

Radyasyon ve Kalp

Dr.F.Suna Kır a 

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli

Tümörlerin sağaltımında lezyonlu alana radyoterapi uygulanması lezyona komşu normal dokuların da radyasyona maruz kalmasına ve istemeyen hasarların gelişimine neden olmaktadır. Hodgkin hastalığı ve meme kanserinin radyoterapisi sırasında akciğerler ve kalp gibi tüm mediastinal yapılar ışınlama alanında kaldığı için tümör dozunda radyasyon alabilir. Genelde geçen bu olgularda erken dönemde mortalite, primer hastalık nedeni ile oluşurken iyileşen olgularda geç dönemdeki ölümlerden  evre organlarda radyasyon etkisi ile oluşan yapısal ve işlevsel bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Torakal veya mediastinal radyasyon uygulanmasını takiben özellikle kardiyak yapılarda (perikard, miyokard, kapaklar)  nemli yapısal değişiklikler gelişmekte ve geç dönemde (10-20 yıl sonra) ciddi işlev bozukluklarına neden olmaktadır. Sağaltım modellerinin geliştirilmesi ile tümörlerin tamamen iyileşmesi ve genelde geçen bu olguların sağaltım sonrası yaşam s resinin uzaması radyasyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonların görülme olasılığını arttırmıştır. Radyoterapi sırasında gelişebilecek erken kardiyak komplikasyonlara dikkat edilmesi ve uygun sağaltımı geç dönemde ciddi ve dönüşsüz işlev bozukluklarının gelişimini önleyecektir. (*Ana Kar Der, 2001; 1:276-282*)

Anahtar kelimeler: radyoterapi, kalp

Radyasyonun biyolojik etkilerini inceleyen ilk çalışmalarda kalp ve büyük damarlar radyasyona dirençli olarak bildirilmiş; ancak daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda ve insanlarda mediastinal veya torakal tümörlerin radyoterapi ile sağaltımından sonra kardiyak hasar geliştiği gösterilmiştir. Torakal ve mediastinal tümörlerin (lenfomalar, meme kanseri) radyoterapisi sırasında kalbin bir kısmı veya tamamı ışınlama alanında kalmakta ve tam tümör dozunda radyasyon alabilmektedir. Sağaltım modellerinin geliştirilmesi ile tümörlerin tamamen iyileşmesi ve kısmen geçen olguların sağaltım sonrası yaşam s resinin uzaması radyasyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonların görülme olasılığını arttırmıştır (1-5).

Torakal bölgeye radyasyon uygulanmasına bağlı olarak gelişen kardiyak olaylar sol ventrikül için ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sağ ventrikül ve başlıca toplayıcı odacıklar olarak düşünülen atriyumların da radyasyondan etkilendiği daha sonraki çalışmalarda gösterilmiştir. Kalbin  n yüzünün maruz kaldığı radyasyon dozu daha yüksek olduğu için ventriküler duvarın tüm tabakalarında fibroz doku artması sağ kalpte daha sık ve şiddetlidir (1). Atriyumlar natriüretik peptid salgılayarak elektrolitlerin, kan basıncı ve hacmi-

nin dengelenmesinde önemli rol oynar (6,7). Uzun süre işlevsel önemi olmadığı düşünülen aurikuların ise özellikle kalp hastalıklarında normal kardiyak işlevin sürdürülmesinde önemli rol oynadığı ve sol ventrikül doluşuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Torakal ve mediastinal bölgelere uygulanan radyasyon aurikularını da etkileyerek yapısal ve işlevsel bozukluğa neden olabilir (8,9).

Radyasyona bağlı kardiyak doku hasarının oluşmasında en önemli risk faktörleri radyasyon dozu, uygulama şekli (tek veya bölünmüş doz), radyasyon tipi, "adjuvant" yardımcı sağaltım ve kalbin maruz kaldığı radyasyon miktarıdır. Erken dönemlerde ortovoltaj aletleri ile elde edilen düşük enerjili fotonlar sağaltım amaçlı kullanılırken, daha sonra kobalt kaynaklarının ve lineer akselerat rlerin geliştirilmesi dokuda radyasyonun etki sınırını genişletmiştir. Böylece kalbin maruz kaldığı radyasyon dozunun artmasına neden olmuştur. Bununla birlikte kalbin maruz kalacağı dozu azaltmaya yönelik koruyucular, diferensiyel portlar ve bölünmüş doz tekniklerinin geliştirilmesi kardiyak yapıların bir dereceye kadar radyasyonun zararlı etkilerinden korunmasını sağlamıştır (3, 10).

Radyasyon kalpte yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmaktadır. Yapısal değişiklikler: a) perikardit (perikardiyal efüzyon, konstrüktif perikardit, perikardiyal fibrozis), b) endokardiyal fibrozis, c) iskemiye

bağlı olmayan miyokardiyal fibrozis, d) koroner arterlerde tıkanma, e) büyük damarlarda hasar, f) ileti sistemi hasarıdır. En sık gelişen komplikasyon perikard hastalığıdır.

