne daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncının artmasına yol açar. Diyastol basıncı düşer, nabız basıncı artar. Bu artış aort nabız basıncında, yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden aort güçlenme indeksi (augmentasyon indeksi = Aix) olarak ifade edilebilir (97).

2.4.2. Arteriyel Sertliğin Mekanizması ve Yapısal Komponentleri

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal komponentlerinde dinamik ve karmaşık değişiklikler ve etkileşimler ile ortaya çıkmaktadır. Periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelen bu değişiklikler glikoz regülasyonu, elektrolitler ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (98-100).

Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesini sağlayan ve damar duvarını stabilize eden esas iki protein kollajen ve elastindir. Bu mekanizma üretim ve yıkımın dengesini ilgilendiren dinamik bir süreçtir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması rol oynamaktadır. Artmış luminal basınç (hipertansiyon) da aşırı kollajen üretimini

stimüle etmektedir. Sonuç olarak bu etkenler arteryel sertliğe katkıda bulunmaktadır (100,101).

Sertleşmiş damarların intimasında sitokinler, büyüme faktörleri, TGF- β , artmış matriks metalloproteinazlar (MMP), mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, artmış kollajen, tip I ve tip III kollajen miktarlarında değişim anormal elastin ve endotel hücre disfonksiyonu gösterilmiştir. Ayrıca özellikle anjiyotensin II ve aldosteron sistemleri ile ilgili olan nörohümorale faktörler de kollajen birikiminde etkili olabilmektedir. Kollajenin miktarındaki değişikliklerle birlikte çapraz bağlantılar, glikasyon gibi kimyasal modifikasyonlar da sertliğin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (89,102).

Özetlenen bu gibi mekanizma ve mediyatörler ile arteryel sertlik artarken endotelial disfonksiyonun da oluşmasıyla artmış düz kas tonusu, akım aracılı dilatasyonda azalma, damar endoteli hasarına yetersiz cevap, anjiyogenezde azalma ve aterosklerotik plak formasyonunda artış görülmektedir (103). Aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve damar duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arteryel sertliğe katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperkolesterolemili genç insanlarda arteryel kompliyans artmış ya da normaldir. Aterosklerozun patofizyolojisine proteaz, oksidatif stres ya da yeniden şekillenme gibi birçok inflamatuvar süreç sonucu elastin ve kollajen yapısında değişiklikler, vasküler yeniden şekillenme ortaya çıkmaktadır (104).

2.4.3. Aortik Sertlik, Ateroskleroz ve Nabız Basıncı

Arteryel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunmakta ve arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında fikir verebilmektedir. Arter sertliği ve ateroskleroz, hipertansiyon ve sigara gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunmaktadır (105).

Aort sertleştikçe, tamponlama mekanizmasının azalması ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselmektedir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikleyerek diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olmaktadır. Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını

azaltmakta ve iskemiye yol açmaktadır. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilmekte, duvar stresini azaltmak için yeniden şekillenme başlamakta ve intima-media kalınlığı artmaya başlamaktadır (106).

Musküler iletim arterleri, santral damarlardan daha küçük iç çaplara ve daha büyük duvar/lümen oranına sahiptir ve intrinsik olarak santral arterlerden daha serttir. İletim arterlerinde çapların azalması giriş empedansında progresif artışa neden olmakta, bu özellik nabız basıncının genişlemesine yol açmaktadır. Bu fizyoloji brakial kan basıncı ölçümünün santral arteryel ve mikrosirkülatuar basınç göstergesi olarak yetersiz kalması nedeniyle önemlidir (107).

2.4.4. Arteryel Sertlik Belirteçleri

2.4.4.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)

Arteryel nabız, kalp kasılmasının oluşturduğu bir dalgalanmadır. Kanın sol ventrikülden aorta doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteryel ağaç boyunca pulsasyonlara sebep olur. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değişiklikler olmaktadır. Nabız basıncı farklı dalgaların süperpozisyonundan ortaya çıkmaktadır. (Kalpten perifere taşınan dalga, periferden gelen dalganın yansıması ve kalbe yansıyan dalga) (108).

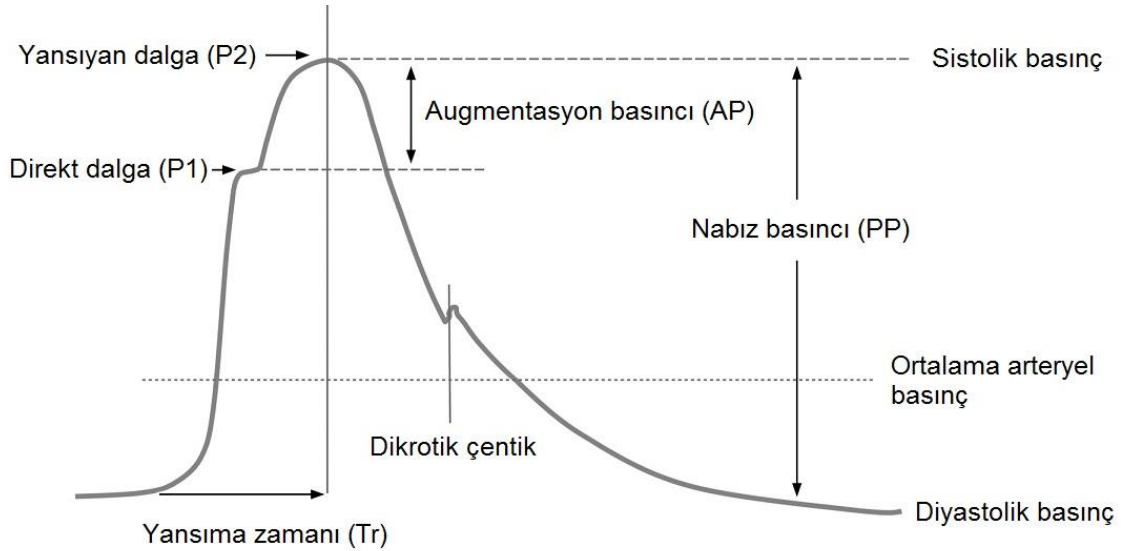
Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteryel sertliğe bağlı iken yansıyan dalga arteryel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nisbeten düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler daha az esnektir ve nabız dalgasının hızı yüksektir, yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aortik sertliğin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır (109).

2.4.4.2. Augmentasyon İndeksi (Aix)

Güçlenme (Augmentasyon) indeksi, arteryel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-

P1 ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oranı tanımlar (Şekil 2.3).

$$Aix (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$



Şekil 2. 3. $Aix (\%) = (P2-P1) / PP \times 100$

P2 değeri P1 değerinden küçük olursa Aix negatif olacaktır. Ters durumda periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın (P2) amplitüdünün direkt dalga (P1) amplitüdünden büyük olması durumunda Aix pozitif olacaktır. Aix değerini arteryel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix değeri de o kadar küçüktür.

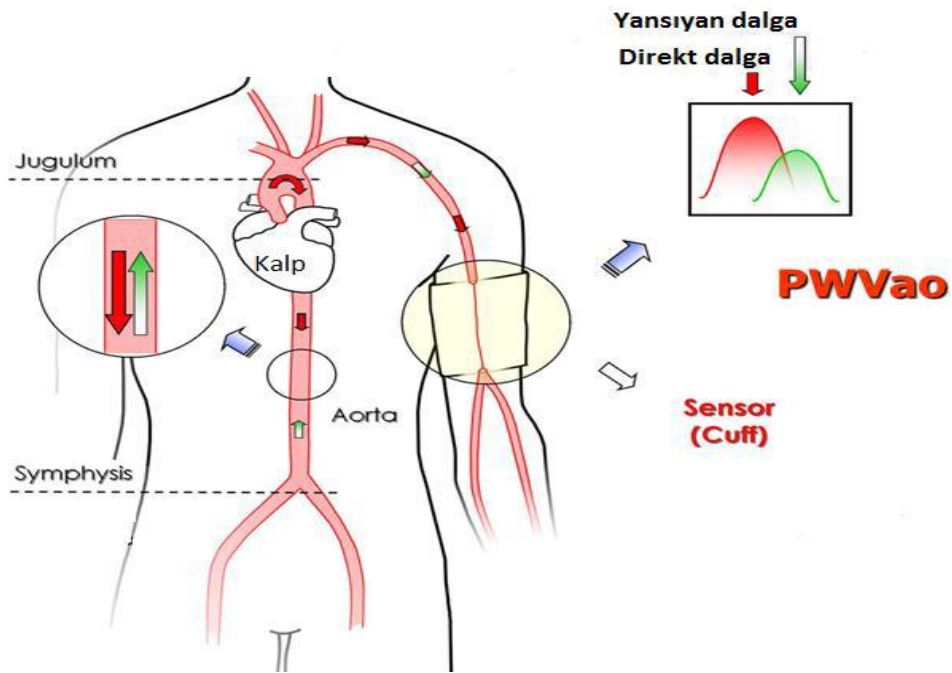
Augmentasyon indeksinin son dönem böbrek hastalarında ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda mortalite ve kardiyovasküler riskle ilgili olduğu gösterilmiştir (110).

2.4.4.3. Nabız Basıncı

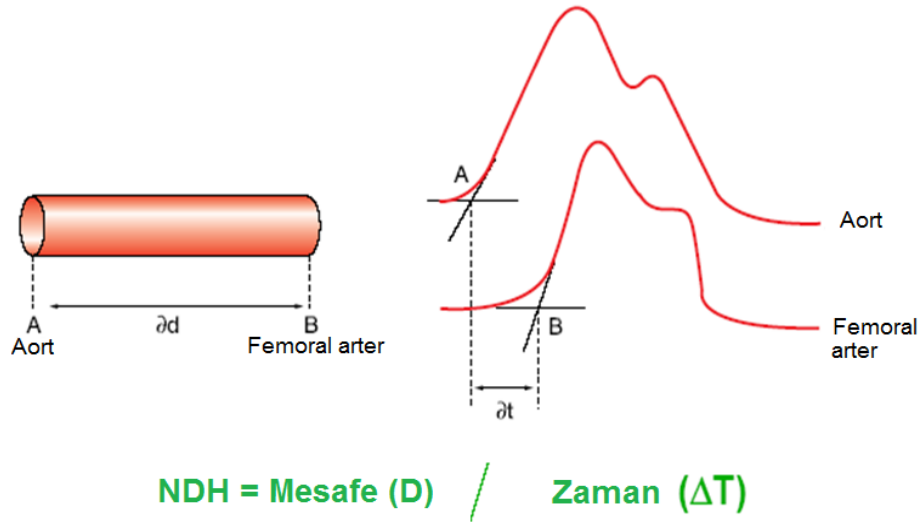
Nabız basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki mmHg cinsinden farktır. Özellikle normal ve düşük diyastolik kan basıncı ile beraber tespit edildiğinde arteryel sertliği gösterir. Nabız basıncında artış özellikle rekürren MI ve kalp yetmezliği hastalarında kardiyovasküler riskin bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir (89).

