CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARDA, İLACIN TANSİYON ARTERYEL VE SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren Ozan BAKIR

TEZ DANIŞMANI
Doktor Öğretim Üyesi Nurullah ÇETİN

MANİSA 2022

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Kardiyoloji ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her daim bana yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Rıza Bilge, Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Mustafa Özcan Soylu, Prof. Dr. Özgür Bayturan, Doç. Dr. Bekir Serhat Yıldız'a;

Hem klinik içerisindeki bana katkılarıyla hem de tezim konusunda istatistiksel veriler ve diğer süreçlerde çokça destek ve yol gösterici olan, tez danışmanım, değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi Nurullah Çetin'e;

Klinikte birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Dr. Ahmet Dal, Dr. Mehmet Sait Selçuk, Dr. Batuhan Özbaş, Dr. Atakan Şengöz, Dr. Zafer Güldağı, Dr. Mehmet Efe, Dr. Muhammed Burak Alver, Dr. Hüseyin Erden'e

Onkoloji kliniğinden hasta alımı ve kontrollerinin planlanmasında yardımcı olan Uzm. Dr. Ferhat Ekinci'ye;

Hastaların holter takiplerinde bana çok yardımcı olan holter hemşiremiz Hmş. Meral Alasu'ya;

Değerli sorumlu hemşiremiz Hmş. Özlem ve birlikte bir ekip olarak uyum içerisinde çalıştığımız tüm hemşire, personel ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde emeği olan sevgili anneme, babama ve kız kardeşime;

Her zaman sevgisi ve desteği ile yanımda olan sevgili eşim Damla'ya;

Her günümü varlığı ile güzelleştiren, her şeyden çok sevdiğim kızım Mavi'ye;

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eren Ozan Bakır

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR……..II

İÇİNDEKİLER……...III

TABLOLAR DİZİNİ……..…V

ŞEKİLLER DİZİNİ……..……....VI

RESİMLER DİZİNİ……..…..…VII

KISALTMALAR DİZİNİ……....VIII

I. GİRİŞ……1

II. GENEL BİLGİLER……3

1. HİPERTANSİYON……3

1.1. Hipertansiyon Tanımı……3

1.2. Beyaz-Önlük ve Maskelenmiş Hipertansiyon Tanımı……5

1.3. Kan Basıncı Ölçümü……6

1.4. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT)……...7

1.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi (AKBT)……7

1.6. Ölçüm Yöntemlerine Göre Hipertansiyonun Tanımlanması……8

1.7. Hipertansiyon Prevelansı……..11

1.8. Hipertansiyonun Klinik Önemi……....11

1.9. Hipertansiyona Bağlı Hedef Organ Hasarı……..…....12

1.10. Hipertansiyon Tedavisi……..……..…15

2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON……..……20

2.1. Diyastolik Disfonksiyon ve Korunmuş EF'li Kalp Yetm. Tanımı..…20

2.2. Korunmuş EF'li Kalp Yetmezliği Sıklığı……..20
2.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanısı……20
2.4. Diyastolik Disfonksiyonun Derecelendirilmesi……23

3. VEGF İNHİBİTÖRLERİ…….....25
3.1. Bevacizumab……26
3.2. Sunitinib……26
3.3. Sorafenib……27
3.4. Nilotinib……..27
3.5. Pazopanib……..27
3.6. Dasatinib……....28
3.7. VEGF İnhibitörleri Yan Etkileri……....29
3.8. VEGF İnhibitörleri ve Hipertansiyon……...…30

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER……..34
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ……..36
V. BULGULAR……..……37
VI. TARTIŞMA……..……47
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER……..…..51
VIII. ÖZET……..…….53
IX. SUMMARY……..…….55
X. KAYNAKLAR……..……...57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Hipertansiyon Tanımı ve Derecesi Tablosu
Tablo-2: AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzları, Erişkinlerde Kan Basıncı Kategorileri
Tablo-3: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu- Ofis, ambulatuvar, evde kan basıncı ölçüm yöntemlerine göre hipertansiyon tanımlaması tablosu
Tablo-4: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ) veya Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ) endikasyonları
Tablo-5: Hipertansif Hedef Organ Hasarları

Tablo-6: Hastaların Bazal Verileri

Tablo-7: Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Tablo-8: Hastaların Risk Faktörlerine Göre Dağılımları

Tablo-9: Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo-10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-11: VEGF tedavisinde kullanılan Kemoterapötik ajanlar

Tablo-12: VEGF İnhibitörleri Tedavisi Öncesi-Sonrası Ortalama TA Değerleri

Tablo-13: Kadın Hastalarda VEGF İnhibitör Tedavisi Öncesi-Sonrası Ortalama TA Değerleri

Tablo-14: Erkek Hastalarda VEGF İnhibitör Tedavisi Öncesi-Sonrası Ortalama TA Değerleri

Tablo-15: Kemoterapötik Ajanlara Göre Ortalama TA Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo-16: Kemoterapötik Ajanlara Göre Ortalama Gündüz TA Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo-17: Kemoterapötik Ajanlara Göre Ortalama Gece TA Değerlerinin Karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: 2020 AHA/ Uluslararası Hipertansiyon Derneği Global Hipertansiyon Pratikleri Klavuzu, Kan basıncı ölçüm şeması

Şekil-2 : 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Hipertansiyon Tanımı ve İzlemi

Şekil-3: Hipertansiyon başlangıç yaşı ve hedef organ gelişimi

Şekil-4: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Tedavi Yaklaşımı Şeması

Şekil -5: AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzu Tedavi Yaklaşımı Şeması

Şekil -6 : AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Klavuzu Medikal Tedavi Basamakları

Şekil-7 : Diyastolik Disfonksiyon Tanı Algoritması- Avrupa Kardiyovaskuler Görüntüleme derneği ve Amerikan Ekokardiyografi derneği--Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi için Öneriler-2016

Şekil-8 : Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilmesi- Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme derneği ve Amerikan Ekokardiyografi derneği--Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi için Öneriler

Şekil 9: VEGF ligantları ve reseptörleri

Şekil-10: VEGF inhibitörleri FDA onaylı endikasyonları ve hipertansiyon görülme oranları

Şekil 11: VEGF-R uyarımı ile oluşan vasküler etkiler

Şekil 12: Sunitinib kullanımı ile haftalara göre TA ve KH değişim grafiği

Şekil 13: Tedavi siklusları sonrası hipertansiyonu olan hastaların kümülatif toplamları

Şekil-14: Hastaların Ortalama, Gündüz ve Gece TA ölçümlerinin Değişim Grafiği

RESİMLER DİZİNİ

Resim-1: Philips Affinity 50G Transekokardiyografi cihazı

Resim-2: Risingmed RM-ABPM1 Ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı

KISALTMALAR DİZİNİ

ACC: American College of Cardiology (Amerika Kardiyoloji Topluluğu)

AF: Akselere Faz

AHA: American Heart Association (Amerika Kalp Derneği)

AKBT : Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi

AKBÖ: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

A4BG: Apikal 4 Boşluk Görüntüleme

BSA: Body Surface Area

CW: Continuous Wave

DHP-KKB: Dihidropiridin-Kalsiyum Kanal Blokeri

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKBT: Evde Kan Basıncı Takibi

EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü

ERK kinaz: Extracellular signal-related kinase

ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

ESH : European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği)

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Türkçe: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi)

FU: Fluorouracil

GLS: Global longitudinal strain

HFS: Hand-foot syndrome

HİOH: Hipertansiyon ilişkili organ hasarı

HKMP: Hipertrofik Kardiyomyopati

IFL: İrinotekan, fluorouracil, lökoverin

IVS: Interventricular Septum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KEFKY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

KF: Kronik faz

KH: Kalp Hızı

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LA: Left Atrium

LAP: Left Atrial Pressure (Sol atriyal Basınç)

LAVI: Left Atrial Volume Index

LV: Left Ventricle

LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction

LVEDÇ: LV End Diyastolik Çap

LVESÇ: LV End Sistolik Çap

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MAPK: Mitogenactivated protein kinase

MAPSE: Mitral Annuler Plan Sistolik Ekskürsiyonu

MV: Mitral Valve

NO: Nitrik Oksit

OAKB: Ortalama Arteryel Kan Basıncı

PA: Pulmoner Arter

PABS: Pulmoner Arter Sistolik Basıncı

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PO: Peroral - Oral yol ile kullanım-

PW: Pulse wave

RCC: Renal Cell Carcinoma

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

RV: Right Ventricle

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TA: Tansiyon Arteryel

TAPSE: Mitral Annuler Plan Sistolik Ekskürsiyonu

TDI: Tissue Doppler Imaging

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TR: Tricuspit Regurgitation

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

VEGFR: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü

I. GİRİŞ

Günlük kardiyoloji pratiğimizde hipertansiyon oldukça sık görülen ve yönetimi, tedavisi ve gerekli koruyucu önlemleri görece iyi tanımlanmış bir durumdur. Hipertansiyon tanısı ve tedavisi farklı kaynaklar ve klavuzlarda küçük farklılıklar gösterse de yapılan klinik çalışmalar ve hipertansiyonun olası komplikasyonları da göz önüne alındığında genel bir fikir birliğine varılmaktadır. (1,2) Klinik branşlar arası koordinasyon ve farkındalık da arttıkça, kardiyak dışı hipertansif durumlar açısından bilgi ve deneyimlerimiz artmaktadır. Onkoloji biliminin ilerlemesi ve yapılan araştırmalar sonucunda yeni ilaçlar ve tedavi protokolleri her geçen gün daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçların kullanımı da beraberinde olası yan etki profilleri doğurmaktadır. VEGF inhibitörleri, 2004 yılında bevacizumab adlı molekülün 2004 yılında kolorektal karsinom'da kullanımı için FDA onayı alması ile birlikte klinik kullanıma girmiş olup, kanser tedavisinde yeni damar oluşumunu engelleyerek gittikçe yaygınlaşan kullanımı olan efektif moleküllerdir. (3,4) VEGF inhibitörlerinin kullanımı ile birlikte görülen yan etkiler arasında hipertansiyon oldukça sık görülmektedir.(5) Bu oluşan hipertansiyon yan etkisinin tedavi başlangıcında ilk haftadan itibaren görüldüğü saptanmıştır. (6) VEGF inhibitörleri ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları araştırılmıştır. Köpekler üzerinde yapılan hem kateter ile intrakardiyak basınç ölçümlerinin alındığı, hem de eş zamanlı ekokardiyografik olarak ölçümlerin alındığı bir çalışmada sunitinib verilmesi sonrası sol ventrikül diyastolik dolum basınçlarının arttığı, ekokardiyografik incelemede ise E/e' değerinin artma eğiliminde olsa bile istatistiki olarak anlamlı değişmediği bulunmuştur. Bu bulgular bir VEGF inhibitörü olan sunitinib kullanımının diyastolik fonksiyonları etkileyebileceğini düşündürmüştür. (7) Yakın zamanda yapılan ve 24 hastanın VEGF inhibitör tedavisi almadan ve aldıktan sonra değerlendirildiği bir çalışmada özellikle korunmuş EF'li kalp yetmezliği için risk faktörlerine sahip olan hastalarda lateral e', septal e' ve E/A değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. (8)