Kardiyak işlev bozuklukları kardiyak kollajen yapısındaki değişiklikler ile birlikte. Ventrikül yetersizliği, kapaklarda işlev bozukluğu veya kardiyak ritm bozukluğu gelişebilir. Kardiyak matriks başlıca tip I ve tip III kollajen içerir. Kollajen yapımı enflamatuvar hücrelerin bu alana göçü ve salgıladıkları sitokinlere [transforming growth factor- β 1 (TGF β 1 ve interlökin 1 β (IL-1 β)] bağılı olarak uyarılır ve kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Geç dönem komplikasyonu olarak miyokard perfüzyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir. Kardiyak ileti sistemindeki yapısal değişiklikler ise ileti tim bozukluklarına neden olmaktadır (11-13).

Perikard Üzerine Radyasyonun Etkisi

Radyasyona bağlı en sık gelişen komplikasyon perikard hastalığıdır. Perikardiyektomi gerektirecek düzeyde ciddi kalp yetmezliği bulguları oluşturan konstrüktif veya efüzyonlu perikardit yanısıra semptomsuz olanları çoğunluktadır. Mediastinal radyoterapi uygulanan olgularda başlangıçta sık gözlenen perikardit gelişimi (% 25-60) yeni radyasyon uygulama yöntemlerinin geliştirilmesi ile olguların % 5 den azında görülmektedir. Olguların % 80 inde radyoterapiden sonra 2 yıl içinde oluşur ve dönüşümlüdür (1-4, 10, 13-16).

Stewart ve Fajardo (4), ilk kez tavşanlarda tek doz 16-20 Gy radyasyon ile deneysel perikardit oluşturup otopside perikardda kalınlaşma geliştiğini göstermişlerdir. Perikardit insidansının doza bağımlı olarak belirgin arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde Lauk ve arkadaşları (16), sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada 25 Gy torakal radyasyon uygulandıktan sonra birkaç hafta içinde şiddetli kalp yetersizliği semptomlarının geliştiğini, 20 Gy dozdan sonra gelişen semptomsuz efüzyonların 8 hafta içinde gerilediğini saptamışlar; daha düşük dozda (10-15 Gy) radyasyona maruz kalan hayvanlarda ise ışınlanmadan sonra bir yıl içinde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir.

Perikardit gelişim insidansı ve radyasyondan sonra geçen süre türler arasında fark göstermemektedir. Konstrüktif perikarditli olgularda başlangıçta efüzyonlu perikardit gelişir. Eksüdatif perikardit klinik bulgu vermeyip birkaç hafta içinde düzelmektedir. Eksüdatyon, radyasyon ile karşılaşan perikard mezotel hücrelerinin diğer organlardaki epitelyal reaksiyonla-

ra benzer şekilde akut eksüdatif reaksiyonu sonucu oluşmakta, mezotelyal ve mezotel altındaki tabaka kalınlaşmaktadır. Bu yanıtın oluşabilmesi için eşik doz 20 Gy olarak bildirilmiştir. Perikardiyal efüzyon, radyasyon dozundan bağımsız ve değişken özellikte olup genellikle 10-12 haftada oluşmakta ve sonra kaybolmaktadır. Kalbin radyasyona maruz kalmasından sonra yaşamı tehdit eden semptomlar daima yaygın ve şiddetli miyokard hasarı sonucu gelişmektedir (1, 2, 4, 5, 16).

Miyokard Üzerine Radyasyonun Etkisi

Kalpde radyasyona bağlı miyokardiyal fibrozis ya miyositlerin doğrudan hasarı veya radyasyona ikincil koroner arter hastalığı sonucu gelişmektedir. Ventriküler yapıların yanısıra atriyumlar da fibrozis gelişiminden etkilenmektedir. Fibrozis sıklığı ve derecesi doza bağımlıdır. Sağ ventrikülün yerleşimi sol ventriküle göre daha önde olduğu için torakal radyasyon uygulanmasından sonra fibrozis gelişimine daha yakındır. Miyokardiyal fibrozis orta şiddette veya yaygın olabilmekte; mikroskobik olarak en sık hücrelerin ve damarların çevresinde gelişmektedir. Hücrelerin çevresindeki interstisyel fibrozis erken kapiller hasar gelişimine bağlıdır. Daha geç dönemde miyositlerin azalması ve kapillerlerin kaybı mikroiskemiye ve sonuçta yaygın fibrozise neden olmaktadır. Miyokardiyal duvar ve mural endokarda fibroz doku artışı nedeni ile gelişen işlev bozukluğu yaş ilerledikçe daha da belirginleşmektedir (1, 2, 5, 15-17).