2.4.4.4. Arteriyel Sertlik Belirteçlerinin Ölçümü

Aort nabız dalgası yayılım hızı, aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında nabız dalgası ilerleme zamanı (Δt) ve iki nokta arası uzaklığın (D) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir. Nabız dalga yansımasının fizyolojisi Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Şekil 2. 4. Direkt dalga ve yansıyan dalga



Şekil 2. 5. Nabız dalga hızı (NDH) (m/s) = D (m) /Δt (s)

Yansıma bölgeleri periferik bölgelere merkezi arterlerden daha yakın olup nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Nabız dalga hızı asendan aortada 4-5 m/s iken, abdominal aortada 5-6 m/s ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/s'ye ulaşabilir (111).

Arteriyel sertlik ve NDH ölçümü için farklı yöntem ve cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar basınç sensörlerine veya osilometrik ölçümlere göre arteriyel sertliği değerlendirir. Basınç sensörleri ile ölçüm yapan Complior sisteminde deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır. Geçiş süresi eşzamanlı kaydedilen her bir dalga analiz edilerek nabız dalga hızı hesaplanır. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir (112,113). SphygmoCor sistemi basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınabilen EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) ve distal damardaki nabız dalgaları bilgisayar yazılımı yardımıyla analiz edilerek nabız dalga hızı tespit edilir (112,113).

Arteriyel sertlik ve nabız dalga hızı osilometrik yöntemle de invaziv olmayan şekilde kolay olarak değerlendirilebilir. Arteriyograf ile yapılan ölçümün temelinde üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensörü yüksek doğruluk ve çözünürlük kabiliyeti olan osilometre ile bağlantıya geçirerek elde edilen zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler bilgisayara aktarılarak

daha ayrıntılı analiz yapılabilmektedir (113). Brakial bölgeye yerleştirilen bir manşonda bulunan sensörler sayesinde:

- Sistolik kan basıncı
- Diyastolik kan basıncı
- Ortalama kan basıncı
- Nabız
- Nabız basıncı
- Santral sistolik kan basıncı
- Santral diyastolik kan basıncı
- Augmentasyon indeksi
- Kardiyak debi
- Çevresel direnç
- Nabız dalga hızı analiz edilebilmektedir.

2.4.4.5. Klinikte Arteriyel Sertlik Belirteçleri

Nabız dalga hızının ölçümünün arteriyel sertliği belirlemede basit, noninvaziv, doğru ve yinelenebilir bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. NDH sağlıklı gençlerde istirahatte 3-5 m/s iken yaşla beraber artmaktadır. Karotid-femoral nabız dalga hızının 12 m/s'den fazla olmasının subklinik organ hasarının belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (114).

Arter duvar sertleşmesine yaş, hipertansiyon, DM, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri önemli katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon gibi durumlarda gelişebilen sol ventrikül hipertrofinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için güçlü bir bağımsız gösterge olduğu bilinmektedir. Kişinin gelecekte sahip olacağı sol ventrikül kitle değerini tahmin etmeye yarayan en iyi göstergenin ise nabız basıncı olduğu ifade edilmektedir (115).

Nabız basıncının ortalama arter kan basıncı değerlerinden bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir (116). Nabız basıncının büyüklüğü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ve arter duvarının özelliklerine

bağımlıdır; arter duvarının özellikleri de genişleyebilirlik ve esnekliği belirlemektedir. Nabız basıncı artışı, ventrikül ejeksiyonunun hızındaki bir artıştan, arter duvarının viskoelastik özelliklerindeki azalmadan veya yansıyan dalgaların zamanlamasındaki bir değişiklikten kaynaklanabilir (117,118). Pannier ve ark. hipertansif hastalardaki artmış nabız basıncının, ortalama arter basıncı ve aortun genişleme özelliğinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişimini etkileyebileceğini ifade etmişlerdir (119).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Mart 2013 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümüne başvuran ve akciğer kanseri veya lenfoma nedeniyle kalbin de ışınlanma sahasında olduğu mediastinal bölgeye radyoterapi verilmesi planlanan 21 hasta alındı. Hastaların bazal demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri, ilaç kullanım durumları kayıt edildi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Bütün hastaların boy, vücut ağırlığı ölçümleri alınıp kaydedildi. Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı. Radyoterapiyle eş zamanlı kemoterapi alıp almadıkları ve alıyorlarsa hangi kemoterapötik ilaçları aldığı kaydedildi. Bilinen koroner arter hastalığı olanlar, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, akut/kronik böbrek yetmezliği, aort darlığı ve vaskülit tanısı olan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı. Hastaların tümüne 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi. Nabız dalga hızı analizi için kol bölgesinden ölçüm alan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı kullanıldı ve sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızı, nabız basıncı, kardiyak debi, toplam sistemik vasküler direnç, augmentasyon indeksi verileri kaydedildi. Bu cihaz ile ölçümler radyoterapi öncesi ve her hasta için ayrı ayrı planlanmış olan ve birkaç hafta boyunca süren radyoterapi kürü tamamlandıktan sonra 15 gün içinde yapıldı. İşlem öncesi tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ayrıca otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastalara yine radyoterapi öncesi ve sonrasında (15 gün içinde) yürüme bandında egzersiz testi uygulanarak kalp hızı toparlanma parametreleri değerlendirildi.

3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olanlar
- Bilinen koroner arter hastalığı olanlar
- Bilinen periferik arter hastalığı olanlar
- Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar
- Kontrolsüz kan şekeri olan diyabetik hastalar

- Aktif olarak sigara kullananlar
- Önemli kapak hastalığı (yetmezlik veya darlık) tespit edilenler
- Akut veya kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Vaskülit tanısı olanlar
- Egzersiz testi için kontrendikasyonu olanlar

3.2. Ekokardiyografi

Radyoterapi öncesinde hastaların bazal transtorasik ekokardiyografi kayıtları alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda 3.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ayrıca apikal iki ve dört boşluk görüntülerden yapıldı. Hastalara M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı ve kapak fonksiyonları değerlendirildi.

3.3. Radyoterapi Tekniği

Çalışmaya alınan hastaların Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkoloji Kliniğinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde 3 boyutlu tedavi planlanması yapıldı. Tümöre odaklı verilen mediastinal radyasyon dozları belirlendi. Planlama sonrası tomografik kesitlerde mediastinal dozun yanında sol ventrikül, sinoatriyal nodun bulunduğu atriyal bölge ve otonomik gangliyonların bulunduğu paravertebral alanların almış olduğu dozlar da ayrı ayrı hesap edildi. Hastalar lineer akseleratör cihazında tedaviye alındı. Tedavi boyunca kalp ve mediastinal yapıların almış olduğu ortalama dozlar tedavi planlama programında hesaplandı.

3.4. Rutin Kan Tahlilleri

Hastalardan onkoloji bölümünce tedavi planlaması yapıldığı dönemde oturur pozisyonda, antekübital venden steril şartlarda kan örnekleri alındı. Bu laboratuvar değerlerinden yapılan rutin kan incelemesi sonuçları (tam kan sayımı ve kan biyokimyası) kaydedildi. Kardiyolojik değerlendirme sırasında ayrıca herhangi bir kan örneği alınmadı.

3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümleri

Nabız dalga hızı analizi için radyoterapi öncesi ve sonrası kol bölgesinden ölçüm alan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı kullanıldı ve sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, merkezi sistolik kan basıncı, merkezi diyastolik kan basıncı, kalp hızı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, kardiyak debi, toplam sistemik vasküler direnç, güçlenme (augmentasyon) indeksi verileri kaydedildi.

Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon, tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi. Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca işlem koşulu olarak geçici şekilde kan akımı durduruldu. Akımın durmuş olduğu bu özel durumda, akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde nabız dalgalarının algılanabildiği bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt P1) ve geç (geriye yansıyan P2) sistol ile diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında bu membran tarafından algılanmaktadır. Üst kol dokusu, nabız dalgalarının oluşturduğu değişiklikleri aktarıcı bir ortam özelliği gösterdiğinden bu küçük fakat algılanabilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarıp jeneralize hale gelmelerini sağlamaktadır. Bu küçük, zayıf basınç değişiklikleri arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri tarafından algılanabilmekte ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır.

Arteriyograf aracılığıyla elde edilen sinyaller kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı ve bilgilerin işlenmesi için bu amaçla geliştirilen yazılım ile yukarıda belirtilen parametreler kaydedildi.

3.6. Egzersiz Stres Testi ve Kalp Hızı Toparlanması

Tüm Hastalara modifiye Bruce protokolüne göre yürüme bandında egzersiz testi uygulandı. Egzersiz sırasında 12 derivasyonlu EKG 25 mm/s hızında kaydedildi. Tüm hastalarda egzersiz süresinin en az 6 dakika olması ve egzersizdeki kalp hızının yaşa göre öngörülen en yüksek kalp hızının en az %85'ine ulaşması hedeflendi. Yaşa göre öngörülen en yüksek kalp hızı "220-yaş" olarak belirlendi. En yüksek işyüküne ulaşıldıktan sonra tüm hastalar en az 3 dakika istirahat halinde bekletildi. Test sırasında ulaşılan en yüksek kalp

hızının yanında istirahat halindeki birinci, ikinci ve üçüncü dakikadaki kalp hızları not edildi. En yüksek kalp hızından istirahat halindeki birinci dakikadaki kalp hızı çıkarılarak HRR1, ikinci dakikadaki kalp hızı çıkarılarak HRR2, üçüncü dakikadaki kalp hızı çıkarılarak HRR3 değerleri hesaplandı.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (karar no: GO 13/215 – 22, değerlendirme tarihi 27.03.2013).