Bu çalışmada VEGF inhibitör tedavisi ilk defa başlanacak hastalarda hastalara başlanacak kemoterapötik tedavinin belirlenmesi sonrasında tedavi öncesi ve sonrasında ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve ekokardiyografik değerlendirme yapılması planlandı. Hastaların diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi 2016 yılında yayınlanan ve diyastolik disfonksiyon son kılavuzuna uygun olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. (9)

II. GENEL BİLGİLER

1. HİPERTANSİYON

1.1. Hipertansiyon Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO: World Health Organisation) göre kan basıncı ve hipertansiyonun tanımı şu şekildedir; Kan basıncı, dolaşımdaki kanın vücudun major kan damarlarının damar duvarına karşı uyguladığı kuvvettir. Kan basıncının çok yüksek olduğu duruma hipertansiyon denir. Farklı 2 günde alınacak ölçümlerde her iki sistolik kan basıncı ölçümünün ≥ 140 mmHg ve/veya her iki diyastolik kan basıncı ölçümünün ≥ 90 mmHg olması ile hipertansiyon tanısı konur. (10)

2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzuna göre normal TA değeri Sistolik <120 mmHg ve Diyastolik <80mmHg olarak tanımlanırken, hipertansiyon tanısı ofis ölçümlerinde sistolik KB (SKB) değerinin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB (DKB) değerinin ≥ 90 mmHg olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Normal TA değeri Sistolik ve Diyastolik olarak sırası ile 120-129 mmHg ve/veya 80-84 mmHg olarak tanımlanmıştır. 130-139 mmHg ve/veya 85-90 mmHg aralığı Yüksek normal olarak tanımlanmış olup, bu durumda maskelenmiş hipertansiyon açısından yakın takip edilmeli ve ofis-dışı TA takip yöntemlerinin (EKBT veya AKBT) düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. (1) (Bakınız: Tablo 1 ve Şekil 2)

2017 ACC/AHA Yetişkinlerde Yüksek Tansiyonu Önleme, Tespit, Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzu'na göre de normal TA değer Sistolik <120 mmHg ve Diyastolik <80mmHg olarak tanımlanırken, hipertansiyon tanısı Sistolik > 130mmHg ve Diyastolik >80 mmHg olarak tanımlanmıştır. Sistolik ve Diyastolik olarak sırası ile 120-129mmHg ve <80mmHg Yükselmiş TA olarak

tanımlanırken, 130-139 mmHg veya 80-89 mmHg Stage 1 Hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. (2)

Her ne kadar AHA 2017 kılavuzundaki hipertansiyon sınırında farklılık gözükmüş olsa da, yine AHA bünyesinde yayınlanan ‘’2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzları’’ adlı kılavuzda normal KB değerleri SKB için <130 mmHg ve DKB için <85 mmHg olarak tanımlanmış olup hipertansiyon tanısı ofis ölçümünde en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB (DKB) değerinin ≥ 90 mmHg olması olarak güncellenmiştir. (11) (Bakınız: Tablo 2)

Tablo-1: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Hipertansiyon Tanımı ve Derecesi Tablosu (1)

Kategori	**Sistolik (mmHg)**		**Diyastolik (mmHg)**
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Grade 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Grade 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Grade 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	≤90

Tablo-2: AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzları, Erişkinlerde Kan Basıncı Kategorileri Tablosu (11)

Erişkinlerde KB kategorileri			
KB Kategorisi	**SKB**		**DKB**
Normal	<130 mmHg	ve	<85 mmHg
Yüksek-normal KB	130-139 mmHg	ve	85-89 mmHg
Hipertansiyon			
Stage 1	140-159 mmHg	veya	90-99 mmHg
Stage 2	≥ 160 mmHg	veya	≥ 100 mmHg

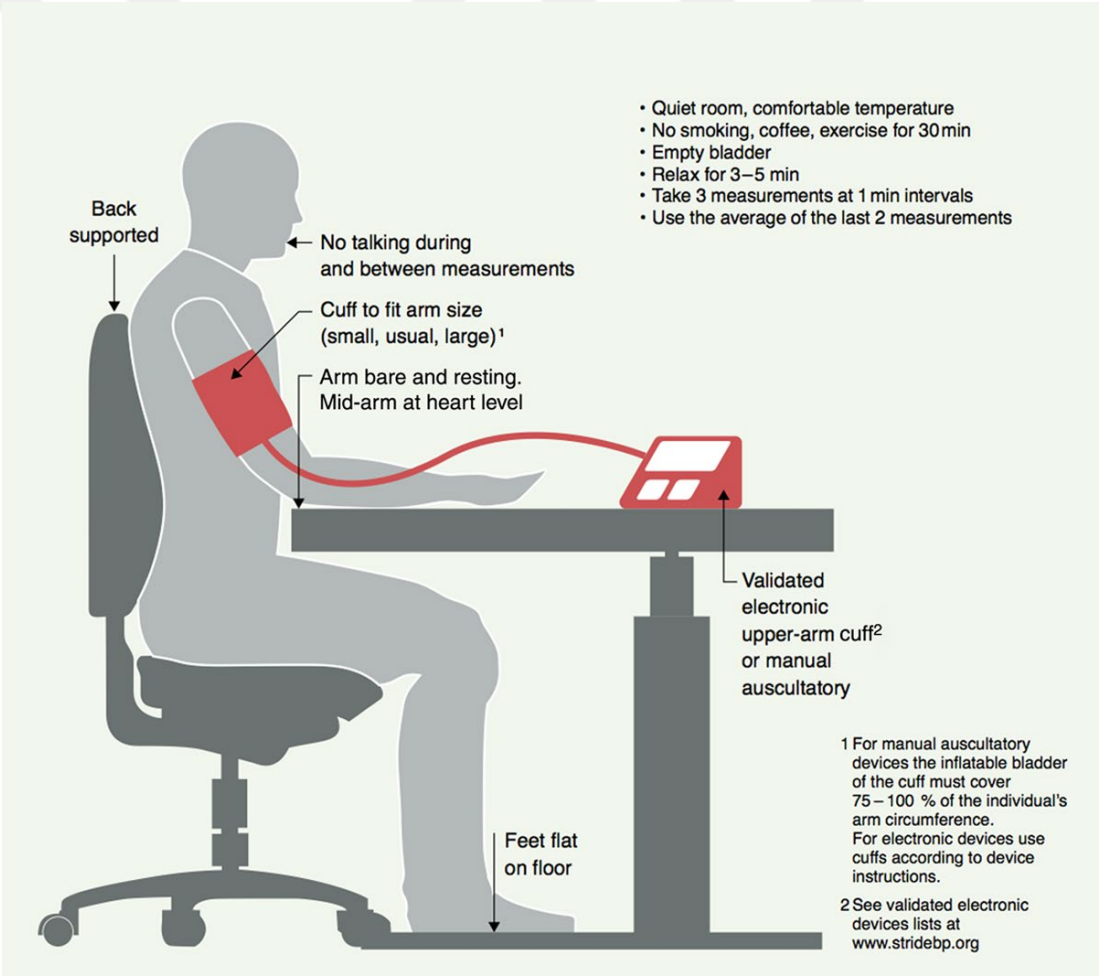
1.2. Beyaz-Önlük Hipertansiyonu ve Maskelenmiş Hipertansiyon Tanımı

Bu tanımlamalar kabaca ofis tansiyon ölçümleri sonucunda hastanın TA değerlerinin normal günlük seviyelerinden yanlış fazla veya düşük ölçülmesidir. Hastanın doğru ölçülen evde TA ölçüm sonuçları veya 24 saatlik tansiyon holter sonucu ile karşılaştırıldığında ofis ölçümlerinin yanlış yüksek çıkmasına ‘’Beyaz-önlük Hipertansiyonu’’ ve normal ölçümlerinde TA değerleri yüksek iken ofis ölçümlerinde yanlış düşük—normal ölçülmesi durumuna ise ‘’Maskelenmiş Hipertansiyon’’ denmektedir.

Ancak her iki durumda da hastaların klinik takipleri önemlidir. Gerçek normotansif hastalara göre bu hastaların takip edildiklerinde ileriki yıllarda kalıcı hipertansiyon gelişme risklerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. (12)

1.3. Kan Basıncı Ölçümü

Ofis kan basıncı ölçümü ideal olarak optimal sonuç için belli şartlar sağlandığı koşulda bakılmalıdır. Hasta arkası destekli şekilde dik oturmalı, sıcaklığı konforlu olunan bir derece olan sessiz bir odada olunmalıdır. 30 dk öncesinde sigara ve kahve içilmemiş, öncesinde 3-5dk sakince durulmuş olunmalı, kol alttan desteklenmiş ve rahat olmalı, hastanın ayakları yere basıyor olmalıdır. Her iki koldan da ölçüm alınmalı, 1 dk aralar ile en az 2 ölçüm alınmalı ve farklılık olması halinde 3. Bir ölçüm alınarak son 2 ölçümün ortalaması kullanılmalıdır. Kollar arasında farklılık olması halinde yüksek olan kabul edilmelidir. (Bakınız Şekil-1)



Şekil-1: 2020 AHA/ Uluslararası Hipertansiyon Derneği Global Hipertansiyon Pratikleri Klavuzu, Kan basıncı ölçüm şeması (11)

1.4. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT)

Evde kan basıncı takibi, hastanın kendisinin kullanabileceği otomatik bir KB monitörü veya yine ev şartlarında ölçüm yaptırabileceği manuel bir tansiyon aleti ile, genellikle 3-7 gün arası bir süre boyunca günde 2 veya 3 defa düzenli periyotlar halinde ölçüm alınması ile olmaktadır. Ölçümler yukarıda da belirtilen ofis ölçümüne benzer şekilde sessiz bir odada 5-10 dk dinlenim sonrası hasta arkasına yaslanarak oturmuş ve ölçüm yapılan kol desteklenerek hasta aktif başka bir iş ile ilgilenmeden yapılmalıdır. İki ardışık ölçüm 1-2 dk aralıklarla olacak şekilde ölçülmelidir.