Tek doz X-ışını (17.5-30 Gy) ile lokal kardiyak ışınlama sonrası miyokarda radyasyona bağlı hasar gelişiminin ilk bulgusu kapiller yoğunluğun hızlı azalması ve endotel hücre göstergesi olan alkalen fosfataz ve 5'-nükleotidaz gibi enzim aktivitelerinin kaybıdır. Enzim aktivitesinde azalma miyokard dejenerasyonundan önce başlar. Farklı miyokard alanlarındaki kapiller endotel hücrelerinde yapısal değişiklik gözlenmediği halde kapillerlerde enzim aktivite kaybı saptanabilmektedir. Endotelyal enzimlerde azalma radyasyon dozu ile ilişkilidir. Enzim aktivitesinin olmadığı hasarlı miyokard alanlarında 7-23 günde endotel hücre proliferasyonu gelişmekte; ışınlanmayı izleyen 16. günde kapiller endotel hücrelerinde şişme, 26. günde şişmenin artması ile kapiller lümenlerde daralma olmaktadır. Miyokard hücrelerinde mitokondrilerde vakuolizasyon olduğu gözlenmekte ve ilk 28 günde gelişen kapiller yoğunluğundaki azalma 70-100 gün sonra daha çok belirginleşmektedir. Radyasyona ma-

ruz kaldıktan yaklaşık 1.5 ay sonra endotel hücre proliferasyonu ile kapillerler tıkanmakta ve mitokondri veya miyofibrillerde büzülmeler sonucu miyokard hasarı şiddetlenerek genişlemektedir (13, 15, 18, 19).

Yeung ve arkadaşları (15), sıçanlarda yaptıkları çalışmada radyasyona (tek doz 17.5 veya 20 Gy) bağlı gelişen miyokard parankim hasarının ancak miyokard kapiller yoğunluğu % 50-60 azaldığında ve miyokardın % 70 inde kapiller endotel hücrelerinde alkalen fosfataz enzim aktivitesi kaybolduğunda geliştiğini bildirmişlerdir. Işık mikroskobu ile miyokard kas fibrillerinde kayıp, nekroz ve miyositlerde vakuolizasyon; hasarlı alanlara enflamatuvar hücrelerin göçü ve bağ dokuda çok hafif enflamatuvar yanıt geliştiği gözlenmiştir. Krüse ve arkadaşları (9) ise, sıçanlarda kalbe tek doz 0-22.5 Gy radyasyon uyguladıktan 1 ay sonra epikardiyal fibrozis, yüksek doz uygulananlarda multifokal fibrozis alanları ve hem epikardiyum hem miyokardiyumda hafif enflamatuvar yanıt geliştiğini; 6 ay sonra fibrozisin epikarddan miyokarda doğru ilerlediğini gösterdiler. Miyositler postmitotik hücreler olduğundan bu değişikliklerin miyokarddaki kapiller sayısında azalmaya ikincil olduğu düşünülmektedir. Benzer değişikliklerin köpek (20) ve tavşan (18) miyokardında da geliştiği rapor edilmiştir.

Köpeklerde miyositoliz, hemoraji ve fibrozis gelişimi en şiddetli atriyal apendikslerde olmaktadır. Kalbin önden ışınlanması kadar açısız olarak yandan ışınlanması da etkilidir. Köpeklerde, miyokard dejenerasyonuna komşu alanlardaki arterler ve arteriyollerde intimal kalınlaşma ve perivasküler fibrozis tanımlanmıştır. Bu durum kalbin bölünmüş dozlarda radyasyona maruz kalmasından çok tek dozda 20-40 Gy radyasyon uygulanması ile ortaya çıkmaktadır. Daha büyük damarların miyokard hasarında rol oynadığına veya hasara ikincil olarak geliştiğine dair kesin veri yoktur. Aorta gibi büyük arterlerde radyasyon aterosklerotik lezyonların oluşumunu hızlandırmaktadır (1, 2, 15).

Radyasyona maruz kalan miyokardda enflamatuvar hücrelerin varlığı miyositlerin hasarlanmasında sitokinlerin (TGF- β 1, IL-1 β ve oksidatif süreç ürünleri) serbest radikallerin (süperoksit radikaller, hidrojen peroksit) önemli olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir. Son çalışmalarda proenflamatuvar ve profibrojenik sitokinlerin radyasyondan sonra miyokardda değişik düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler özellikle hasarlı alanlarda görülmektedir. Sitokinlerden TGF- β 1 doku hasarının onarımının başlaması ve sonlandırılmasında, miyokard infarktüsü sonrası

“remodelling” yeniden yapılanma olayında önemlidir. Gen transkripsiyonunun aktivasyonu, kollajen ve fibronektin gibi profibrojenik matris proteinlerinin sentezi ve salgılanmasından doğrudan sorumlu moleküldür. Ayrıca, TGF- β 1 matris proteinlerini parçalayan proteolitik enzimlerin sentezini azaltır ve proteaz inhibitörlerinin sentezini artırır (21-23).