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Hasta sayısı 30'dan küçük olduğu için verilerin normal dağılımı testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Radyoterapi öncesi ve sonrası farklılıklar normal dağılım sergileyen parametrelerde bağımlı örneklemde T Testi, normal dağılım sergilemeyen parametrelerde Wilcoxon İşaret testi ile incelendi. Radyoterapi sonrası farklılıklar Kemoterapi alma durumu ve radyasyon dozu ile ilgili post-hoc analizler eşleştirilmiş örneklemde çift faktörlü ANOVA ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	N(%)	Ort ± SS	Ortanca (min-max)
Yaş	—	51,57±16,01	58 (20-68)
Cinsiyet			
Kadın	8 (%38,1)	—	—
Erkek	13 (%61,9)	—	—
Hastalık			
Lenfoma	8 (%38,1)	—	—
Akciğer Kanseri	13 (%61,9)	—	—
Boy (cm)	—	167,57±9,03	168 (150-181)
Vücut ağırlığı (kg)	—	76,33±12,82	73 (50-102)
BMI	—	27,32±4,91	26,7 (18,40-38,52)
Hipertansiyon	2 (%9,5)	—	—
Diyabet	2 (%9,5)	—	—
Kullandığı İlaçlar			
Betabloker	2 (%9,5)	—	—
ACE-İnh/ARB	1 (%4,8)	—	—
Ekokardiyografi			
EF (%)	—	61,38±3,79	—
DŞÇ (mm)	—	46,57±3,41	—
Laboratuvar Bulguları			
Sodyum (mEq/L)	—	140,76±3,51	—
Potasyum (mEq/L)	—	4,47±0,33	—
UrikAsit (mg/dl)	—	4,84±1,37	—
BUN (mg/dl)	—	15,01±6,33	—
Kreatinin (mg/dl)	—	0,81±0,22	—
Kalsiyum (mg/dl)	—	9,44±0,35	—
Glukoz (mg/dl)	—	94,81±11,85	—
Hemoglobin (gr/dl)	—	13,06±1,8	—
Beyaz Küre	—	7885,71±2189,59	—
Trombosit (plt)	—	269,67±78,75 x 10 ³	—
Kemoterapi			
Almayan	17 (%81,0)	—	—
Alan	4 (%19,0)	—	—

Çalışmaya 13'ü (%61,9) erkek ve 8'i (%38,1) kadın olmak üzere toplam 21 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $51,57 \pm 16,01$ yıl ve vücut kitle indeksi $27,32 \pm 4,91$ olarak bulundu. Hastaların 8'i (%38,1) lenfoma, 13'ü (%61,9) akciğer kanseriydi. Kardiyovasküler risk faktörü olarak hastaların 2'sinde (%9,5) hipertansiyon, 2'sinde (%9,5) diyabetes mellitus vardı. Hastaların %9,5'i beta bloker ve %4,8'i ACE-inh/ARB kullanmaktaydı.

Ekokardiyografi sonuçlarına göre hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu $61,38 \pm 3,79$ ve diyastol sonu çapı $46,57 \pm 3,41$ mm olduğu gözlemlendi.

Hastaların 4'ü (%19,0) radyoterapi ile eş zamanlı olarak kemoterapi de almaktaydı. 1 hasta karboplatin, 2 hasta karboplatin + paklitaksel, 1 hasta sisplatin + etoposid almaktaydı.

Akciğer kanserine yakalanan hastaların ortanca yaşı lenfoma olan hastalardan daha yüksekti (62'ye karşı 31, $p:0,006$). Kanser türüne göre cinsiyet, vücut kitle indeksi, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandığı ilaçlar ve ekokardiyografi değerleri farklılık göstermiyordu ($p>0,05$). Kemoterapi alan hastaların tamamının akciğer kanseri olduğu belirlendi (%30,8'e karşı %0, $p:0,036$).

Tablo 4. 2. Maligniteye göre demografik özellikler

Parametreler	Lenfoma (n=8)	Akciğer Kanseri (n=13)	p
Yaş	31 (20-60)	62 (40-68)	0,006*
Cinsiyet			0,378
Kadın	4 (%50,0)	4 (%30,8)	
Erkek	4 (%50,0)	9 (%69,2)	
Boy (cm)	169,5±8,28	166,38±9,59	0,561
Vücut ağırlığı (kg)	77,38±15,4	75,69±11,6	0,513
BMI	27,05±5,68	27,49±4,62	0,995
Hipertansiyon	-	2 (%15,4)	0,243
Diyabet	1 (%12,5)	1 (%7,7)	0,716
Kullandığı İlaçlar			
Betabloker	-	2 (%15,4)	0,243
ACE-İnh/ARB	-	1 (%7,7)	0,421
Ekokardiyografi			
EF (%)	62,25±3,49	60,85±4	0,526
DŞÇ (mm)	48±2,78	45,69±3,57	0,135
Kemoterapi			0,036*
Almayan	8 (%100,0)	9 (%69,2)	
Alan	-	4 (%30,8)	

4.2. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Parametreleri

Tablo 4. 3. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kan Basıncı Parametreleri

Parametreler	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**
SKB (mmHg)	122,91±23,1	124,52±18,5	0,535	0,472
SKB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	120,71±23,4	125,59±19,1	0,005*	0,176
Alan (n=4)	132,25±22,5	120,0±17,0		
DKB (mmHg)	79,14±12,1	77,67±9,5	0,497	0,361
DKB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	77,64±12,5	78,24±9,9	0,033*	0,174
Alan (n=4)	85,50±7,9	75,25±7,7		
Ortalama KB (mmHg)	99,14±16,4	98,38±11,6	0,889	0,374
OKB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	97,30±16,7	98,94±11,9	0,026*	0,194
Alan (n=4)	107,0±14,3	96,01±11,2		
Nabız basıncı (mmHg)	43,91±15,3	46,81±12,91	0,062	0,588
NB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	43,24±15,4	47,29±13,1	0,099	0,764
Alan (n=4)	46,75±16,5	44,75±13,5		

p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.

p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü dikkate alındı.

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OKB, ortalama kan basıncı; NB, nabız basıncı

Hastaların tamamında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve nabız basıncı radyoterapi sonrasında değişiklik göstermediği gibi karıştırıcı faktörlerde de dikkate alınarak incelendiğinde yine farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Kemoterapi alma durumuna göre kan basıncı parametreleri incelendiğinde sistolik kan basıncı ($132,25\pm22,5$ 'e karşı $120,0\pm17,0$, $p:0,005$), diyastolik kan basıncı ($85,50\pm7,9$ 'a karşı $75,25\pm7,7$, $p:0,033$) ve ortalama kan basıncı ($107,0\pm14,3$ 'e karşı $96,0\pm11,2$) KT alan grupta radyoterapi sonrası düşüş gösterdi. Fakat karıştırıcı faktörler dikkate alındığında kan basınçlarındaki bu düşüşün istatistiksel anlamlılığı kayboldu ($p>0,05$). Nabız basıncı ise kemoterapi alma durumuna göre farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4. 4. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Nabız ve Merkezi Kan Basıncı Parametreleri

Parametreler	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**
Nabız (atım/dk)	97,76±17,3	102,38±13,1	0,073	0,614
Nabız*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	99,00±17,34	103,88±12,84	0,810	0,739
Alan (n=4)	92,50±18,7	96,00±13,54		
Merkezi SKB (mmHg)	111,81±20,1	111,19±14,6	0,889	0,498
MSKB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	109,65±20,24	112,06±15,67	0,009*	0,223
Alan (n=4)	121,00±19,54	107,50±9,88		
Merkezi DKB (mmHg)	80,86±12,4	79,28±9,9	0,531	0,334
MDKB*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	79,35±12,82	79,88±10,48	0,031*	0,216
Alan (n=4)	87,25±9,39	76,75±8,14		
p*: Hiçbir interaksyon etkisi dikkate alınmadı.				
p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü dikkate alındı.				
SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı				

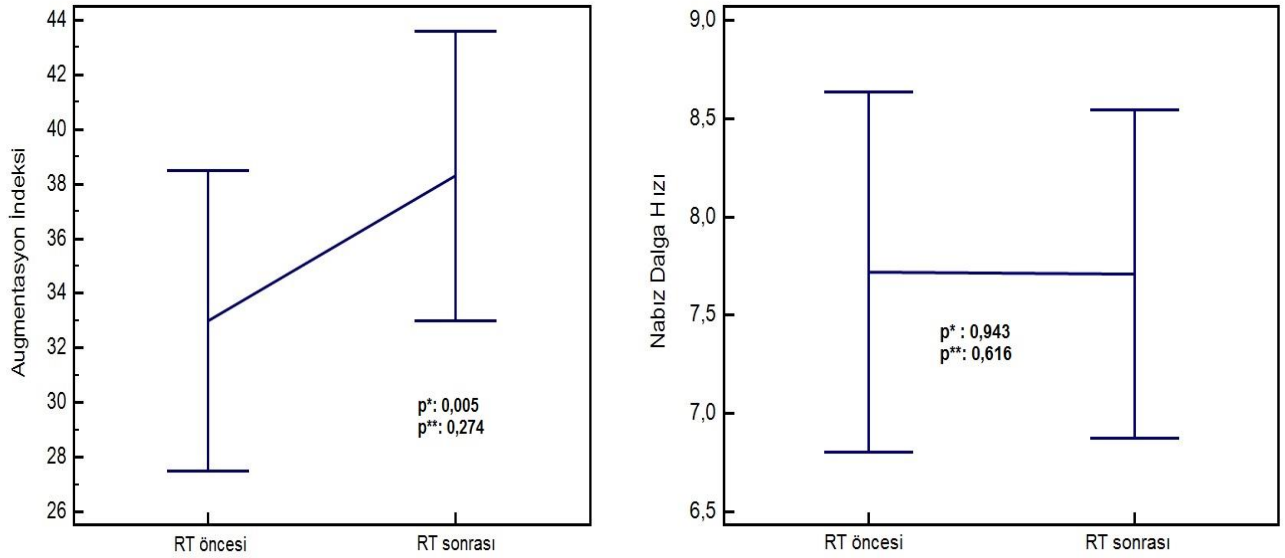
Hastaların tamamına bakıldığında nabız, merkezi sistolik kan basıncı ve merkezi diyastolik kan basıncı radyoterapi sonrasında değişiklik göstermediği gibi karıştırıcı faktörlerde de dikkate alınarak incelendiğinde yine farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Kemoterapi alma durumuna göre kan basıncı parametreleri incelendiğinde merkezi sistolik kan basıncı ($121,00\pm 19,54$ 'e karşı $107,50\pm 9,88$, $p:0,009$) ve merkezi diyastolik kan basıncı ($87,25\pm 9,39$ 'a karşı $76,75\pm 8,14$, $p:0,031$) KT alan grupta radyoterapi sonrası düşüş gösterdi. Fakat karıştırıcı faktörler dikkate alındığında kan basınçlarındaki bu düşüşün istatistiksel anlamlılığı kayboldu ($p>0,05$).

Tablo 4. 5. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Arteriyel Sertlik, Kardiyak Debi ve Çevresel Direnç Parametreleri

Parametreler	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**
Augmentasyon İndeksi (%)	33±12,11	38,3±11,66	0,005*	0,274
AI*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	33,8±11,47	40,29±10,52	0,169	0,218
Alan (n=4)	29,58±16,04	29,83±14,05		
Kardiyak Debi (L/dk)	4,54±0,73	4,59±0,47	0,363	0,940
CO*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	4,51±0,66	4,61±0,5	0,244	0,945
Alan (n=4)	4,7±1,07	4,5±0,37		
Çevresel Direnç	1,24±0,13	1,19±0,11	0,064	0,783
ÇD*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	1,22±0,14	1,20±0,12	0,028*	0,480
Alan (n=4)	1,30±0,08	1,15±0,10		
Nabız Dalga Hızı (m/s)	7,72±2,02	7,71±1,84	0,943	0,616
NDH*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	7,36±2,02	7,45±1,92	0,015*	0,294
Alan (n=4)	9,23±1,24	8,83±0,85		

p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.
p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü dikkate alındı.
CO, kardiyak debi; ÇD, çevresel direnç, NDH, nabız dalga hızı

Hastaların tamamına bakıldığında kardiyak debi, çevresel direnç ve nabız dalga hızı radyoterapi sonrasında değişiklik göstermediği gibi karıştırıcı faktörlerde de dikkate alınarak incelendiğinde yine farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Augmentasyon indeksi tüm hastalar dahil edildiğinde radyoterapi sonrası artmıştır ($33\pm12,11$ 'e karşı $38,3\pm11,66$, $p:0,005$). Ancak karıştırıcı faktörler dikkate alındığında bu artışın istatistiksel anlamı kaybolmuştur. Kemoterapi alma durumuna göre incelendiğinde çevresel direnç ve nabız dalga hızının azaldığı ancak karıştırıcı faktörler dikkate alınarak analiz yapıldığında bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.