Ofis KB ile karşılaştırıldığında, EKBT değerleri genellikle daha düşüktür ve hipertansiyon için tanısal eşik ≥ 135/85 mmHg'dir. (eşdeğer ofis KB ≥ 140/90 mmHg) (1)

1.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi (AKBT)

AKBT, genellikle 24 saat boyunca KB ölçümlerinin belli aralıklarla ölçülerek kayıt altına alınması ile oluşmaktadır. Cihaz tipik olarak kan basıncını 30 veya 60 dakikalık aralıklarla ölçecek şekilde ve gündüz, gece ve 24 saat ortalama kan basınçlarını hesaplayacak şekilde programlanmaktadır. Hastanın normal yaşantısına devam etmesi istenmek ile birlikte, özellikle gece ölçümlerinde uykuda olup olmadığı, veya ölçüm takiplerinde özellikle kan basıncını anlık yükseltebilecek bir aktivite yapıp yapmadığı sorgulanarak değerlendirilmelidir.

Minimum %70 kullanılabilir KB ölçümü geçerli bir AKBT ölçüm kaydı için gereklidir. AKBT değerleri ortalama olarak ofis KB değerlerinden daha düşüktür ve hipertansiyon için tanısal eşik 24 saatte ≥ 130/80 mmHg'dir, Gündüz ortalaması için ≥ 135/85 mmHg ve gece ortalaması için ≥ 120/70 mmHg'dir. (tümü ofis KB eşdeğeri ≥ 140/90 mmHg) (1)

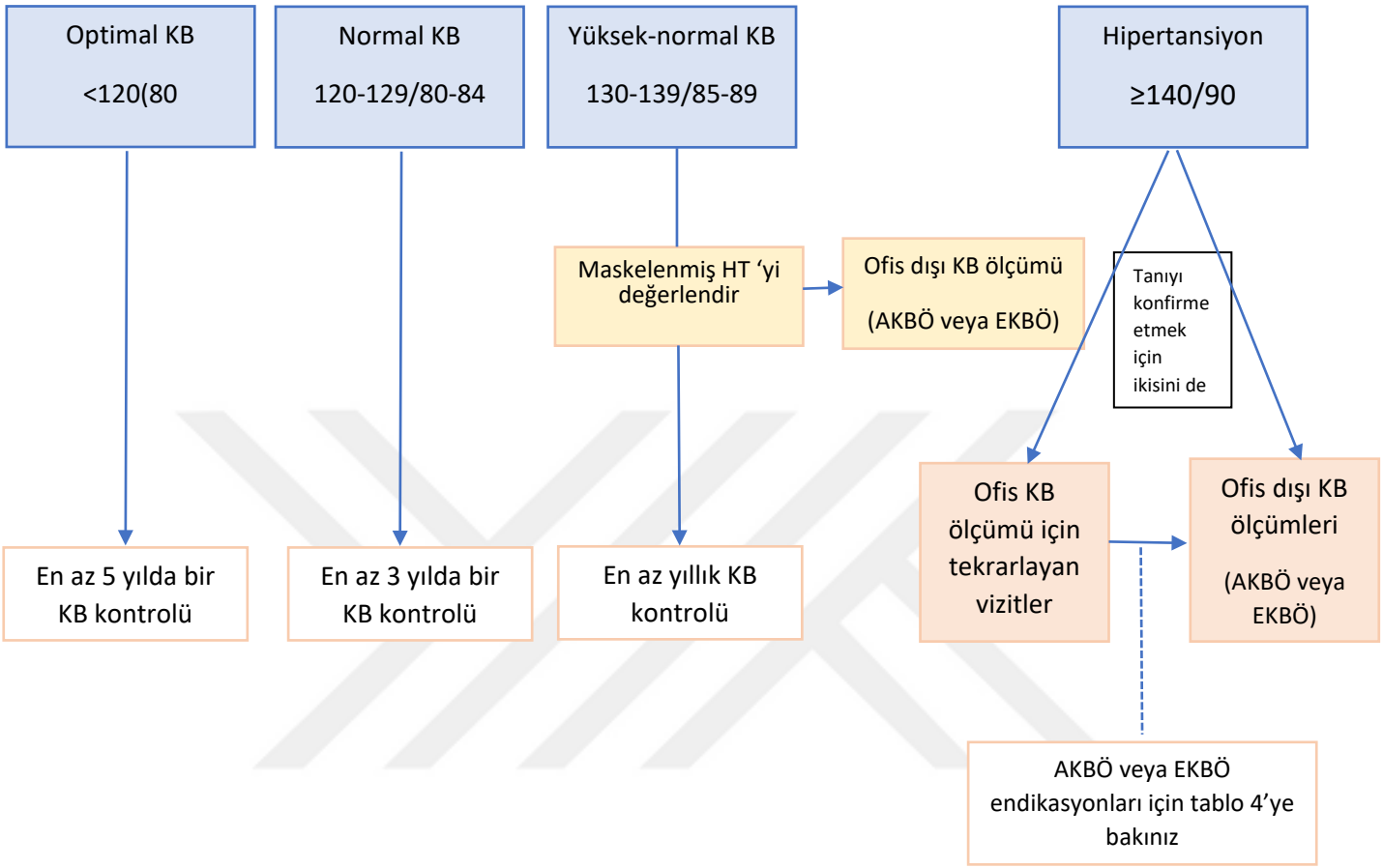
1.6. Ölçüm Yöntemlerine Göre Hipertansiyonun Tanımlanması

Hipertansiyon tanısını koymada seçilecek yönteme göre alınması gereken sistolik ve diyastolik sınırlar da değişiklik göstermektedir. Hem ESC hem de AHA kılavuzunda ofis ve ambulatuvar ölçümler için eşdeğer KB değerleri benzer olup aşağıda tanımlanmıştır. (Bakınız: Tablo 3)

Tablo-3: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu- Ofis, ambulatuvar, evde kan basıncı ölçüm yöntemlerine göre hipertansiyon tanımlaması tablosu (1)

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar KB			
Gündüz (veya uyanık) ortalama	≥135	ve/veya	≥85
Gece (veya uykuda) ortalama	≥120	ve/veya	≥70
24 saat ortalama	≥130	ve/veya	≥80
Ev ölçümü KB ortalaması	≥135	ve/veya	≥85

Ofis kan basıncı ölçümününde saptanan KB değerlerine göre ve ayrıca hastanın klinik durumu, semptomları ve risk faktörlerine göre hastanın ofis dışı ölçüm yöntemleri ile tekrar değerlendirilmesi veya önerilen KB takip sıklığı planlanmalıdır. (Bakınız Şekil-2 ve Tablo 4)



Şekil-2 : 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Hipertansiyon Tanımı ve İzlemi (1)

Tablo-4: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ) veya Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ) endikasyonları (1)

Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ) veya Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ) endikasyonları:

-Beyaz-önlük hipertansiyonunun daha yaygın görüldüğü durumlar:

- Ofis ölçümünde grade I hipertansiyon saptanması
- HİOH olmadan belirgin ofis KB yüksekliği

-Maskelenmiş hipertansiyonun daha yaygın görüldüğü durumlar:

- Yüksek-normal ofis KB
- HİOH yada yüksek total KV riski olan ancak normal ofis KB ölçümü olan kişiler

-Tedavi almamış veya almış hastalarda postural ve post-prandiyal hipotansiyon varlığı

-Dirençli hipertansiyon değerlendirilmesi

- Özellikle tedavi altındaki yüksek riskli hastalarda KB kontrolünün değerlendirilmesi
- Egzersize karşı aşırı (egzajere) KB cevabı

-Ofis KB ölçümlerinde belirgin farklılıklar olması

-EKBÖ yerine AKBÖ için spesifik endikasyonlar:

- Noktürnal KB ve dipping durumunun değerlendirmesinde (Noktürnal hipertansiyondan şüphelenildiğinde; örneğin uyku apne sendromu, KBY, diyabet, endokrin hipertansiyon yada otonomik disfonksiyon durumlarında)

1.7. Hipertansiyon Prevelansı

Dünya sağlık örgütü tarafından dünya çapında 30-79 yaş arası 1.28 milyar insanın hipertansiyon tanısı olduğu ve bunların 2/3'ünün az veya orta gelir grubundaki ülkelerde olduğu belirtilmektedir. (10)

Tüm erişkin yaş grubunun dahil edilmesiyle hipertansiyon prevelansı erkeklerde %24.1, kadınlarda %20.1 bulunmaktadır. Ancak bu cinsiyete göre oluşan farkın daha çok 50 yaş altındaki bireylerden kaynaklandığı, 50 yaş üzeri bireylerde benzer oranların görüldüğü belirtilmektedir. (13) Ayrıca ileriki yaşlarda hipertansiyon sıklığının belirgin arttığı bilinmektedir. 35-70 yaş aralığında hipertansiyon prevelansının %40.8, 60 yaş üzerinde ise %60'dan daha fazla olduğu saptanmıştır. (14)

1.8. Hipertansiyonun Klinik Önemi

Herhangi bir ölçüm yöntemiyle tanısı konulan TA yüksekliğinin bir çok kardiyovasküler olay [hemorajik inme, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı (PAH)] insidansı ile bağımsız ve sürekli bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. (15)

Yüksek arteriyal kan basıncının artan basınç yükü nedeniyle end-organ hasarı yaptığı bilinmekle birlikte, bunun yanında bir çok ek patofizyolojik mekanizma da tanımlanmaktadır. Özellikle grade 1 ve 2 hipertansiyon hastaları için daha önem arz eden bu durum, aslında TA ölçümleri çok yüksek olmasa da, hastaların TA ölçümlerinin normalize edilmesinin önemini vurgulamaktadır. (16)

Ayrıca SPRINT çalışması gösterdi ki diyabeti olmayan ve kardiyovasküler risk faktörü olan hipertansiyon hastalarında hedef kan basıncı değerinin 120 mm Hg olması halinde, 140mm Hg hedef değere göre, belirgin olarak daha az sayıda ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ve herhangi bir nedene bağlı ölüm gerçekleşmektedir. (17) Bu nedenle hipertansiyon tanısı ve kan basıncı kontrolünün önemi daha aşikar şekilde görülmektedir.