Radyasyona bağlı kalp hastalığı gelişiminde TGF- β 1 molekülünün önemi incelenmiştir. Lokal kardiyak ışınlamadan sonra erken dönemde (ilk 1-2 gün) sol ventrikül TGF- β 1 mRNA düzeyinin dozdan bağımsız olarak arttığı ve 3-4. günde normale döndüğü, birinci haftadan itibaren progresif olarak arttığı gösterilmiştir. Oysa, geç dönemde (3 aydan sonra) TGF- β 1 mRNA düzeyi hafif fakat sürekli yükselme göstermektedir (22, 23).

Kollajen tip I ve tip III kardiyak matrisde en yoğun bulunan ekstrasellüler matris proteinleri olup total kollajen miktarının yaklaşık % 80-90'ını oluştururlar. Fibriller ağı yapıları, miyositlerin aşırı gerilme ve kısalmasını önleyen diğer hücre yapısı düzenleyerek diyastolik “stiffness” sertlik için önemli olan kardiyak yapıyı korur. Kollajen tip I üçlü sarmal çeliğin gerilme gücüne eşit çok sert yapıdır. Oysa, tip III kollajen dokunun hücre bileşenlerini çevreleyen daha küçük fibriller içeren fleksibl yapıdır (24). TGF- β 1 düzeyindeki artış kollajen tip I ve III ile fibronektin sentezini uyarır. Miyokardiyal fibrozis, esansiyel hipertansiyon ve infarktüse bağlı kardiyak hasar durumunda tip I/III kollajen oranındaki değişiklik matris yapısının değişmesine ve sonuçta miyokard işlev bozukluğuna neden olmaktadır.

Rossi ve arkadaşlarının çalışmasında (23), ışınlanmadan sonra geç dönemde (en az 11 ay) TGF- β 1'in kollajen tip I için doğrudan uyarıcı etkisi olduğu oysa erken dönemde gelişen prokollajen mRNA artışına TGF- β 1 ve radyasyon dozunun etkili olmadığı bildirilmiştir. Daha sonra, Krüse ve arkadaşları (22) radyasyona bağlı kalp hastalığı gelişiminde prokollajen tip I ve III artışının TGF- β 1 mRNA artışı ile ilişkili olduğunu ve radyasyona maruz kaldıktan sonra erken dönemde prokollajen tip I ve III'ün farklı davranış sergilediğini saptadılar. Bu çalışmada, prokollajen tip I mRNA düzeyi geç dönemde (6 aydan sonra) belirgin şekilde arttığı halde tip III mRNA düzeyinin erken ve geç dönemde iki kez yükseldiği gösterilmiştir.

Geç dönemde prokollajen tip I ve III artışı tek başına artmış TGF- β 1 mRNA düzeyi ile açıklanamamaktadır. Gen saptanmasındaki artış olasılıkla kalpteki

hücreler arası (miyositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve olasılıkla enflamatuvar hücreler) karmaşık etkileşimlerin sonucudur. Fokal miyosit dejenerasyonu, interstisyel ve perivasküler fibrozise eşlik etmektedir. Oksidatif hasar radyasyonun kalp üzerine zararlı etkisinden sorumlu etkenlerden biridir. Serbest radikaller radyasyonun doğrudan hücrelere etkisi ile oluşabildiği gibi kalp ışınlanmasından sonra erken dönemde miyokarda göç eden enflamatuvar hücrelerin (nötrofiller, makrofajlar) oksidatif süreci hızlandırması sonucu da gelişebilir (22, 25).