Şekil 4. 1. Tüm hastalarda augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı

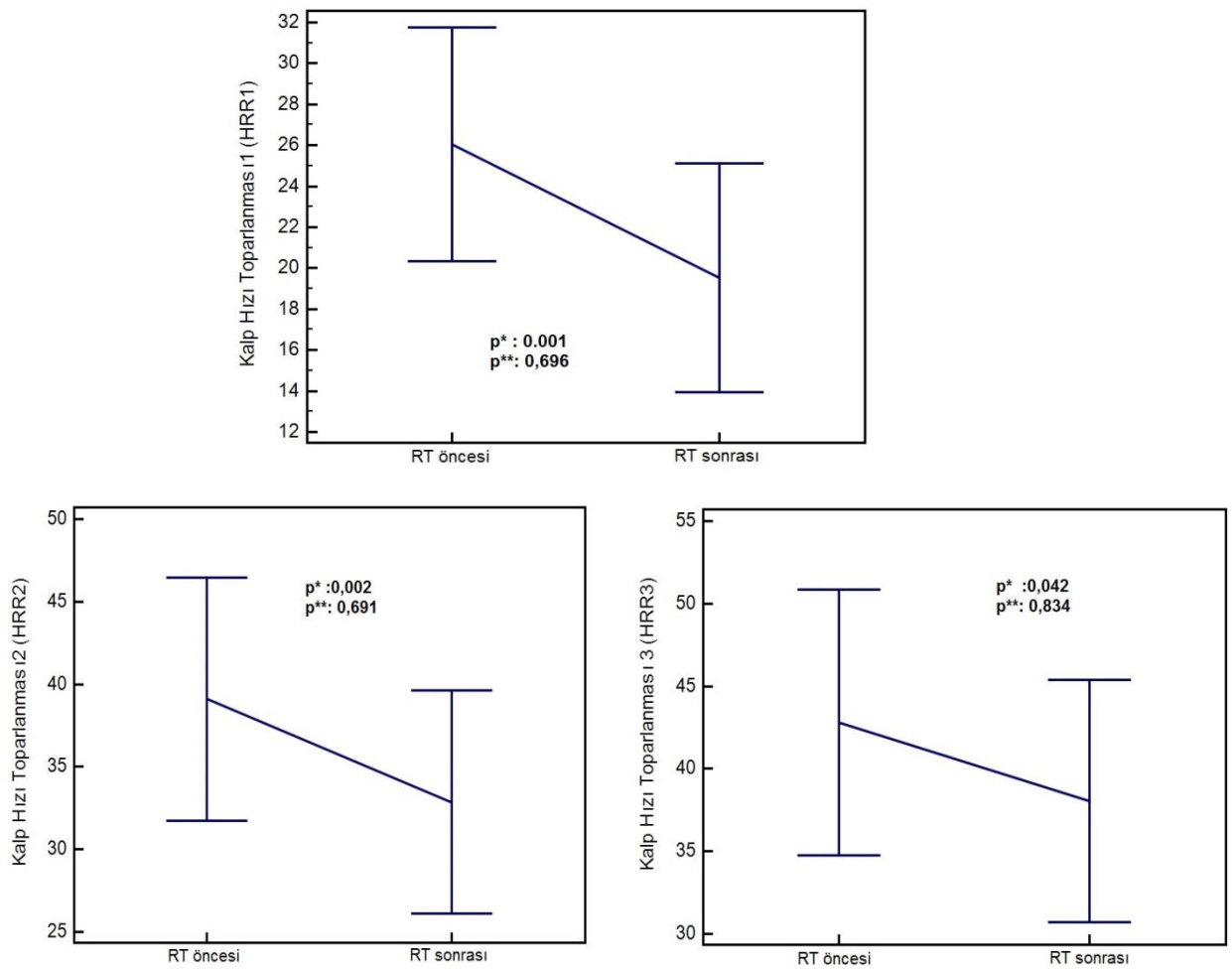
4.3. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Toparlanması

Tablo 4. 6. Radyoterapi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Toparlanması

Parametreler	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk)	153,43±19,85	145,38±16,53	0,001*	0,518
MKH*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	154,53±21,94	146,65±18,07	0,876	0,437
Alan (n=4)	148,75±4,86	140±5,72		
Kalp Hızı Toparlanması1 (HRR1)	26,05±12,54	19,52±12,28	0,001*	0,696
HRR1*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	24,06±12,72	18,76±12,85	0,046*	0,046*
Alan (n=4)	34,5±8,23	22,75±10,37		
Kalp Hızı Toparlanması2 (HRR2)	39,1±16,15	32,86±14,83	0,002*	0,691
HRR2*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	37,53±16,58	32,29±14,72	0,341	0,232
Alan (n=4)	45,75±14,1	35,25±17,35		
Kalp Hızı Toparlanması3 (HRR3)	42,81±17,66	38,05±16,14	0,042*	0,834
HRR3*Kemoterapi				
Almayan(n=17)	41,82±18,39	38,24±16,26	0,299	0,240
Alan (n=4)	47±15,71	37,25±18,06		

p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.
p**: Betabloker, kanser türü dikkate alındı.

Hastaların tamamına bakıldığında efor testinde ulaşılan en yüksek kalp hızı ($153,43 \pm 19,85$ 'e karşı $145,38 \pm 16,53$, $p:0,001$), HRR1 ($26,05 \pm 12,54$ 'e karşı $19,52 \pm 12,28$, $p:0,001$), HRR2 ($39,1 \pm 16,15$ 'e karşı $32,86 \pm 14,83$, $p:0,002$) ve HRR3'ün ($42,81 \pm 17,66$ 'ya karşı $38,05 \pm 16,14$, $p:0,042$) radyoterapi sonrası azalmış olduğu görüldü. Ancak karıştırıcı faktörler dikkate alınarak yapılan analizlerde bu düşüşün istatistiksel anlamını kaybettiği görüldü ($p > 0,05$). Kemoterapi alma durumuna göre HRR parametreleri incelendiğinde HRR1'in kemoterapi alan grupta daha fazla düşüş gösterdiği görüldü (RT öncesi $34,5 \pm 8,23$, sonrası $22,75 \pm 10,37$, $p:0,046$). HRR2 ve HRR3 parametrelerinde kemoterapi alınıp alınmamasına göre anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 4. 2. Tüm hastalarda kalp hızı toparlanması

4.4. Radyasyon Dozu ile Arteriyel Sertlik ve HRR Parametreleri

Tablo 4. 7. Radyasyon Bölgesine Göre Kan Basıncı Parametreleri

Değişken	Radyasyon Bölgesi	Radyasyon Dozu	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**
SKB (mmHg)	Mediasten	Düşük	118,1±21,99	122,5±19,5	0,313	0,293
		Yüksek	127,27±24,29	126,36±18,23		
	Sol Ventrikül	Düşük	116,7±25,36	121,6±18,51	0,231	0,298
		Yüksek	128,55±20,42	127,18±18,91		
	Atriyum	Düşük	115,2±23,33	121,8±17,89	0,062	0,247
		Yüksek	129,91±21,59	127±19,5		
	Paravertebral Bölge	Düşük	112,83±15,14	121,17±14,96	0,098	0,251
		Yüksek	126,93±24,92	125,87±20,02		
DKB (mmHg)	Mediasten	Düşük	75,4±8,98	75,6±9,79	0,447	0,252
		Yüksek	82,55±13,77	79,55±9,2		
	Sol Ventrikül	Düşük	78,7±15,63	78,1±9,4	0,865	0,604
		Yüksek	79,55±8,3	77,27±9,96		
	Atriyum	Düşük	77,1±14,71	80,7±9,56	0,105	0,411
		Yüksek	81±9,3	74,91±8,9		
	Paravertebral Bölge	Düşük	72,83±3,49	79±14,62	0,125	0,438
		Yüksek	81,67±13,35	77,13±7,11		
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	Mediasten	Düşük	94,9±14,24	96,4±12,37	0,360	0,407
		Yüksek	103±17,91	100,18±11,07		
	Sol Ventrikül	Düşük	95,9±19,58	96,6±11,03	0,557	0,587
		Yüksek	102,09±13,13	100±12,34		
	Atriyum	Düşük	94,4±18,11	97,8±11,66	0,083	0,399
		Yüksek	103,45±14,12	98,91±12,03		
	Paravertebral Bölge	Düşük	91,17±9,04	96,5±10,84	0,093	0,403
		Yüksek	102,33±17,79	99,13±12,13		
Nabız Basıncı (mmHg)	Mediasten	Düşük	43,1±17,37	46,8±13,66	0,611	0,316
		Yüksek	44,64±13,87	46,82±12,86		
	Sol Ventrikül	Düşük	38,00±12,54	44,00±11,86	0,057	0,399
		Yüksek	49,27±16,03	49,36±13,84		
	Atriyum	Düşük	38±11,63	42,5±10,22	0,302	0,736
		Yüksek	49,27±16,64	50,73±14,28		
	Paravertebral Bölge	Düşük	39,83±11,62	44,67±9,35	0,411	0,640
		Yüksek	45,53±16,56	47,67±14,29		

p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.
p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü ve kemoterapi dikkate alındı.
SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı

Radyoterapi alan hastalara tümör odaklı verilen mediastinal dozun yanında bölgesel olarak (sol ventrikül, sinoatriyal düğümün hedef alındığı atriyal bölge ve otonomik gangliyonların bulunduğu paravertebral alan) uygulanan dozlardan ortanca değerler hesaplandı. Ortanca radyasyon dozunun altındaki değerler düşük, üstündeki değerler (ortanca dahil) yüksek doz olarak gruplandırıldı. (Ortanca mediasten dozu 40 Gy, sol ventrikül dozu 20 Gy, atriyal bölge dozu 30 Gy, paravertebral alan dozu 30 Gy).

Genel mediastene ve ayrı ayrı bölgesel olarak (sol ventrikül, atriyum ve paravertebral alan) düşük radyasyon alanlarda nabız ve kan basıncı parametrelerindeki (SKB, DKB, Ortalama KB, Nabız Basıncı, nabız, MSKB, MDKB) radyoterapi sonrası değişimin yüksek doz alan hastalardaki değişimle farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Bu farklılık karıştırıcı faktörlerle incelendiğinde de sonuç yine değişmedi ($p>0,05$).