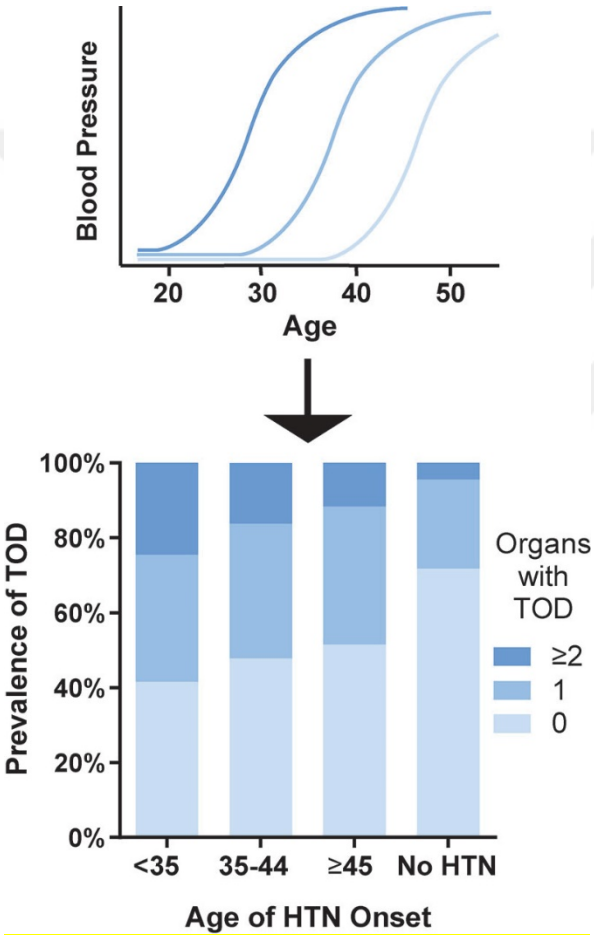
1.9. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarları

Hipertansif hedef organ hasarının klasik manifestasyonları vasküler ve hemorajik inme, retinopati gelişimi, aterosklerotik değişiklikler, koroner kalp hastalığı/miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği, proteinüri ve böbrek yetmezliği, vasküler yapılarda stenoz ve anevrizma gelişimidir. (13) (Bakınız: Tablo 5) Normotansif bireyler ile karşılaştırıldığında özellikle <35 yaşında başlayan hipertansiyonun, sol ventrikül hipertrofisi, koroner kalsifikasyon oluşumu, albuminüri ve diyastolik disfonksiyon gelişimiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. (12) (Bakınız: Şekil 3)

Beyin dokusundaki etkilenme, hipertansiyon kaynaklı mortalite ve morbidite nedenlerinin en önemli nedenlerin biridir. İnme için en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon ayrıca bilişsel gerileme ve demansın da önde gelen nedenlerindendir. Kan basıncı düzeyi ve inme mortalitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır. (18) Kardiyovasküler hastalık riski ve hipertansiyon ilişkisi de hiç kuşkusuz iyi bilinen bir durumdur. 61 adet kohort çalışmasının derlendiği ve toplam 12.7 milyon kişi-yıllık risk deneyimini sağlayan bir derlemede 115 ve 75 mmHg'lık olağan bir sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerindeki kan basınç değerleri arttıkça KVH riski artmaktaydı. Ve ayrıca her 20mmHg sistolik ve 10 mmHg diyastolik kan basıncındaki artış ile KVH riski 2 kat artmaktaydı. (14) Bu da hipertansiyonun KVH gelişiminde ne derece önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır. Komplike olmayan esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda ciddi böbrek hasarı gelişiminin rölatif riski, diğer kardiyovasküler komplikasyon oranlarıyla karşılaştırıldığında görece düşüktür. Ancak bununla birlikte, genel popülasyondaki yüksek hipertansiyon prevalansı göz önüne alınırsa, hala son dönem böbrek hastalığının ikinci en sık nedeni olmaya devam etmektedir. (19)

Sonuç olarak tanı anındaki yaşa ve duruma bakılmaksızın kontrolsüz hipertansiyonun kardiyak veya kardiyak dışı yan etkilerinin mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmelidir. Bu nedenle hipertansiyon tanısı konulduğu andan itibaren hastaları bu anlamda yakın gözlem altına almak, rutin poliklinik kontrollerini planlamak ve kontrollerinde tansiyon takibinin yanı

sıra oluşabilecek hedef organ hasarı gelişimi açısından da hastaları tetkik etmek ve yeterince bilgilendirmek kilit bir rol oynamaktadır. (Bakınız: Şekil-2. 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Hipertansiyon Tanı ve İzlem Tablosu)



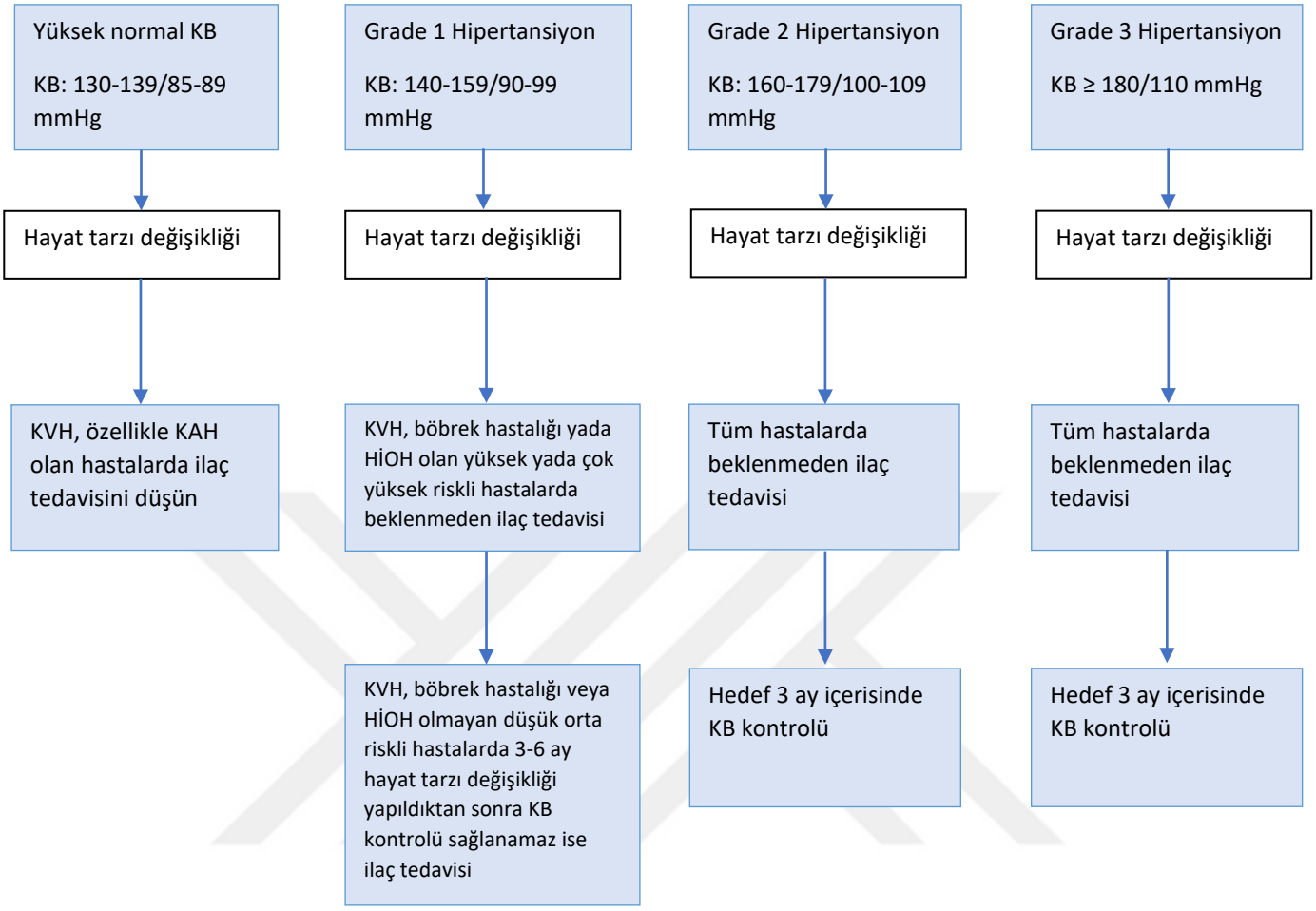
Şekil-3: Hipertansiyon başlangıç yaşı ve hedef organ gelişimi (Kaynak: Karri Suvila, Elizabeth L. McCabe et al.-Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife- Hypertension. 2019;74:305–312 (12))