İskemik ve reperfüze miyokard dokusunda nötrofil infiltrasyonu miyokard işlev bozukluğu ve kardiyak ritim bozukluklarının gelişimine katkıda bulunmaktadır. Miyokard hücreleri ile nötrofillerin doğrudan temasının işlev bozukluğu için gerekli olduğu bilinmektedir. Nötrofil adezyon molekülü $\beta 2$ – integrin (CD18) ve $\beta 4$ - integrin molekülleri, miyositlerde oksidatif stres artışına neden olarak elektriksel uyarıya miyositlerin kontraktıl yanıtını azaltmaktadır. Işınlanmış miyokarda bulunan nötrofillerin $\beta 2$ – integrin aracılığı ile miyositlere adezyonu sonucu CD18-NADPH oksidaz yolu aktiflenmekte, hücrelerde oksidatif stres artmakta ve miyosit ölümü gerçekleşmektedir. Oksidatif stres artışına ikincil miyokard kasılmasının azalması için sağlam CD18-NADPH oksidaz yolu yanısıra 4-integrin molekülünün bulunması gerekir. NADPH oksidaz enzim yetersizliği olan farelerde nötrofillerin miyokard kasılmasına etkisinin olmadığı gösterilmiştir (26-29). Radyasyona maruz kaldıktan bir ay sonra kardiyak oksidatif hasar plazma ve kalpte lipid peroksidasyonu ve plazmada kreatin kinaz artışına neden olmaktadır (26). İskemik ve reperfüze miyokard dokusu hasarından sorumlu oksidatif olaylar zincirinin radyasyona bağlı oksidatif miyokard hasarı ve kardiyak işlev bozukluğunun gelişmesinde önemli rol oynaması olasıdır. Bu konunun açıklanabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Süperoksid radikallerin miyokarda sitotoksik etkileri süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri, sistein ve antioksidan vitaminleri (vit E, Vit C) içeren korunma mekanizmaları ile önlenmektedir. Radyasyon uygulanmasını takiben antioksidan vitaminlerin (vit C, vit E) kardiyak düzeylerinde düşme tanımlanmıştır. Radyoterapi ile birlikte antrasiklinlerin (adriamisin, doxorubicin) uygulanması radyasyonun kardiyotoksik etkisini arttırmaktadır. Tümörlerin radyasyon ve antrasiklinlerle sağaltımı sırasında antioksidan ajanların kullanılması kardiyak hasar gelişimini azaltabilir (30-32).

Radyasyona bağlı kardiyak hemodinamik değişiklikler histolojik değişiklikler ile uyumludur. Radyasyon (tek doz 20 Gy) uygulandıktan yaklaşık 70 gün sonra miyokard dejenerasyonu gelişmekte, kalp atım hacmi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmakta ve diastol sonu ventrikül hacmi artmaktadır. Bilindiği gibi, kardiyak fonksiyonlar başlıca sempatik sinir sistemi ile düzenlenir. Lokal kalp ışınlanmasından sonra 260. günde miyokard katekolamin içeriği ve sentezinin önemli oranda azaldığı adrenal medullada ise herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Endojen kardiyak katekolaminlerin azalması β adrenerjik reseptör yoğunluğunun artışına neden olmaktadır. Beta adreno reseptörler pozitif inotropiyi düzenlediğinden artmış yoğunlukları sağlam miyositler üzerine sempatik etkiyi arttırmakta ve kasılmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Erken dönemde miyokard hasarı olsa bile kalp işlevleri korunabilmekte ve radyasyonun kardiyak etkilerinin değerlendirilmesinde yanıtıcı olmaktadır. Radyasyon kardiyomiyopatisi miyokarda β adrenerjik reseptör yoğunluğu artışının gözlenmesi ile dilate ve iskemik kardiyomiyopatiden ayrılır. Son iki durumda kardiyak atım hacmindeki azalma katekolamin yapımını uyararak plazma katekolamin düzeyi artışına ve sonuçta reseptör "down-regülasyonuna" neden olmaktadır (13, 16).

Kapaklarda Radyasyona Bağlı Oluşan Değişiklikler

Radyasyona bağlı kapak lezyonları nadiren gelişir. Kapaklarda kalsifikasyon, enflamatuvar değişiklikler ve trombus olmaksızın yaygın fibrozis oluşumu görülmektedir. Sol kalp kapakçıkları sağ kalbe göre daha çok etkilenmektedir. Lezyon gelişim oranı mitral kapak için % 42 ve aort kapak için % 37 olarak bildirilmiştir. Etkilenen kapaklarda darlıktan çok yetmezlik bulguları saptanmaktadır. Pulmoner kapak en az etkilenmekte ve diğer kapakların tersine sıklıkla darlık semptomları gelişmektedir. Pulmoner kapak önde yerleşimli olmasına karşın az etkilenmesinin nedeni açıklanamamıştır. Ancak, kapanma basıncının düşük olması etken olabilir (1, 2, 33).

Kapak lezyonları hafif veya şiddetli olabilir. Sol kalp kapaklarının lezyonları genelde kapak "replasmanı" gerektirecek derecede şiddetli olabildiği halde sağ taraf lezyonları kardiyak işlevleri bozmaz ve çoğunlukla otopside saptanır. Kapakçıklarda fibrozis gelişimi ile işlev bozukluğu arasında ilişki tanımlanmamıştır (33).