Mediastene yüksek doz radyasyon alan hastalarda karıştırıcı faktörlerle incelenen augmentasyon indeksindeki radyoterapi sonrası değişim, düşük doz alan hastalara kıyasla daha fazlaydı (Sonra-Önce Radyoterapi Fark; Düşük Doz; $39,16\pm 11,46-36,35\pm 13,51 = 2,81$ 'e karşı Yüksek Doz; $37,52\pm 12,34-29,95\pm 10,38 = 7,57$, $p:0,017$). Bunun yanında paravertebral bölgeye daha düşük radyasyon dozu alanlarda augmentasyon indeksinin radyoterapi sonrası daha fazla arttığı saptandı.

Tablo 4. 8. Radyasyon Bölgesine Göre Nabız ve Merkezi Kan Basıncı Parametreleri

Değişken	Radyasyon Bölgesi	Radyasyon Dozu	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**	
Nabız (atım/dk)	Mediasten	Düşük	105,4±16,62	106,3±12,82	0,103	0,663	
		Yüksek	90,82±15,48	98,82±12,72			
	Sol Ventrikül	Düşük	94±18,11	97,7±15,18	0,697	0,856	
		Yüksek	101,18±16,66	106,64±9,48			
	Atriyum	Düşük	96,5±17,1	102,7±12,96	0,502	0,862	
		Yüksek	98,91±18,26	102,09±13,7			
	Paravertebral Bölge	Düşük	93±18,33	103,67±13,08	0,077	0,682	
		Yüksek	99,67±17,17	101,87±13,42			
	Merkezi SKB (mmHg)	Mediasten	Düşük	106,8±18,02	108,8±15,55	0,334	0,430
			Yüksek	116,36±21,72	113,36±14,15		
		Sol Ventrikül	Düşük	106,4±23	109,3±15,85	0,190	0,339
			Yüksek	116,73±16,73	112,91±13,99		
Atriyum		Düşük	105,7±22,11	109,7±15,9	0,080	0,386	
		Yüksek	117,36±17,34	112,55±14,03			
Paravertebral Bölge		Düşük	101,33±13,62	108,17±12,11	0,059	0,283	
		Yüksek	116±21,16	112,4±15,76			
Merkezi DKB (mmHg)		Mediasten	Düşük	77,2±9,35	77,1±10,42	0,508	0,280
			Yüksek	84,18±14,33	81,27±9,59		
		Sol Ventrikül	Düşük	80,2±15,94	78,9±10,4	0,903	0,573
			Yüksek	81,45±8,96	79,64±10,06		
	Atriyum	Düşük	78,6±14,96	80,6±10,84	0,098	0,369	
		Yüksek	82,91±9,92	78,09±9,47			
	Paravertebral Bölge	Düşük	74,67±3,67	78,00±9,12	0,134	0,414	
		Yüksek	83,33±13,91	79,8±10,55			
	p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.						
	p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü dikkate alındı.						

Tablo 4. 9. Radyasyon Bölgesine Göre Arteriyel Sertlik ve Kardiyak Debi Parametreleri

Değişken	Radyasyon Bölgesi	Radyasyon Dozu	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**	
Augmentasyon İndeksi (%)	Mediasten	Düşük	36,35±13,51	39,16±11,46	0,183	0,017*	
		Yüksek	29,95±10,38	37,52±12,34			
	Sol Ventrikül	Düşük	27,38±11,18	34,66±12,81	0,296	0,428	
		Yüksek	38,1±10,99	41,61±9,93			
	Atriyum	Düşük	29,6±9,47	38,3±11,82	0,064	0,090	
		Yüksek	36,08±13,81	38,3±12,09			
	Paravertebral Bölge	Düşük	32,53±10,16	41,53±10,4	0,191	0,014*	
		Yüksek	33,18±13,14	37,01±12,22			
	Kardiyak Debi (L/dk)	Mediasten	Düşük	4,65±0,69	4,74±0,53	0,700	0,981
			Yüksek	4,45±0,78	4,45±0,39		
Sol Ventrikül		Düşük	4,33±0,63	4,36±0,44	0,873	0,940	
		Yüksek	4,74±0,78	4,8±0,42			
Atriyum		Düşük	4,34±0,6	4,45±0,43	0,570	0,994	
		Yüksek	4,73±0,81	4,72±0,49			
Paravertebral Bölge		Düşük	4,07±0,49	4,35±0,36	0,144	0,906	
		Yüksek	4,73±0,73	4,69±0,49			
Çevresel Direnç		Mediasten	Düşük	1,16±0,08	1,14±0,05	0,289	0,680
			Yüksek	1,31±0,13	1,24±0,14		
	Sol Ventrikül	Düşük	1,25±0,18	1,23±0,13	0,254	0,384	
		Yüksek	1,23±0,08	1,15±0,08			
	Atriyum	Düşük	1,22±0,16	1,21±0,13	0,139	0,765	
		Yüksek	1,25±0,11	1,17±0,1			
	Paravertebral Bölge	Düşük	1,25±0,13	1,22±0,12	0,664	0,731	
		Yüksek	1,23±0,14	1,18±0,11			
	Nabız Dalga Hızı (m/s)	Mediasten	Düşük	6,84±2,24	6,89±2,15	0,498	0,546
			Yüksek	8,52±1,46	8,45±1,15		
Sol Ventrikül		Düşük	7,64±2,02	7,79±1,84	0,058	0,122	
		Yüksek	7,79±2,11	7,64±1,92			
Atriyum		Düşük	7,06±2,04	7,16±1,92	0,205	0,346	
		Yüksek	8,32±1,89	8,21±1,69			
Paravertebral Bölge		Düşük	6,4±1,53	6,53±1,54	0,276	0,315	
		Yüksek	8,25±1,98	8,18±1,77			
p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.							
p**: Yaş, BMI, hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaç, kanser türü dikkate alındı.							

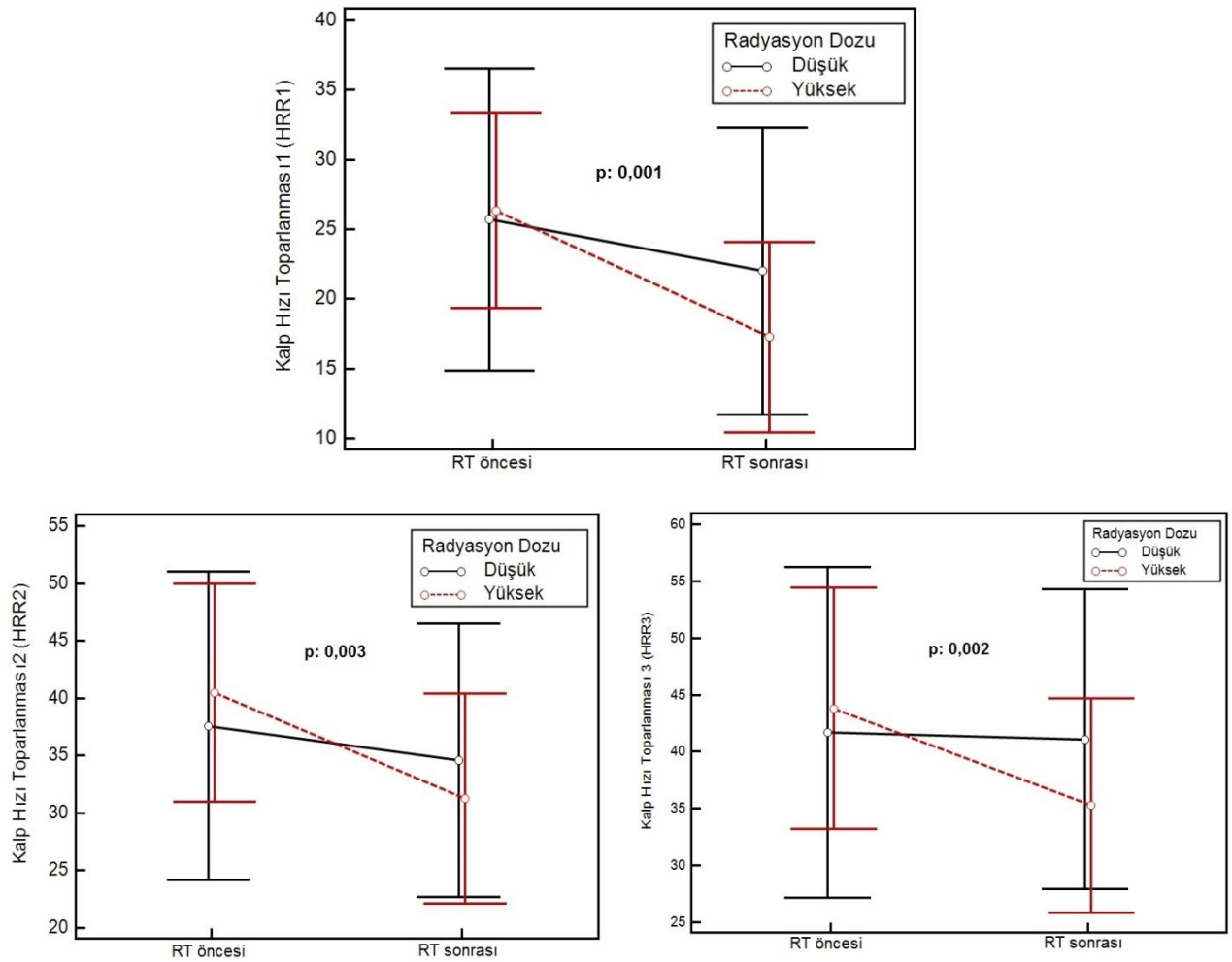
Tablo 4. 10. Radyasyon Bölgesine Göre Kalp Hızı Toparlanma Parametreleri

Değişken	Radyasyon Bölgesi	Radyasyon Dozu	Radyoterapi Öncesi	Radyoterapi Sonrası	p*	p**	
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk)	Mediasten	Düşük	161,40±24,84	153,50±18,77	0,949	0,696	
		Yüksek	146,18±10,57	138,00±10,19			
	Sol Ventrikül	Düşük	147,5±16,47	140,1±13,73	0,778	0,897	
		Yüksek	158,82±21,84	150,18±17,99			
	Atriyum	Düşük	155,5±19,02	146±19,5	0,525	0,580	
		Yüksek	151,55±21,32	144,82±14,27			
	Paravertebral Bölge	Düşük	160,17±23,15	150,67±20,9	0,674	0,520	
		Yüksek	150,73±18,56	143,27±14,76			
	HRR1	Mediasten	Düşük	25,70±15,12	22,00±14,38	0,033*	0,001*
			Yüksek	26,36±10,41	17,27±10,10		
Sol Ventrikül		Düşük	26,5±15,45	21,8±15,05	0,184	0,410	
		Yüksek	25,64±9,96	17,45±9,38			
Atriyum		Düşük	27,4±14,1	21±15,3	0,930	0,627	
		Yüksek	24,82±11,49	18,18±9,31			
Paravertebral Bölge		Düşük	27,5±11,96	19,33±14,5	0,435	0,288	
		Yüksek	25,47±13,13	19,6±11,85			
HRR2		Mediasten	Düşük	37,60±18,79	34,60±16,63	0,148	0,003*
			Yüksek	40,45±14,12	31,27±13,59		
	Sol Ventrikül	Düşük	37,6±19,03	33,4±17,4	0,371	0,734	
		Yüksek	40,45±13,82	32,36±12,91			
	Atriyum	Düşük	38,5±17,61	31,7±16,05	0,807	0,664	
		Yüksek	39,64±15,55	33,91±14,33			
	Paravertebral Bölge	Düşük	43±15,77	33,83±18,47	0,394	0,706	
		Yüksek	37,53±16,57	32,47±13,85			
HRR3	Mediasten	Düşük	41,70±20,29	41,10±18,43	0,080	0,002*	
		Yüksek	43,82±15,83	35,27±14,06			
	Sol Ventrikül	Düşük	41,2±20,95	37,3±18,73	0,727	0,796	
		Yüksek	44,27±14,95	38,73±14,3			
	Atriyum	Düşük	43,2±19,75	37,4±18,36	0,674	0,720	
		Yüksek	42,45±16,49	38,64±14,74			
	Paravertebral Bölge	Düşük	49,33±17,32	40,67±20,5	0,288	0,697	
		Yüksek	40,2±17,68	37±14,77			

p*: Hiçbir interaksiyon etkisi dikkate alınmadı.

p**: Beta bloker, kanser türü ve kemoterapi alınması dikkate alındı.