Tablo-5: Hipertansif Hedef Organ Hasarları

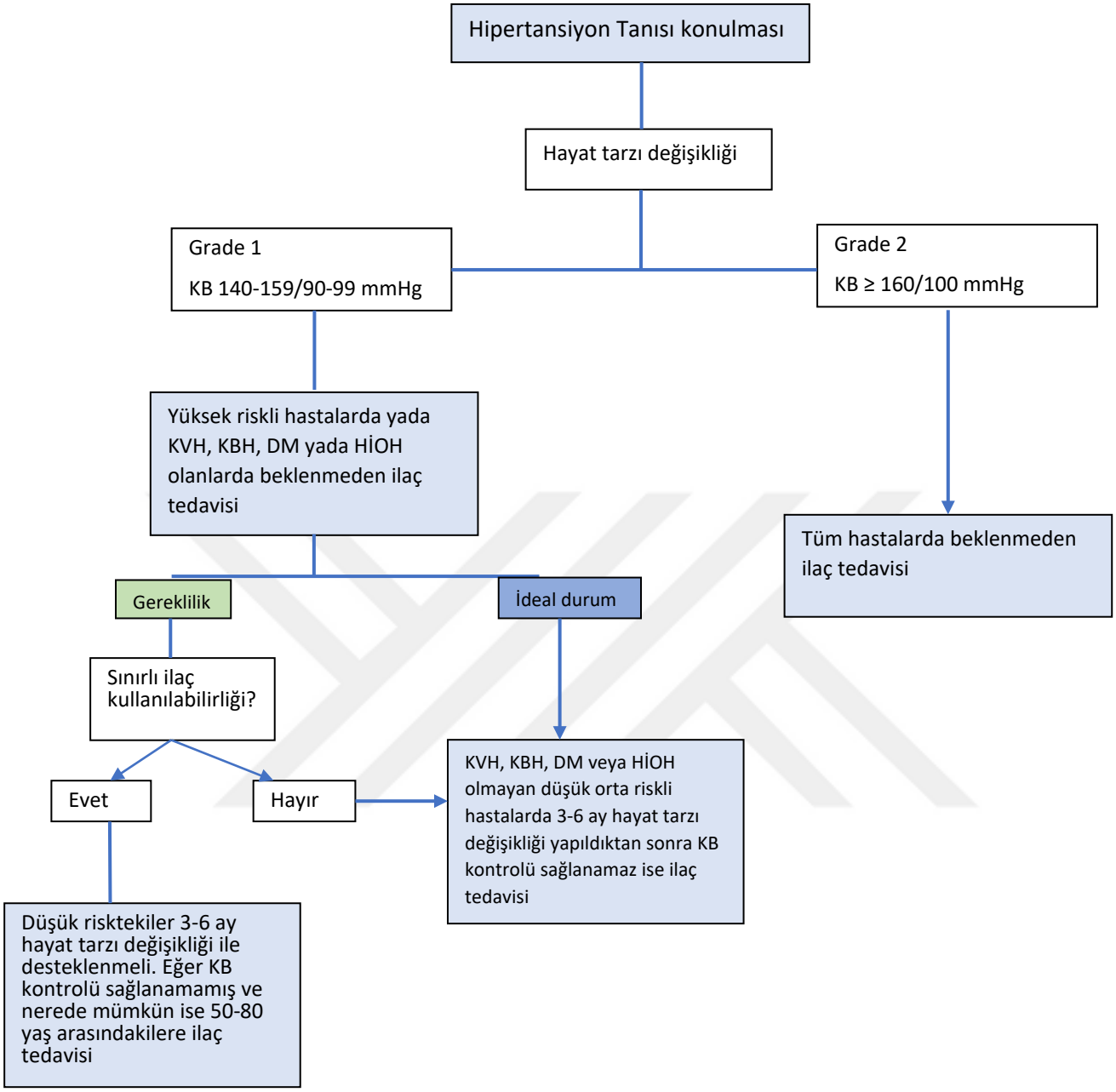
Arteryel Hipertansiyona Bağlı End Organ Hasarı	
Vaskülopati • Endotel disfonksiyonu • Remodeling • Jenerelize ateroskleroz • Arteriosklerotik stenoz • Aortik anevrizma	**Serebrovasküler Hasar** • Akut hipertansif ensefalopati • İnme • İntraserebral kanama • Laküner infarkt • Vasküler demans • Retinopati
Kalp Hastalığı • Sol ventriküler hipertrofi • Atrial fibrilasyon • Koroner mikroanjiyopati • KAH, myokardiyal infarktüs • Kalp yetmezliği	**Nefropati** • Albuminüri • Proteinüri • Kronik renal yetersizlik • Böbrek yetmezliği

1.10. Hipertansiyon Tedavisi

2018 ESC kılavuzunda tedavi önerileri kısmında ilk tedavi hedefinin KB'nı 140/90 mmHg'nın altına indirmek olduğu, çoğu hastada da 130/80 mmHg veya altının hedeflenmesi gerektiği belirtilmektedir. 65 yaş altındaki hastalarda sistolik kan basıncının 120-129 mmHg aralığına indirilmesi, daha yaşlı hastalarda (>65 yaş) sistolik kan basıncı hedefinin 130-139 mmHg olması gerektiği önerilmektedir. Tüm bu sayılan öneriler klas IA öneri olarak belirtilmektedir. Klas IIaB öneri ile diyastolik kan basıncı hedefinin risk ve komorbiditeden bağımsız olarak 80mmHg'nın altına düşürmek olduğu belirtilmektedir. Hipertansiyon tanısı konulan veya yüksek-normal düzeyde olan hastalarda tedavi yaklaşımı hastanın komorbidite varlığına göre değişebilmekle birlikte, yüksek-normal ve grade 1 olan ve risk faktörü olmayan hastalarda öncelikle hayat tarzı değişikliği ve sonrasında gereğinde medikal tedavi yaklaşımı düşünülürken, risk faktörü olan veya grade 2 veya 3 olan hastalarda hayat tarzı değişikliği ile birlikte direkt olarak medikal tedavinin başlanması önerilmektedir. (1) (Bakınız Şekil-4) Yine AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzunda da aynı öneriler önerilmiştir. (Bakınız Şekil-5)



Şekil-4: 2018 ESC/ESH Arteryal Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu Tedavi Yaklaşımı Şeması (1)



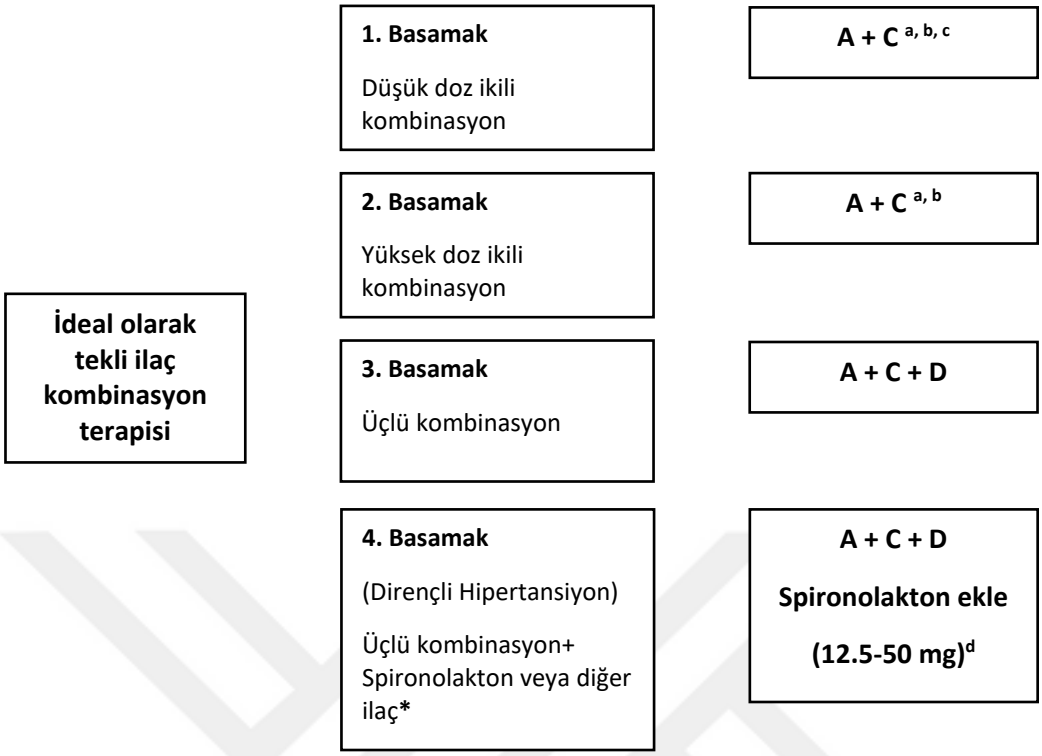
Şekil -5: AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzu Tedavi Yaklaşımı Şeması (11)

Hayat Tarzı Değişikliği

Günlük tuz alımının <5g/gün olarak düzenlenmesi, alkol alımının erkekde 14 üniteden, kadında 8 üniteden daha az alınması önerilmektedir. (Klas IA) Tek seferde yüksek miktarda alkol alımı önerilmemektedir. (Klas III) Sebze, taze meyve, balık, fındık ve unsature yağ asidi (zeytin yağı) tüketiminin arttırılması; kırmızı et tüketiminin azaltılması ve az yağlı süt ürünlerinin kullanıması önerilmektedir. Vücut kitle indeksinin kontrolü ve obeziteden kaçınılması, düzenli aerobik egzersiz yapılması (en az 30 dk orta derecede dinamik egzersiz, haftada 5-7 gün) ve ayrıca sigaranın bırakılması, bu konuda destek alınması, sigara bırakma programlarına yönlendirilmesi yine önerilmektedir. (Klas IA) (1)

Medikal Tedavi

Hipertansiyon tanısı konulması sonrası yukarıda kılavuzların önerileri doğrultusunda (Bakınız: Şekil 4 ve 5) ilaç tedavisi başlanması gerekli ise sonraki adım verilecek tedavinin ve sonrasındaki takipte izlenecek yolun belirlenmesidir. Hastaların rutin takibi, izlem sıklığı, olası hedef organ hasarı açısından tetkiki konularındaki öneriler yukarıda belirtilmiş olup sonrasında ilaç seçimi belirtilmelidir. Klavuzların önerileri doğrultusunda basamaklı bir tedavi prosedürü önerilmektedir. Bu noktada hem ESC hem de AHA kılavuzları benzer olup aşağıda özetlenmektedir. (Şekil- 6)



a- Çok yaşlı (≥ 80y) veya frajil hastalarda yada düşük riskli grade 1 hipertansiyonda monoterapiyi düşünülmeli.

b- İnme sonrası, çok yaşlı, yeni başlangıçlı KY veya KKB intoleransı durumlarında A + D'yi düşünülmeli.

c- Siyahi insanlarda A + C veya C + D'yi düşünülmeli.

d- GFR<45 ml/min/1.73cm^{2}veya K> 4.5 mmol/L olduğunda spironolakton veya diğer potasyum tutucu diüretikleri kullanırken dikkatli olunmalıdır.