Koroner Arterlere Radyasyonun Etkisi

Torakal veya mediastinal tümör nedeni ile radyo-terapi uygulanan ve tam iyileşme gösteren olgularda dışsal radyasyona bağlı koroner arter hastalığı radyo-terapiden yaklaşık 10-20 yıl sonra gelişmektedir. Geç dönemde ortaya çıkan koroner arter lezyonları dönüşümsüz ve ilerleyici özelliktedir. Koroner arterlerde radyasyon sonrası gelişen yapısal değişiklikler yaşlılığa bağlı ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Yüksek doz radyasyon epikardiyal koroner arterlerde lümen daralmasına yol açacak kadar intimal proliferasyonu hızlandırır. Major proksimal damarlar distal damarlara göre daha yüksek doza maruz kalacağından radyasyonun etkisi daha belirgindir. Sıklıkla koroner arter lümenlerinde daralma, adventisyal fibrozis, medyal düz kas hasarı gelişmekte ve lezyon koroner ostiumları tutabilmektedir. Özellikle sağ ventriküldeki intramural koroner arterlerde kardiyak işlevi bozmayacak yapısal değişiklikler gelişmektedir (1).

Stenoz alanları fibroproliferatif veya fibrokalsifik lezyonlar yanında fibröz-yağlı plaklar içermektedir. Var olan aterosklerotik lezyonda radyasyon etkisi ile fibrozis gelişimi olasıdır. Ancak, fokal medyal fibrozisin varlığı ateroskleroz zemininde gelişmiş lezyondan çok iyileşmiş radyasyon arteritinin göstergesidir. Medyal düz kas hücrelerinde çizgilerin kaybı ve çok az lipid depolanması tipik bulgudur. Adventisyta tabakası da % 49 olguda fibrozise eşlik etmektedir (1, 2). Trombosit degradasyonu, von Willebrand faktörü salınımının artması ve radyasyona bağlı fibrozis gelişimi aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunabilir (1, 2, 15, 34).

Koroner arterler için özel bir durum son yıllarda gittikçe artan sıklıkta uygulanan brakiterapi (192 Ir , 90Y) sonrası damarların içsel radyasyona maruz kalmasıdır. Lezyonlu koroner arterler içine radyoterapi uygulanması aterosklerotik kalp hastalığı sağaltımında ümit verici bir yöntemdir. Hem gama hem beta ışınlarla sağaltımdan 2-4 hafta sonra balon veya stent anjiyoplasti alanında intimal proliferasyonun önlenildiği gösterilmiştir. Ancak, radyasyonun lezyon alanı ve lezyona komşu hücrelere uzun süreli etkileri kesin bilinmemektedir (35).

Atriyum ve Aurikularlar

Uzun süre atriyum ve aurikular ventrikül işlevlerine herhangi bir katkısı olmayan kardiyak yapılar ola-

rak düşünülmüş ve ayrıntılı incelenmemiştir. Ancak, atriyumların endokrin işlev gördüğü, aurikularların ise özellikle kalp hastalıklarında normal kardiyak işlevlerin korunmasında önemli rol oynadığı ve sol ventrikül doluşuna katkıda bulunduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (8, 9). Atriyum duvarı atriyal natriüretik peptid (ANP) salgılayan granüller içerir. Atriyal natriüretik peptid elektrolit dengesi, kan basıncı ve hacminin düzenlenmesinde önemli rol oynar (6,7). Küçük bir peptid olan ANP, atriyal basıncın yükselmesi sonucu duvarın gerilmesi ile dolaşıma salınır. Kardiyak yapısal değişiklikler ANP salınımı ve atriyumun endokrin işlevini etkileyebilir. Plazma ANP düzeyi kardiyak işlevler ile yakın ilişkilidir (9).

Miyokard infarktüsünden sonra kardiyak enzimlerde (laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz) belirgin artma saptandığı halde radyoterapi sonrası bu enzimlerin plazma düzeyleri çok kısa bir süre için çok az artar; klinikte tanısız önemi yoktur. Oysa, atriyal natriüretik peptidin plazma düzeyleri sol ventrikül işlev bozukluğu olmayan erken dönemde bile radyasyona bağlı miyokard dokusunda gelişen hasarın şiddeti hakkında bilgi vermektedir. Lokal kalp ışınlanmasından sonra sol ventrikül ve sol atriyum basıncında yükselme olduğu; kardiyak ANP ve plazma ANP düzeyi ile miyokard yetersizliği arasında kuvvetli ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kalbin önden (Hodgkin hastalığı) veya açısız (meme kanseri) radyasyona maruz kalması sonucu etkilememektedir. Hafif ventrikül yetersizliği olan olgularda ANP değerleri normalin 2 katı artar iken şiddetli kalp yetersizliği olanlarda 10 kat arttığı bilinmektedir (7, 36-38).

Radyoterapi sonrası kardiyak hasar uzun sürede ortaya çıktığından ANP plazma düzeyleri sağaltım sonrası zamanla artar; bundan dolayı uzun süreli izlem gerekir. Tek bir ölçüm ile tanı koymak doğru değildir, seri ölçümlerle plazma ANP düzeyindeki artış gözlenmelidir. Radyasyona bağlı kardiyak işlev bozukluklarının erken tanısında çoklu ANP ölçümlerinin güvenilirliği yüksektir (36, 38).