Radyasyonun bölgesel farkları gruplandırılarak yapılan analiz sonuçlarında genel mediasten dozunun yüksek olduğu grupta karıştırıcı faktörler de göz önüne alınarak yapılan analizde radyoterapi sonrası hem HRR1 hem HRR2 hem de HRR3'teki azalmanın düşük doz alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü. (HRR1'de yüksek doz grubunda -9,1'e karşı düşük doz grupta -3,7, p: 0,001; HRR2'de yüksek doz grubunda -9,2'ye karşı düşük doz grupta -3,0, p: 0,003; HRR3'te yüksek doz grubunda -8,5'e karşı düşük doz grupta -0,6, p: 0,002). Belirlenen üç ayrı bölgeye verilen radyasyon dozuyla HRR arasındaki değişimler ise anlamlı saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4. 3. Mediastene uygulanan radyasyon dozuyla HRR arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Kanser tedavisindeki ilerlemeler sayesinde birçok kanser türünde sağkalımda artış görülürken bu hastalarda uzun dönem takipte uygulanmış olan tedaviye bağlı istenmeyen sonuçlar da ortaya çıkmaktadır. Radyoterapi ve kemoterapinin tedavi edici etkisi yanında normal dokularda da hasar oluşturması bu duruma yol açmaktadır. Torasik radyoterapinin komplikasyonlarından biri de kardiyak toksisitedir. Radyasyon bölgesinde kardiyovasküler yapıların önemli miktarda ışınlanması halinde erken ve geç kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmaktadır (120).

Radyasyonla ilgili kardiyak toksisite açısından risk faktörleri 30 Gy'den fazla radyasyon alınması, fraksiyon başına 2 Gy'den fazla radyasyon alınması, ışınlanan kardiyovasküler yapı hacminin fazla olması, erken yaşta maruziyet, maruziyet sonrası uzun zaman geçmesi, eş zamanlı kemoterapi uygulaması, ve hastaya ait risk faktörleri (DM, HT, mevcut kalp hastalığı) olarak sıralanabilir (121).

Kardiyak toksisite genellikle radyoterapi tamamlandıktan yıllar sonra ortaya çıkar. Radyasyona bağlı kardiyovasküler hasarın en fazla görüldüğü hasta grubu Hodgkin lenfoma gibi genç yaşlarda ortaya çıkıp tedavi edilebilen hastalardır. Bu hastalar genç yaşta tedavi edildiğinde iyi prognoza sahip olduğundan gecikmiş etkilerin gelişmesi için yeterince uzun yaşamaktadır. Bu nedenle literatürde radyasyonla ilgili kardiyovasküler hastalık bilgileri çoğunlukla bu hastalardan elde edilmiş olmakla birlikte göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan meme kanseri, akciğer kanseri ve seminom hastaları da risk altındadır (120,122).

Radyoterapinin birçok olumsuz etkisi genellikle geç dönemde ortaya çıktığından bu hastalarda kardiyovasküler prognozun daha erken dönemde tespit edilmesi önem taşımaktadır. Buradan hareketle kardiyak otonomik fonksiyonlar ve arteryel sertlik belirteçlerinin bu hasta grubunda araştırılması çalışmamızın temelini oluşturmuştur.

Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nabız dalga hızının majör kardiyovasküler olay gelişimindeki kesim noktası 12,5 m/s bulunmuştur. Bu çalışmaya göre aortik NDH'daki her bir birim artış yeni kardiyovasküler olay gelişimi ile 2,5 kat ve yeni KAH gelişimi ile 1,86 kat ilişkili bulunmuştur (123).

Vlachopoulos ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizin sonucunda ise yüksek riskli grupta (hipertansiyon, koroner arter hastalığı) genel popülasyona göre aortik nabız dalga hızının kardiyovasküler olay gelişimini öngörme açısından klasik risk faktörlerinden çok daha üstün olduğu gösterilmiştir (124). Bu çalışmada nabız dalga hızındaki her bir birim artış toplam kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı ölümleri sırasıyla; 2.26, 2.02 ve 1.90 kat artırmıştır. Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada, kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede aortik nabız dalga hızının kesim noktası 10,6 m/s olarak hesaplanmıştır (125). Bizim çalışmamızda NDH radyoterapi öncesi 7,72 m/s, radyoterapi sonrası 7,71 m/s olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$).

Hem SKB, hem de DKB 50-60 yaşlarına doğru artmaktadır. Sonraki dönemde olguların büyük kısmında SKB artışı DKB'na oranla daha fazla olur. Bu artışın sebebi arter duvarının giderek daha fazla sertleşmesidir. Yapılan çalışmalarda nabız basıncının yaşla yükseldiği, kardiyovasküler mortaliteyi ortalama arter basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artırdığı bildirilmiştir (89).

Artmış damar duvar sertliği nabız basıncını yükseltmektedir. Miyokard enfarktüsü geçiren 2231 hastayı içeren bir çalışmada mortaliteyi belirlemede nabız basıncı, ortalama arter basıncı, yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırılmış ve çok yönlü analizlerde nabız basıncının total mortaliteyi belirlemede en değerli parametre olduğu saptanmıştır (126).

Benetos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 19.083 hastanın 19,5 yıl izleminde geniş nabız basıncının kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede ortalama arter basıncı ve yaştan daha değerli olduğu saptanmıştır. Nabız basıncı ≤ 50 mmHg olan hasta grubuna göre, NB ≥ 65 mmHg olanlarda kardiyovasküler mortalite riski yaklaşık 2 kat daha fazla olarak saptanmıştır (127).

Bizim çalışmamızdaki arteriyel sertlik parametrelerine bakıldığında radyoterapi sonrasında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. NDH radyoterapi öncesi $7,72 \pm 2,02$ m/s iken radyoterapi sonrası $7,71 \pm 1,84$ m/s olarak hesaplanmıştır ($p > 0,05$). Augmentasyon indeksine bakıldığında radyoterapi sonrası artmış olduğu ($33 \pm 12,11$ 'e karşı $38,3 \pm 11,66$, $p: 0,005$), ancak karıştırıcı faktörler dikkate alındığında bu artışın istatistiksel anlamını kaybettiği görülmüştür. Nabız basıncı radyoterapi öncesi $43,91 \pm 15,3$ mmHg iken radyoterapi sonrası $46,81 \pm 12,91$ mmHg hesaplanmış olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu noktaların aydınlatılması için kısaca patofizyolojiye değinmek faydalı olacaktır.

Işınlama kanser hücrelerinin yanında sağlıklı hücelere de hasar verir. Tüm boyutlardaki kan damarları bundan etkilenir. Radyasyon tedavisi kapiller duvar permeabilitesinde artışa, damar yapısında dilatasyona ve radyasyon eritemine yol açar. Reaktif oksijen türevleri ortaya çıkararak DNA hasarı oluşturur ve inflamatuvar yolakları aktive ederek damar hasarı yaratır. Bu değişiklikler hem kalbin hem periferin arteriyel yapılarını etkiler. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu endotelin ve bazal membranın geçirici özelliklerini bozar. Kollajen birikimi ve fibrozis ile damar duvarında kalınlaşmaya yol açar. Endotel disfonksiyonu ile birlikte büyüme faktörlerinin stimülasyonu ve takiben görülen fibrozis, kardiyovasküler sekelin patofizyolojisinde önemlidir. Mikrovasküler trombozis ve iskemi ile progresif hipoperfüzyon sonucu hücre ölümü gerçekleşir. Histolojik olarak önemli bulgu miyokard interstisyumu içinde diffüz fibrozis ve arteriyel lümeninde daralmadır (128). Bütün bu değişikliklerin gerçekleşmesi ve özellikle fibrozisin oturarak klinik sonuçların ortaya çıkması için belli bir sürenin geçmesi gereklidir. Çalışmamızda radyoterapiden hemen sonra bakılan arteriyel sertlik parametrelerinde değişiklik olmaması bu patofizyoloji ile açıklanabilir.

Tüm hasta grubunda radyoterapi sonrasında anlamlı değişiklik gözlenmezken mediastene yüksek doz radyasyon alanlarda augmentasyon indeksinde daha fazla artma olduğu görülmüştür. Ayrıca paravertebral bölgeye verilen radyasyonun daha yüksek olduğu grupta augmentasyon indeksinin daha az arttığı saptanmıştır. Arteriyel sertlik parametreleri tek bir bölgedeki değişimlerden değil, birçok dokunun etkili olduğu daha kompleks

mekanizmalardan etkilendiği için bu sonuç ortaya çıkmış olabilir. Paravertebral bölgeye daha az radyasyon aldığı halde diğer bölgelere daha farklı dozlarda radyasyon verildiğinden sadece bu bölgenin arteryel sertlikte etkili olduğu sonucuna varılamaz.

Augmentasyon indeksinin son evre böbrek yetmezliği ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Marchais ve ark. hemodiyaliz hastalarında arteryel dalga yansımalarının ve Aix'in arttığını göstermiş (129), bunu izleyen yıllarda 180 diyaliz hastasının bulunduğu bir çalışmada Aix'in tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (130). Nurnberger, Aix'in kardiyovasküler risk skorları ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur (131). Benzer olarak Weber ve ark. Aix'in klasik risk faktörlerinden ayrı olarak koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (132). Daha yakın dönemde Weber ve ark. perkütan koroner girişim yapılan hastalarda Aix'in ölüm, miyokard infarktüsü ve restenozda öngördürücü değeri olduğunu bildirmiştir (133).

Kardiyovasküler prognozu belirlemede diğer bir konu kardiyak otonomik fonksiyonlardır. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kalp hızı toparlanması uygulaması kolay olan invaziv olmayan bir yöntemdir. Birçok araştırmacı, anormal HRR'yi egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızının ≥ 12 atım düşme kapasitesi gösterememesi olarak tanımlamışlar ve anormal HRR'nin hem erkek hem de kadınlarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır. Birinci dakikadaki düşüş ne kadar yüksek ise mortalitenin o kadar az olduğu da saptanmıştır (72).