A- ACE-inhibitörü yada ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri)

C- DHP-KKB (Dihidropiridin-Kalsiyum Kanal Blokeri)

D- Tiyazid-benzeri diüretik

***** Alternatif: Amilorid, doksazosin, eplerenon, klonidin ya da betabloker

- Herhangi bir tedavi basamağında beta bloker için spesifik endikasyon var ise (kalp yetmezliği, anjina, post-MI, atrial fibrilasyon, yada genç kadın veya gebelik düşüncesi) beta bloker düşünülmelidir.

Şekil -6 : AHA 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Klavuzu Medikal Tedavi Basamakları (11)

2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

2.1. Diyastolik Disfonksiyon ve Korunmuş EF'li Kalp Yetmezliği Tanımı

Diyastolik Disfonksiyon, sol ventrikülün diyastol sırasındaki relaksasyonunun optimal olarak yapılamaması ve buna bağlı olarak ventrikül dolum basınçlarının artması olarak tanımlanabilir. Bu durumda diyastol sırasında ventrikülde oluşturulacak görece düşük basınç yapılamamakta ve ventriküler dolum yeteri kadar sağlanamamaktadır.

Ekokardiyografik incelemede saptanacak diyastolik fonksiyonlarda bozulma ile birlikte hastanın fizik muayenesinde kalp yetmezliği bulgularının saptanması ve biyokimyasal belirteçlerinde de yükseklik saptanması ise Diyastolik Kalp Yetmezliği (Yeni isimlendirmesi ile Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği -KEFKY) denilmektedir. (20)

2.2. Korunmuş EF'li Kalp Yetmezliği Sıklığı

Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetmezliği Uzun Dönem Kayıt'larında (The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry) 9134 kalp yetmezliği hastasının dahil edildiği 1 yıllık izlem sonucunda tüm kalp yetmezlikli hastalar arasında Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan (KEFKY-HFpEF) hastaların oranı %16 bulunmuştur. (21)

2.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanısı

Diyastolik disfonksiyon tanısı için yayınlanmış olan son klavuz, 2016 yılında Avrupa Kardiyovaskuler Görüntüleme derneği ve Amerikan Ekokardiyografi derneğince yayınlanan '' Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi için Öneriler'' adlı uzlaşı raporudur. (20)

Temel olarak diyastolik disfonksiyon tanı ve derecelendirme algoritmasında kullanılan ekokardiyografik parametreler ve ölçüm yöntemleri:

- Pik E-dalga velositesi (cm/sn): Apikal dört boşluk görüntülemede PW doppler ile mitral kapak uçlarının orta kısmından ERKEN diyastolde alınan dalga akım kaydının pik uç velositesi.

- Pik A-dalga velositesi (cm/sn): Apikal dört boşluk görüntülemede PW doppler ile mitral kapak uçlarının orta kısmından GEÇ diyastolde alınan dalga akım kaydının pik uç velositesi.

- MV E/A oranı: Mitral kapak E dalga velositesinin, A dalga velositesine oranı

- Pulsed-Wave TDI e' velositesi (cm/sn): Apikal dört boşluk görüntülemede Tissue Doppler Imaging(TDI) kayıtları ile ve Pw doppler ile mitral kapak lateral ve septalden anuler velositelerin kayıtlarının ERKEN diyastolde alınan dalga akım kaydının pik uç velositesi

- Mitral E/e': Yukarıda bahsedilen mitral E ve e' velositelerinin oranı

- LA maximum volüm index (LAVI) (mL/BSA): Apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülemelerden alınan iki sol atrium alanı ve sol atrıum uzunluğu ile bu ölçümlerin vücut yüzey alanı ile korelasyonu sonucu oluşan ölçüm. LA alanı ölçülürken pulmoner venlerin ve LA apensiksin alınmamasına dikkat edilmelidir.

- TR sistolik jet velositesi (m/sn): Continuous doppler (CW) ile parasternal uzun aks veya apikal dört boşluk görüntülemeden alınan triküspit kapak regürjitasyon akım hızı.

Diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılan yukarıda belirtilen parametreler içinde temel olarak 4 parametre kullanılmaktadır:

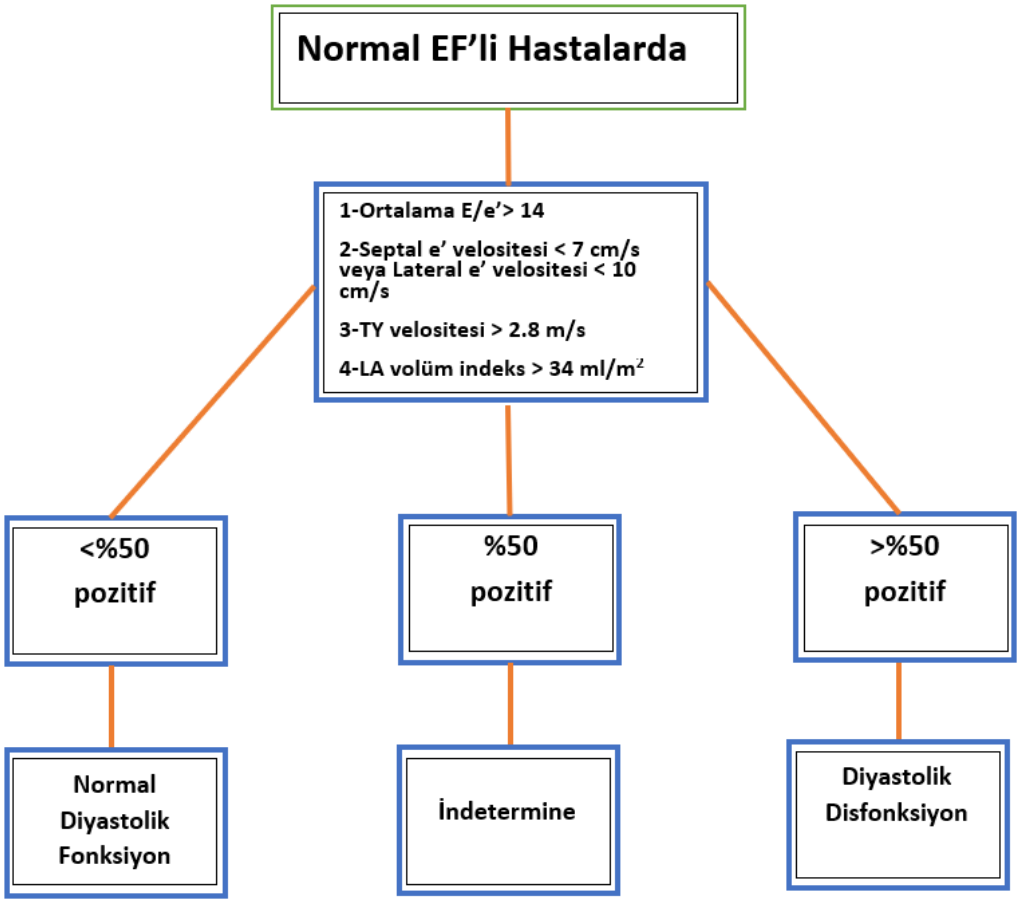
--Septal e'< 7 cm/sn yada lateral e'< 10 cm/sn

--Ortalama E/e' > 14

--LA volüm index >34mL/m2

--Pik TR velositesi>2.8 m /sn

Bu parametrelerden >2 tanesi sağlanır ise diyastolik disfonksiyon tanısı konulur. <2 ise tanı dışlanır. Eğer 2 tanesi pozitif saptanır ise bu durum indetermine olarak adlandırılır ve hastanın tanısı için ek ekokardiyografi bulguları değerlendirilmeli, diğer olası tanılar ve gereğinde ekokardiyografi tekrarı düşünülmelidir. (Bakınız: Şekil-7)



Şekil-7 : Diyastolik Disfonksiyon Tanı Algoritması- Avrupa Kardiyovaskuler Görüntüleme derneği ve Amerikan Ekokardiyografi derneği--Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi için Öneriler-2016

Ancak yukarıda belirtilen bu diastolik disfonksiyon parametreleri, myokardiyal fonksiyonunun bozulduğunu gösterebilecek diğer eko bulguları ile birlikte değerlendirmek gereklidir. Bunlara örnek olarak LA dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), anormal mitral annuler plan sistolik ekskürsiyonu (MAPSE) ve anormal global longitudinal strain (GLS) verilebilir.

2.4. Diyastolik Disfonksiyonun Derecelendirilmesi

Yukarıda belirtilen adımlar izlenerek yapılan ekokardiyografik ölçümler sonucunda 4 parametreden en az 3 ve fazlasının pozitif bulunması halinde diyastolik disfonksiyon tanısı konulmuştur. Bundan sonraki adım ise diyastolik disfonksiyon derecesinin belirlenmesidir.

---E/A oranı ≤ 0.8 ve E ≤ 50 cm/s ise: Grade-1 diyastolik disfonksiyon (Sol atrial basıncın normal olduğu kabul edilir.)