Torakal bölgeye uygulanan radyasyon atriyumlar yanısıra aurikularları da etkileyerek yapısal ve işlevsel bozukluğa neden olmaktadır (8, 9). Özellikle köpeklerde lokal kalp ışınlanmasından sonra fibrozisin en çok atriyal apendikslerde geliştiği bildirilmiştir (20).

Kalbe lokal tek doz 0-22.5 Gy radyasyon uygulanan sıçanlarda bir ay sonra hem sağ hem sol atriyumda total kollajen miktarının arttığı ve epikardiyal fibrozis oluştuğu; en yüksek doz (22.5 Gy) ile miyokardiyal fibrozis yanısıra epikard ve miyokardda hafif

enflamatuvar yanıt geliştiği Krüse ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (9). Atriyal hasar, miyokarda kas fibrillerinin kaybı ve miyositlerde dejenerasyon ile karakterize idi. Daha geç dönemde (>9 ay) epikarddan endokarda kadar tüm atriyal duvar kalınlığı boyunca gelişen fibröz doku artışının atriyoventriküler ileti sistemini etkilediği ve atriyoventriküler düğüm bölgesinde gelişen enflamasyon gibi değişikliklerin kardiyak ileti bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. Işınlama sonrası sitokinler (TGF- β 1 ve IL-1 β) ve miyokard kollajen matriks proteinlerinde ventriküllerdekine benzer değişiklikler gelişmektedir.

Bu verilere göre, atriyum ve aurikularlar normal kardiyak işlevlerin sürdürülmesinde önemli yapılar olduğu için mediastinal veya parasternal yerleşimli tümörlerin radyoterapisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Radyasyona Bağlı Kalp ve Akciğer İşlev Değişiklikleri

Kalp ve akciğer anatomik olduğu kadar işlevsel olarak da yakın ilişkilidir. Radyoterapiden sonra sağ ventrikül iş yükünün artması kompensatris sağ ventrikül hipertrofisi gelişimine neden olmaktadır. Sağ kalp yetersizliği akciğerlerin genişlemesini önleyerek inspirasyonu zorlaştırır iken sol kalp yetersizliğinde akciğer ödemi gelişimi alveolokapiller bariyerlerde gazların geçişini önlemektedir. Yetersiz kardiyak atım hacmi ve periferde azalmış oksijen konsantrasyonu solunum sayısında artmaya neden olur. Bu neden ile, solunum sayısı radyasyonun kalp ve akciğerlere etkisinin saptanmasında çok duyarlı bir göstergedir. Akciğer işlevleri kardiyak hasardan etkilendiği gibi kalp işlevleri de akciğer lezyonlarından direkt etkilenmektedir. Şöyle ki, lokal kalp ışınlanmasından sonra kalp atım hacmi orta derecede azaldığı halde tam toraks ışınlanmasından sonra ciddi düzeyde azalma gelişmektedir (14, 16, 39).

Sonuç olarak, radyasyona bağlı kardiyak yapısal hasarların erken saptanması kardiyovasküler ilaçlar veya cerrahi yöntemler ile sağaltım olasılığını arttırarak geç dönemde işlevsel bozukluk gelişimini önleyecektir. Erken evre radyasyon kalp hastalığının tanısında tarama testi olarak ardışık ANP plazma düzeylerinin ölçülmesi, özellikle N- terminal ANP, ileri tetkikler (radyonüklid ventrikülografi veya ekokardiyografi) için olgu seçimine karar verilmesinde faydalı olacaktır. Mediastinal (Hodgkin hastalığı) veya parasternal (meme kanseri) yerleşimli tümörlerin radyoterapisi sırasında ventriküler yapıların yanısıra atriyal apendiks-

lerin de gözönüne alınması kardiyak işlevlerin korunmasında önemlidir. Radyasyona maruz kalan dokuda gelişen ve doku hasarına neden olan süperoksid radikallerin antioksidan vitaminler, tiol bileşikler vb. maddeler kullanılarak ortamdan uzaklaştırılması miyokard hasarının yaygınlığını ve şiddetini azaltmada faydalı olabilir. Reperfüze miyokard dokusunda doğruluğu gösterilen bu konunun radyasyona maruz kalan miyokard dokusunda geçerliliğinin açıklanabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. 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. *Am J Med* 1981; 70: 519-30.
2. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Human Pathology* 1996; 27: 766-73.
3. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre-and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 185-90.
4. Stewart JR, Fajardo LF, Cohn KE, Page V. Experimental radiation-induced heart disease in rabbits. *Radiology* 1968; 91: 814-7.
5. Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. *Radiology* 1971; 99: 403-8.
6. Birney MH, Penney DG. Atrial natriuretic peptide: a hormone with implications for clinical practice. *Heart Lung* 1990; 19: 174-83.
7. Cosgrove JA. Atrial natriuretic peptide: a new cardiac hormone. *Heart Lung* 1989; 18: 461-5.
8. Davis CA 3rd, Rembert JC, Greenfield JC Jr. Compliance of left atrium with and without left atrial appendage. *Am J Physiol* 1990; 259: H1006-8.
9. Krüse JJCM, Zurcher C, Strootman EG, et al. Structural changes in the auricles of the rat heart after local ionizing irradiation. *Radiother Oncol* 2001; 58: 303-11.
10. Canney PA, Sanderson R, Deehan C, Wheldon T. Variation in the probability of cardiac complications with radiation technique in early breast cancer. *British J Rad* 2001; 74: 262-5.
11. Caufield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-72.
12. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-8.
13. Shultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat* 1992; 61: 149-60.