Egzersizden sonraki istirahat döneminde özellikle erken dönemde kalp hızındaki azalma esas olarak parasempatik sistemin tekrar aktive olması ile gerçekleşir. Kannankeril ve ark. erken HRR'de sempatik geri çekilmenin de etkili olduğunu, maksimal egzersiz sonrası atropin uygulanması halinde bile kalp hızında düşüş olduğunu göstermişlerdir (134). Bu bulgulara dayanarak anormal HRR'nin sempatik geri çekilme, parasempatik reaktivasyon veya her ikisindeki defektten kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu değişiklikler artmış ölüm riski ile korelasyon gösterdiğinden azalmış HRR'nin de benzer şekilde artmış ölüm riskini öngörebileceği öne sürülmüştür (135).

Kanser hastalarında uygulanan tedavilerin otonom fonksiyonlara etkisini araştıran çalışmalar çok az sayıda ve kısıtlıdır. Hirvonen ve ark. akut lenfoblastik lösemi nedeniyle tedaviye alınan 9 çocukta vinkristin tedavisi ile kalp hızı değişkenliği (heart rate variability, HRV) parametrelerinde bozulma olduğunu göstermiştir (136). Ekholm ve ark. yaptığı bir çalışmada meme veya over kanseri nedeniyle paklitaksel verilen hastalarda tedavi sonrasında HRV'de bozulma olduğu gösterilmiştir (137). Hoca ve ark. meme kanseri, akciğer kanseri veya timoma nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi verilen 14 hastayı çalışmaya almış ve radyoterapi sonrasında HRV'de bozulma saptamıştır (138).

Sharabi ve ark. boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda radyasyonun indüklediği hızlanmış karotid aterosklerozun etkili olduğu kronik baroreflaks yetmezliği nedeniyle labil hipertansiyon ve ortostatik intolerans gelişebileceğini bildirmiştir (139). Huang ve ark. boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda otonomik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak derin inspirasyon ve valsava manevrasına kalp hızı yanıtında bozulma olduğunu göstermiştir (140).

Cole ve arkadaşları 1. dk'daki HRR ≤ 12 atım olan bireylerde 6 yıllık bir süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin > 12 atım olanlara göre 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (141). Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, talyumlu myokart perfüzyon sintigrafisinde defekt olup olmaması, klasik kardiyak risk faktörleri, bazal kalp hızı, egzersiz sırasında kalp hızında oluşan değişim ve ulaşılan işyükü gibi parametreler çıkartıldığında bile tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Lipid Research Clinics Prevalans çalışmasında submaksimal bir egzersizden sonra 2. dakikadaki HRR hesaplanmış ve < 43 atım olanlarda 12 yıllık izlemde tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin ≥ 43 atım olanlara göre 2.58 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (72,87). Jouven ve arkadaşları 5713 asemptomatik erkek bireyi 23 yıl izledikleri bir çalışmada, 1. dakikadaki HRR değeri ≤ 25 atım olan bireylerde ≥ 25 atım olanlara göre ani ölüm riskinin 2 kattan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (142). Otonomik fonksiyonların başka bir göstergesi olan kalp hızı türbülansının akut MI sonrası ilk 24 saatte küntleşmiş olmasının uzun dönem mortalitede bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır (143).

Chaitman ve ark. anormal HRR yanıtının altta yatan otonomik disfonksiyonun göstergesi olduğunu, artmış mortalitenin koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığından daha çok otonomik disfonksiyona bağlı olabileceğini belirtmiştir (144). Morshedi-Meibodi ve ark. ilk dakikadaki daha yüksek HRR değerinin daha az mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82).

Çalışmamızda HRR1 ($26,05 \pm 12,54$ 'e karşı $19,52 \pm 12,28$, $p:0,001$), HRR2 ($39,1 \pm 16,15$ 'e karşı $32,86 \pm 14,83$, $p:0,002$) ve HRR3'ün ($42,81 \pm 17,66$ 'ya karşı $38,05 \pm 16,14$, $p:0,042$) radyoterapi sonrası azalmış olduğu görülmüştür. Ancak karıştırıcı faktörler dikkate alınarak yapılan analizlerde bu düşüşün istatistiksel anlamını kaybettiği görülmüştür ($p>0,05$). Radyasyon dozu dikkate alındığında ise ilgi çekici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Mediasten dozunun yüksek olduğu grupta karıştırıcı faktörler de göz önüne alınarak yapılan analizde radyoterapi sonrası hem HRR1 hem HRR2 hem de HRR3'teki azalmanın düşük doz alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha belirgin olduğu görülmüştür. HRR'yi etkileyebileceği öngörüldüğünden otonomik gangliyonların bulunduğu paravertebral alan ve sinoatriyal nodun bulunduğu atriyal bölgelere verilen dozlar da ayrı ayrı hesaplanıp değerlendirilmiş ancak bu bölgelere verilen dozla HRR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum HRR gibi nisbeten karmaşık mekanizmaların etkili olduğu parametrelerde tek bir noktaya odaklanılmasının doğru olmadığını göstermesi açısından anlamlı olabilir.

1980'lerin sonlarına kadar Hodgkin hastaları 35-40 Gy ile tedavi edilirken son yıllarda 30 Gy'lik dozlar ile benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. 20 Gy altındaki dozlar da araştırma halindedir. Meme kanserinde 45-50 Gy dozları gerekebilmektedir (128). Hodgkin tedavisi alıp sağ kalanlarda 25 yıllık izlemde Schellong ve ark. 36 Gy'lik mediastinal radyasyon dozu alanlarda kümülatif kalp hastalığı insidansının %21 olduğunu ve bu riskin 25 ve 20 Gy dozlarında %6 ve %5'e düştüğünü saptamışlardır (145). Literatür verileri 30-35 Gy üstü mediasten dozlarında kalp hastalığı riskinde artış olduğunu göstermektedir (128,146). Bu değerler bizim çalışmamızdaki düşük ve yüksek doz gruplarını belirlemek için hesaplanan değerler ile uyuşmakta olup çalışmamızda yüksek mediasten dozu alanlarda HRR'nin daha fazla bozulduğu ortaya konmuştur. Bu sonuç yüksek dozda kardiyovasküler prognozu belirlemede literatüre katkıda bulunabilir.

Yıllardır radyasyondan kalbi korumak için gelişmiş ışınlama teknikleri geliştirilmektedir. Ancak rezidüel riskin varlığı ve büyüklüğü halen kesin değildir. Kardiyak maruziyetin görüntüleme kılavuzlu tedavi, üç boyutlu tedavi planlaması, solunumsal geçişli (gated) planlama gibi tekniklerle daha fazla azaltılması ve radyasyonun doğrudan tümöre odaklanarak çevredeki normal dokuların göreceli olarak korunması için çalışmalar sürmekte olup umut vadetmektedir. Kurşun bloklar ile kalbin korunması, fraksiyon dozunun azaltılması (<2 Gy/gün), toplam radyasyon dozunun azaltılması (<30 Gy), ön mediastene verilen dozun mümkün olduğunca az tutulması kardiyovasküler sisteme olumsuz etkileri azaltmak için uygulanabilecek yöntemlerdir (128).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya yirmi bir hasta alınmıştır. Daha fazla hasta sayısı daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Radyoterapi sonrası hastaların uzun dönem takibi yapılmamış olup, özellikle arteryel sertlik parametrelerinde değişikliklerin görülmesi için uzun dönem çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hangi mediastinal yapıların kardiyovasküler prognozu daha fazla etkilediğini araştırmak için daha farklı bölgelerden doz hesaplamaları yapılabilir. İstatistiksel analiz yapılırken etkileri göz önünde bulundurulmasına rağmen, arteryel sertlik ve otonom fonksiyonları etkileyebilen hipertansiyon, diyabetes mellitus, antihipertansif ilaç kullanımı ve eş zamanlı kemoterapi alınması, dışlayıcı kriter olarak belirlenmemiş olup bu hasta gruplarının dışlanmasıyla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Son olarak çalışmamız tek merkezli çalışma olduğundan, bu konuda yapılacak randomize ve çok merkezli çalışmaların, konunun daha net olarak aydınlatılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Radyoterapi sonrası hastaların augmentasyon indeksinde artış saptanırken karıştırıcı faktörler göz önüne alındığında bu farkın istatistiksel anlamını kaybettiği görülmüştür.
2. SKB, DKB, OKB, CO, NDH parametrelerinde radyoterapi öncesi ve sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır.
3. Kan basıncı ve arteriyel sertlik parametrelerindeki istatistiksel anlama ulaşamayan farklar daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izlem süresi sonucunda anlamlı hale gelebilir.
4. Kalp hızı toparlanması değerlerine bakıldığında HRR1, HRR2 ve HRR3 değerlerinde radyoterapi sonrası azalma görülürken karıştırıcı faktörler dikkate alındığında bu farkın istatistiksel olarak anlamı kaybolmuştur. Bu sonuç yine hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir.
5. Verilen radyasyon dozu dikkate alınarak gruplama yapıldığında mediastene yüksek radyasyon verilen grupta augmentasyon indeksindeki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır.
6. Mediastene yüksek doz radyasyon alanlarda HRR1, HRR2 ve HRR3 değerlerindeki bozulma daha dikkat çekici olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
7. Sol ventrikül, atriyum sahası ve paravertebral alan dozları dikkate alındığında arteriyel sertlik ve HRR parametrelerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.
8. Bu bulgulara göre mediastene yüksek doz alanlarda Aix ve HRR parametrelerindeki bozulma nedeniyle kardiyovasküler prognozun daha kötü olacağı öngörülebilir.
9. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izlem süresinin olduğu çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Senkus-Konefka E, Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer treatment reviews* 2007;33:578-93.
2. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical reviews in oncology/hematology* 2003;45:55-75.
3. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993;270:1949-55.
4. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *The lancet oncology* 2005;6:557-65.
5. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *Bmj* 2003;326:256-7.
6. Gagliardi G, Lax I, Rutqvist LE. Partial irradiation of the heart. *Seminars in radiation oncology* 2001;11:224-33.
7. Brosius FC, 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *The American journal of medicine* 1981;70:519-30.
8. Seddon B, Cook A, Gothard L et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2002;64:53-63.
9. Schultz-Hector S, Bohm M, Blochel A et al. Radiation-induced heart disease: morphology, changes in catecholamine synthesis and content, beta-adrenoceptor density, and hemodynamic function in an experimental model. *Radiation research* 1992;129:281-9.
10. Rogers LR. Neurologic complications of radiation. *Continuum* 2012;18:343-54.