--- E/A ≥ 2 ise **:** Grade-3 diyastolik disfonksiyon

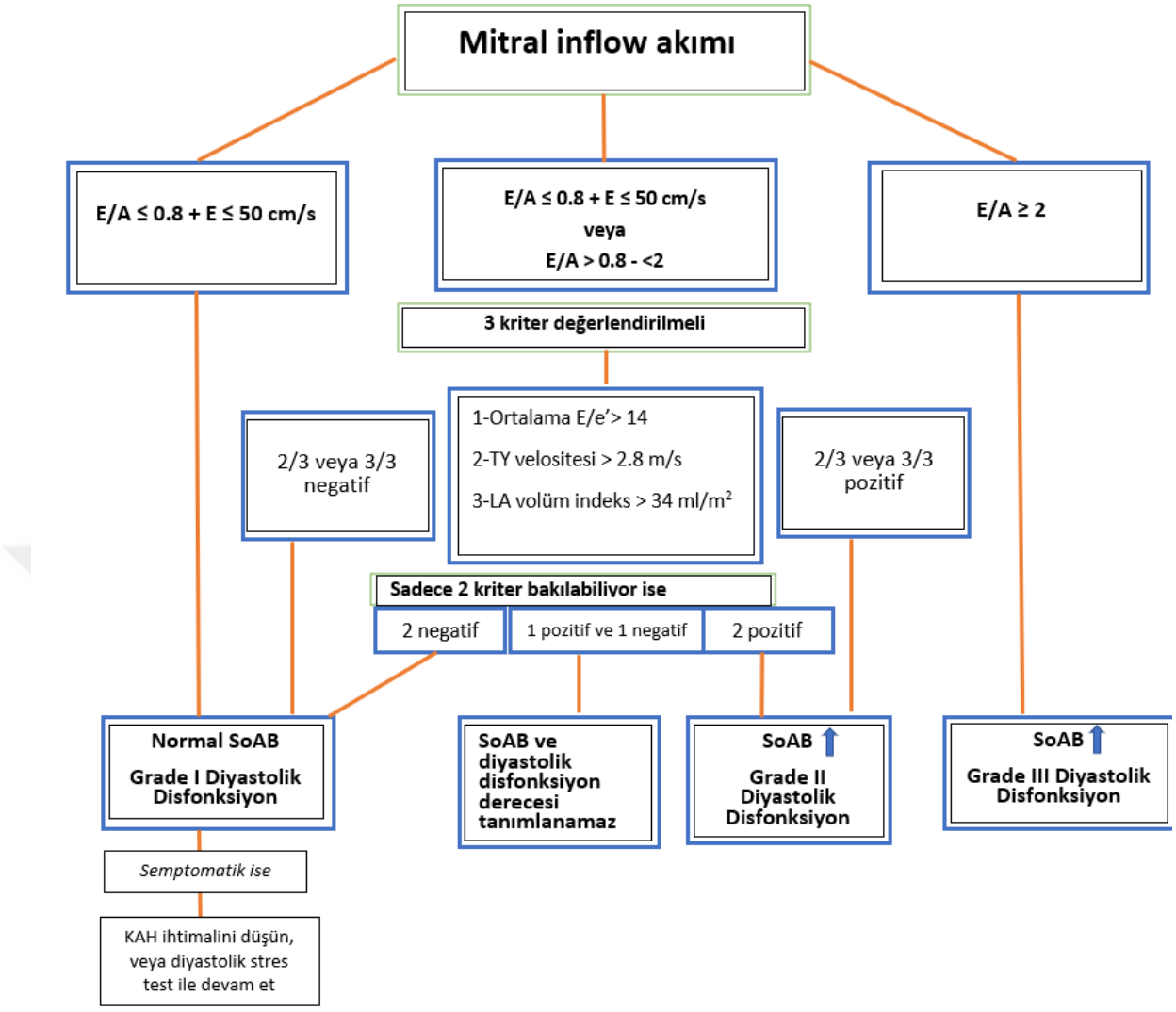
--- E/A ≤ 0.8 ve E > 50 cm/s *veya* E/A oranı 0.8 ve 2 aralığında ise bir daha eklenmeli ve şu 3 kriter tekrar incelenmelidir.

1-Ortalama E/e’ > 14

2-LA volüm index >34mL/m2

3-Pik TR velositesi>2.8 m /sn

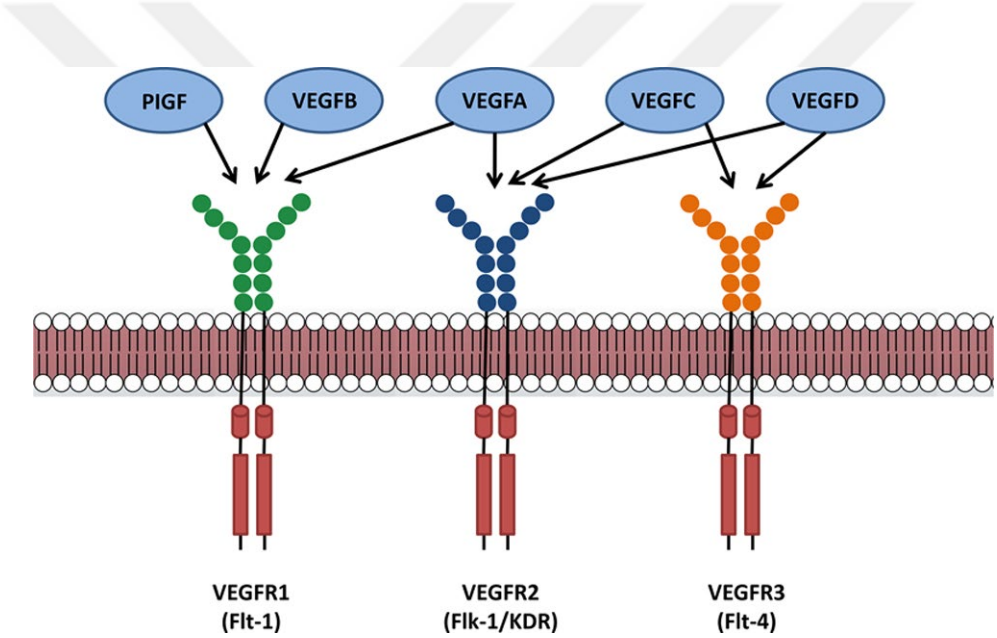
Bu kriterlerden 2 veya daha fazlası pozitif ise: Grade-2 diyastolik disfonksiyon tanısı konur. 2 veya daha fazlası negatif ise bu durumda hastada grade-1 diyastolik disfonksiyon olduğu düşünülür. (Bakınız: Şekil-8)



Şekil-8 : Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilmesi- Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme derneği ve Amerikan Ekokardiyografi derneği--Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonun Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi için Öneriler-2016

3. VEGF İNHİBİTÖRLERİ

Vaskülar Endotelial Growth Faktör (VEGF), anjiyogenezin birincil düzenleyicilerinden biridir. Aktivasyonunu takiben endotelyal hücre büyümesini tetikler ve destekler. Memelilerde VEGF inhibitörleri VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (PGF) genlerini içeren bir gen ailesi tarafından kodlanır. VEGF-A, VEGF-B ve PGF temel olarak kan damarı oluşumu için gerekli iken, VEGF-C ve VEGF-D lenfatik damarların oluşumu için gereklidir. (4)



Şekil 9: VEGF ligantları ve reseptörleri (Kaynak: Arvind K. Pandey, Eric K. Singhi, Juan Pablo Arroyo et al.- Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease- Hypertension. 2018 Feb; 71 (40)

Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanserin tedavisi için bevacizumab'ın onay alması ile birlikte klinik kullanıma girmiş olup, sonrasında diğer antianjiyogenik ajanlar da sırasıyla onaylanmıştır. (22) Bu ajanlar, tümör anjiyogenezini durdurmak ve tümör kan akışını bloke ederek mevcut tümör vaskülerizasyonunu kararsız hale getirmek için geliştirilmiştir. (23)

3.1. Bevacizumab

Monoklonal insanlaştırılmış (humanized) VEGF antikorudur. Kombinasyon tedavilerinde kolorektal kanser, Non-küçük hücreli akciğer kanseri, metastatik meme karsinomunda endikedir. (24) Ayrıca metastatik renal hücreli karsinomda ve (sadece FDA tarafından) rekürren glioblastoma multiformede endikedir. (25)

2004 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanserde 5-FU ile kombinasyonu ile ilk onay alan VEGF inhibitörüdür. (4)

1, 2 veya 3 haftada bir kullanılan 1-20mg/kg bevacizumab tedavisi ile, ortalama yarı ömrü 19.9 (11-50 gün aralığında) olup kararlı doz durumuna (steady-state) yaklaşık 100 günde ulaşır. (26)

En sık görülen yan etkileri: Hipertansiyon, asemptomatik proteinüri, tromboembolik olay, gastrointerstinal perforasyon ve yara iyileşmesi ile ilgili komplikasyonlardır. (27)

3.2. Sunitinib

Oral multikinaz inhibitörü olan sunitinib, FDA (the U.S. Food and Drug Administration) tarafından ocak 2006 yılında ileri evre renal hücreli karsinom (RCC) tedavisinde onaylanmıştır. Bu tarihten sonra imatinib-rezistan yada intolerant gastrointertinal stromal tümör ve ileri evre pankreatik nöroendokrin tümörlerde kullanımı onaylanmıştır. (28)

Oral alımının ardından sunitinib gastrointerstinal yoldan absorbe olarak pik plasma konsantrasyonuna 6-12 saatte ulaşır. Karaciğerde büyük oranda CYP3A4 enzimi ile metabolize olarak primer aktif metaboliti olan SU12662'ye dönüşür.Hem sunitinib hem de aktif metaboliti karaciğerdeki efflux transporterleri ile dışkıdaki safra yoluyla vücuttan atılır. (29)

Sunitinib kullanımına bağlı en sık görülen 5 yan etki halsizlik (%65), hipertansiyon (%54), trombositopeni (%50), el-ayak sendromu (%50) ve hipotiroidizmdir (%35). (30)

3.3. Sorafenib

Sorafenib bir multikinaz inhibitörüdür. Raf/ MAPK (mitogenactivated protein kinase), ERK kinaz (extracellular signal-related kinase) / ERK sinyal yolağı gibi hedeflerin inhibisyonu yanında, VEGF-R (vascular endothelial growth factor receptor) ve PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) inhibisyonu da yapmaktadır. (31)

Sorafenib günde iki defa 400mg şeklinde kullanılır ve ortalama biyoyararlanımı %38-49'dur. Primer olarak karaciğerde metobolize olur ve bunu sitokrom p450 (CYP3A4) ve glukoürinidasyon ilişkili (UGT1A9) yolakları ile yapar. Ortalama yarı ömrü 25-48 saat olup, Kararlı durum (steady-state) plasma düzeyine 7 günde ulaşır. (32)

En sık görülen yan etkiler el-ayak sendromu (HFS: hand-foot syndrome), diyare, halsizlik ve hipertansiyondur. (31)

3.4. Nilotinib

Nilotinib, ikinci jenerasyon bir TKI (tirozin kinaz inhibitörü).'dır. Başlangıçta İmatinib rezistan veya intolerasyonu olan KML (Kronik myeloid lösemi) tanılı hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. (32)

Nilotinib Amerika Birleşik Devletlerinde Philadelphia Kromozom pozitif-KML'de günde 2 doz 300mg PO kullanımı için onay almıştır. (33)

Nilotinib kullanımı ile ilişkili non-hematolojikal en sık raporlanan yan etkiler, ciddiyetine bakılmaksızın, döküntü (28% KF, 19% AF), bulantı (15% KF, 10% AF), kaşıntı (15% KF, 10% AF), baş ağrısı (13% KF, 5% AF), halsizlikdir (10% KF, 10% AF). (34)

3.5. Pazopanib

Pazopanib VEGF reseptörü (VEGFR), Platelet-kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) ve c-kit protein'i hedefleyen bir multikinaz inhibitörüdür. Yetişkin RCC tanılı hastalarda endikedir. (35)

200-800 mg PO günde bir tablet olarak kullanılır.