14. Morgan GW, Freeman AP, McLean RG, Jarvie BH, Giles RH. Late cardiac, thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1925-31.
15. Yeung TK, Lauk S, Simmonds RH, Hopewell JE, Trott KR. Morphological and functional changes in the rat heart after X irradiation: strain differences. *Rad Res* 1989; 119: 489-99.
16. Lauk S, Kiszal Z, Buschmann J, Trott KR. Radiation induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 801-8.
17. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation induced fibrosis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 83-90.
18. Fajardo LF, Stewart JR. Capillary injury preceding radiation-induced myocardial fibrosis. *Radiology* 1971; 101: 429-33.
19. Lauk S. Endothelial alkaline phosphatase activity loss as an early stage in the development of radiation-induced heart disease in rats. *Radiat Res* 1987; 110: 118-28.
20. Gavin PR, Gillette EL. Radiation response of the canine cardiovascular system. *Rad Res* 1982; 90: 489-500.
21. Varga J, Rosenbloom J, Jiminez S. TGF- β causes a persistent increase in the steady state amounts of type I and III collagen and fibronectin mRNAs in normal dermal fibroblasts. *Biochem Journal* 1995; 247: 597-604.
22. Krüse JJCM, Bart CI, Visser A, Wondergem J. Changes in transforming growth factor-beta (TGF-beta 1), pro-collagen types I and III mRNA in the rat heart after irradiation. *Radiat Biol* 1999; 75: 1429-36.
23. Rossi P, Karsenty G, Roberts AB, et al. A nuclear factor 1 binding site mediates the transcriptional activation of a type I collagen promoter by transforming growth factor beta. *Cell* 1988; 52: 405-14.
24. Hein S, Schaper J. The extracellular matrix in normal and diseased myocardium. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 188-96.
25. Yeung TK, Hopewell JW. Effect of single dose of radiation on cardiac function in the rat. *Radiother Oncol* 1985; 3: 339-45.
26. Shappell SB, Toman C, Anderson DC, et al. Mac-1 (CD11b/CD18) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine PMNs. *J Immunol* 1990; 144: 2702-11.
27. Poon BY, Ward CA, Cooper CB, et al. Alpha(4)-integrin mediates neutrophil-induced free radical injury to cardiac myocytes. *J Cell Biol* 2001; 152: 857-66.
28. Entman ML, Vouker K, Shoji T, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes (a compartment system requiring CD11b/CD18-ICAM -1 adherence). *J Clin Invest* 1992; 90: 1335-45.
29. Reinhart PH, Ward CA, Giles WR, Kubes P. Emigrated rat PMNs adhere to cardiac myocytes via α_4 integrin. *Circ Res* 1997; 81: 196-201.
30. Dalloz F, Maingon P, Cottin Y, et al. Effects of combined irradiation and doxorubicin treatment on cardiac function and antioxidant defences in the rat. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26: 785-800.
31. Kimler BF, Mansfield CM, Svoboda DJ, Cox GG. Ultrastructural evidence of cardiac damage resulting from thoracic irradiation and anthracyclines in the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1465-9.
32. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991; 91: 95S-105S.
33. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, et al. Radiation associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538-45.
34. Sporn LA, Rubin P, Marder VJ, Wagner DD. Irradiation induces release of von Willebrand protein from endothelial cells in culture. *Blood* 1984; 64: 567-70 .
35. Kaluza GL, Raizner AE, Mazur W, et al. Long-term effects of intracoronary γ -radiation in balloon- and stent-induced porcine coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 2108-13.
36. Wondergem J, Strootman EG, Frölich M, Leer JWH, Noordijk EM. Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 295-301.
37. Persons CC, Franken NA, Wondergem J. Changes in myocardial and circulating atrial natriuretic peptide following thorax irradiation in the rat. *Int J Radiat Biol* 1996; 70: 61-8.
38. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31: 487-98.
39. Kıraç S, Yüksel D. Radyasyon Biyolojisi. Gültürk Ofset, Denizli, 2001