11. Niagu AI, Zazimko RN. [The autonomic regulation of the cardiovascular system in subjects with the autonomic dystonia syndrome subjected to ionizing radiation exposure as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdavookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikihiat 1995;95:32-5.
12. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Acampa M, Galeazzi M, Laghi Pasini F. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. Autoimmunity reviews 2006;5:306-13.
13. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. Revista espanola de cardiologia 2012;65:80-90.
14. Senlik ZB. Ankara'da Bir Üniversite Hastanesinde İyonlaştırıcı Radyasyon Kaynakları İle Çalışan Sağlık Çalışanlarında İyonlaştırıcı Radyasyonun Olası Sağlık Etkilerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi. 2010.
15. <http://www.taek.gov.tr/bilgi-kosesi/183-radyasyon-insan-ve-cevre/radyasyon-ve-radyoaktivite/498-radyasyon-ve-radyoaktivite.html>.
16. http://www.who.int/ionizing_radiation/env/en/.
17. Guler C. Elektromanyetik radyasyon. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi 1994;32:28-11.
18. Yaren H. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005;4:201.
19. Perez CA, Brady LW, Becker A. Principles and practice of radiation oncology. 2nd ed ed. Philadelphia ; London: Lippincott, 1992.
20. Bergonie J, Tribondeau L. Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. Radiation research 1959;11:587-8.
21. Bentel GC, Nelson CE, Noell KT. Treatment planning and dose calculation in radiation oncology. 4th ed. New York: Pergamon Press, 1989.

22. Bomford CK, Walter J, Miller H, Kunkler IH, Sherriff SB, Walter J. Walter and Miller's Textbook of radiotherapy : radiation physics, therapy and oncology. 5th ed. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1993.
23. Viswanathan AN. Advances in the use of radiation for gynecologic cancers. Hematology/oncology clinics of North America 2012;26:157-68.
24. Dasdag S. İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. Dicle Tıp Dergisi 2010;37:177-185.
25. Manning G, Rothkamm K. Deoxyribonucleic acid damage-associated biomarkers of ionising radiation: current status and future relevance for radiology and radiotherapy. The British journal of radiology 2013;86:20130173.
26. Errecalde L, Ceriana P, Galletti P et al. [First isolation in Argentina of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus with intermediate susceptibility to vancomycin and nonsusceptibility to daptomycin]. Revista Argentina de microbiologia 2013;45:99-103.
27. Preston RJ. Radiation effects. Annals of the ICRP 2012;41:4-11.
28. Grammaticos P, Giannoula E, Fountos GP. Acute radiation syndrome and chronic radiation syndrome. Hellenic journal of nuclear medicine 2013;16:56-9.
29. <http://www.taek.gov.tr/ogrenci/sf4.html>.
30. Coskun M. Biyolojik dozimetri ve ilgili gelişmeler. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003;34:218-207.
31. Gerber TC, Kantor B, McCollough CH. Radiation dose and safety in cardiac computed tomography. Cardiology clinics 2009;27:665-77.
32. Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. Clinical oncology 2011;23:251-60.
33. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. Progress in cardiovascular diseases 1984;27:173-94.
34. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. International journal of radiation oncology, biology, physics 1995;31:1205-11.
35. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. Human pathology 1996;27:766-73.

36. Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. Application of the nominal standard dose (NSD) concept. *Radiology* 1971;99:403-8.
37. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Radiologic clinics of North America* 1971;9:511-31.
38. Canney PA, Sanderson R, Deehan C, Wheldon T. Variation in the probability of cardiac complications with radiation technique in early breast cancer. *The British journal of radiology* 2001;74:262-5.
39. Nguyen NP, Krafft SP, Vinh-Hung V et al. Feasibility of tomotherapy to reduce normal lung and cardiac toxicity for distal esophageal cancer compared to three-dimensional radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011;101:438-42.
40. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001;49:1023-8.
41. Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *International journal of radiation biology* 1992;61:149-60.
42. Chello M, Mastroberto P, Romano R, Zofrea S, Bevacqua I, Marchese AR. Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis. *Cardiovascular surgery* 1996;4:222-6.
43. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1995;35:83-90.
44. Gyenes G. Radiation-induced ischemic heart disease in breast cancer--a review. *Acta oncologica* 1998;37:241-6.
45. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American heart journal* 2005;150:977-82.

46. Burns RJ, Bar-Shlomo BZ, Druck MN et al. Detection of radiation cardiomyopathy by gated radionuclide angiography. *The American journal of medicine* 1983;74:297-302.
47. Fajardo LF. The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 1989;23:96-112.
48. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1992;22:887-96.
49. Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE. Morphology of radiation-induced heart disease. *Archives of pathology* 1968;86:512-9.
50. Farago K, Gyenes G. Pericardial irritation in breast cancer patients treated by curative postoperative radiotherapy--early results. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 1991;167:201-7.
51. Ling LH, Oh JK, Schaff HV et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-6.
52. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;290:2831-7.
53. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991;99:538-45.
54. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, Hess OM, Huguenin P. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1998;46:51-62.
55. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1994;28:1235-41.

56. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Medical physics* 2002;29:2391-403.
57. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *The American journal of cardiology* 1987;60:1020-4.
58. Amromin GD, Gildenhorn HL, Solomon RD, Nadkarni BB. The Synergism of X-Irradiation and Cholesterol-Fat Feeding on the Development of Coronary Artery Lesions. *Journal of atherosclerosis research* 1964;4:325-34.
59. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67:10-8.
60. Recht A. Which breast cancer patients should really worry about radiation-induced heart disease--and how much? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:4059-61.
61. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *British heart journal* 1993;69:496-500.
62. Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1992;25:19-24.
63. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15:1348-53.
64. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clinical oncology* 2005;17:153-9.
65. Reber D, Birnbaum DE, Tollenaere P. Heart diseases following mediastinal irradiation: surgical management. *European journal of*

- cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 1995;9:202-5.
66. van Son JA, Noyez L, van Asten WN. Use of internal mammary artery in myocardial revascularization after mediastinal irradiation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992;104:1539-44.
 67. Handa N, McGregor CG, Danielson GK et al. Coronary artery bypass grafting in patients with previous mediastinal radiation therapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;117:1136-42.
 68. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American journal of cardiology* 1992;70:73-7.
 69. Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L. Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *International journal of cardiology* 1993;39:151-6.
 70. Dogan SM, Bilici HM, Bakkal H et al. The effect of radiotherapy on cardiac function. *Coronary artery disease* 2012;23:146-54.
 71. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progress in cardiovascular diseases* 2006;48:342-62.
 72. Ören H, Aytemir K. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery): Klinik Kullanım ve Yöntemler. *TAPE* 2008;6:141-150.
 73. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-79.
 74. Hull SS, Jr., Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:548-52.
 75. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P, American Heart Association Council on Clinical Cardiology SoECR, Prevention. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology,

- Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;112:771-6.
76. Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, Oto A. Heart rate recovery: a practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert review of cardiovascular therapy* 2011;9:1417-30.
 77. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:260-311.
 78. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: an update beyond the ST segment. *International journal of cardiology* 2007;116:285-99.
 79. Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1529-35.
 80. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Dixon JA, Schrier RW, Estacio RO. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise* 2008;40:288-95.
 81. Youn HJ, Park CS, Moon KW et al. Relation between Duke treadmill score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina. *International journal of cardiology* 2005;98:403-8.
 82. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* 2002;90:848-52.
 83. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2002;77:45-54.

84. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1980-7.
85. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *The American journal of cardiology* 2004;93:445-9.
86. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284:1392-8.
87. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Annals of internal medicine* 2000;132:552-5.
88. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. *The mechanics of circulation*. Oxford: OUP, 1978.
89. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
90. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
91. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *The American journal of cardiology* 2001;88:980-6.
92. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
93. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circulation research* 2002;90:251-62.
94. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of

- heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *American journal of hypertension* 2001;14:798-803.
95. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association* 1993;13:90-7.
 96. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
 97. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-5.
 98. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:2566-72.
 99. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-7.
 100. Li Z, Froehlich J, Galis ZS, Lakatta EG. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension* 1999;33:116-23.
 101. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 2001;44:433-6.
 102. Schwartz SM, Reidy MA. Common mechanisms of proliferation of smooth muscle in atherosclerosis and hypertension. *Human pathology* 1987;18:240-7.
 103. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Current atherosclerosis reports* 2000;2:430-6.
 104. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249-60.

105. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-62.
106. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
107. Izzo JL, Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Current opinion in cardiology* 2004;19:341-52.
108. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2001;1:387-97.
109. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
110. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2007;34:647-51.
111. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72:1257-69.
112. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *Journal of hypertension* 2008;26:2001-7.
113. Baulmann J, Schillings U, Rickert S et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *Journal of hypertension* 2008;26:523-8.
114. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 2007;25:1105-87.
115. Jokiniitty JM, Majahalme SK, Kahonen MA, Tuomisto MT, Turjanmaa VM. Pulse pressure is the best predictor of future left ventricular mass

- and change in left ventricular mass: 10 years of follow-up. *Journal of hypertension* 2001;19:2047-54.
116. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
 117. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *Journal of hypertension* 1989;7:769-76.
 118. Yıldız M, Gül Ç, Kürüm T. Arteriyel Nabız Dalga Hızı. *arch turk soc cardiol* 2003;31:504-515.
 119. Pannier B, Brunel P, el Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *Journal of hypertension* 1989;7:127-32.
 120. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Seminars in oncology* 2013;40:178-85.
 121. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21 Suppl 5:v277-82.
 122. Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Progress in cardiovascular diseases* 1991;33:299-311.
 123. Choi CU, Park EB, Suh SY et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *American journal of hypertension* 2007;20:1163-9.
 124. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:1318-27.
 125. Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK. Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension* 2009;53:839-45.

126. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997;96:4254-60.
127. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
128. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:2319-28.
129. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993;22:876-83.
130. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
131. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *Journal of hypertension* 2002;20:2407-14.
132. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9.
133. Weber T, Auer J, O'Rourke M F et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal* 2005;26:2657-63.
134. Kannankeril PJ, Le FK, Kadish AH, Goldberger JJ. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2004;52:394-401.
135. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH et al. American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific

- statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2008;5:e1-21.
136. Hirvonen HE, Salmi TT, Heinonen E, Antila KJ, Valimaki IA. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. *Cancer* 1989;64:801-5.
 137. Ekholm EM, Salminen EK, Huikuri HV et al. Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy. *Cancer* 2000;88:2149-53.
 138. Hoca A, Yildiz M, Ozyigit G. Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system. *Medical oncology* 2012;29:3581-6.
 139. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflex failure as a late sequela of neck irradiation. *Hypertension* 2003;42:110-6.
 140. Huang CC, Huang TL, Hsu HC et al. Long-term effects of neck irradiation on cardiovascular autonomic function: a study in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Muscle & nerve* 2013;47:344-50.
 141. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England journal of medicine* 1999;341:1351-7.
 142. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England journal of medicine* 2005;352:1951-8.
 143. Sade E, Aytemir K, Oto A et al. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2003;26:544-50.
 144. Chaitman BR. Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:839-41.
 145. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal

GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatric blood & cancer* 2010;55:1145-52.

146. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Seminars in radiation oncology* 2003;13:346-56.