Pazopanib kullanımı ile diyare, hipertansiyon, anoreksi, bulantı ve kusma sık görülse de, grade 3 ve 4 yan etki oranına bakıldığında plaseboda %7 iken pazopanib ile bu oran %33 olup, en sık görülen arteryel hipertansiyon ve diyaredir. (36)

3.6. Dasatinib

Dasatinib oldukça etkili bir ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib-dirençli veya intolerant kronik miyeloid lösemi ve Philadelphia-pozitif akut lenfoblastik lösemi tedavisi için onaylanmıştır. (37)

Standart tedavide 100-180 mg P.O. günde bir tablet olacak şekilde kullanılmaktadır. Oral alımının sonrasında hızlıca emilerek pik plazma konsantrasyonuna 0.5-3 saat içinde ulaşabilmektedir. Ayrıca çözünebilirliği pH seviyesi ile ilişkilidir. Büyük bölümü sitokrom p450 (CYP3A4) aracılığıyla olmak üzere çoğunlukla karaciğerden metabolize olur. (38)

Table 1

Current VEGF kinase inhibitors in use in the United States [10–15].

Name (proprietary name)	Bevacizumab (Avastin)	Sorafenib (Nexavar)	Sunitinib (Sutent)	Nilotinib (Tasigna)	Pazopanib (Votrient)	Dasatinib (Sprycel)
Mechanism of action	Anti-VEGF monoclonal antibody	Tyrosine kinase inhibitor; VEGF inhibitor	Tyrosine kinase inhibitor; VEGF inhibitor	Tyrosine kinase inhibitor	Tyrosine kinase inhibitor; VEGF inhibitor	Tyrosine kinase inhibitor
Hypertension (%)any grade	23–67	9–17	15–30	1–10	40	1–10
Hypertension (%) grade 3 or more	5–18	Grade 3: 3–4 grade 4: <1	4–10	Not reported	Grade 3: 4	Not reported
FDA-labeled indication	GBM Metastatic breast cancer Metastatic colorectal cancer Non-small cell lung cancer	Liver carcinoma Renal cell carcinoma	GI stromal tumor Renal cell carcinoma	CML	Advanced renal cell carcinoma	CML

Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; FDA, Food and Drug Administration; GBM, glioblastoma multiforme; CML, chronic myelogenous leukemia; GI, gastrointestinal.

Şekil-10: VEGF inhibitörleri FDA onaylı endikasyonları ve hipertansiyon görülme oranları (Kaynak: Carmen P. Escalante and Ali Zalpour, Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Hypertension: Basics for Primary Care Providers- Cardiol Res Pract. 2011; 2011: 816897 (22))

3.7. VEGF İnhibitörleri Yan Etkileri

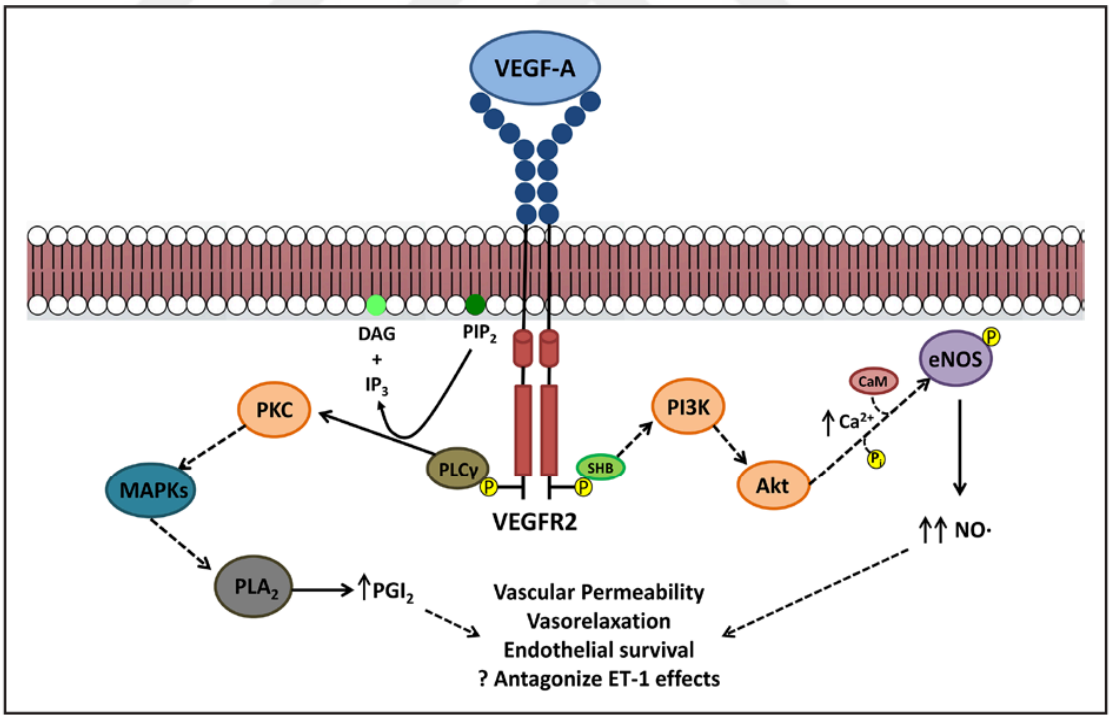
Anti-VEGF-VEGFR tedavisi ile halsizlik, diyare, döküntü, hipertansiyon, proteinüri, hipotiroidizm, trombositopeni, el-ayak sendromu, bulantı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Böbrek dokusundaki VEGF-A düzeyindeki azalma

glomerül vasküler endoteliyal hücrelerinde harabiyete sebebiyet verir ve bu glomerüldeki mikrovasküler disfonksiyon proteinüriye sebebiyet verebilir. (39)

Beklenildiği üzere söz konusu yan etkilerin görülme sıklıkları kullanılan ilaç seçimi veya doz şeması ile farklılıklar gösterebilmektedir. Kullanılan VEGF inhibitörüne özgü yan etki ve sıklık bilgileri, ilaç bilgilerinde ayrıca verilmiştir. (Bknz: VEGF inhibitörleri)

3.8. VEGF İnhibitörleri ve Hipertansiyon

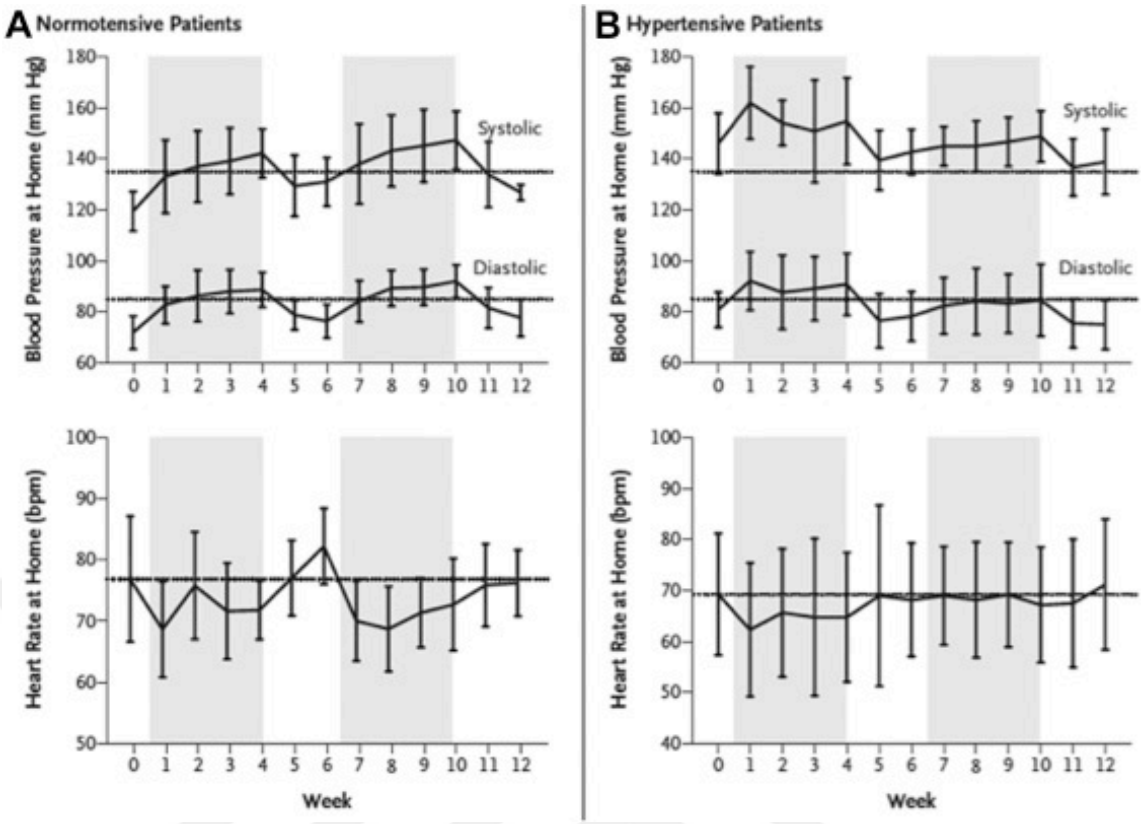
VEGF, VEGFR-2'nin aktivasyonu yolu ile, endotelyal NO sentazı (eNOS) uyararak artmış NO üretimine ve vasodilatasyona neden olur. Bu nedenle VEGF yolağının inhibisyonu ile NO biyoyararlanımının azalmasının, vasokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. (Bakınız: Şekil-11) (40,41)



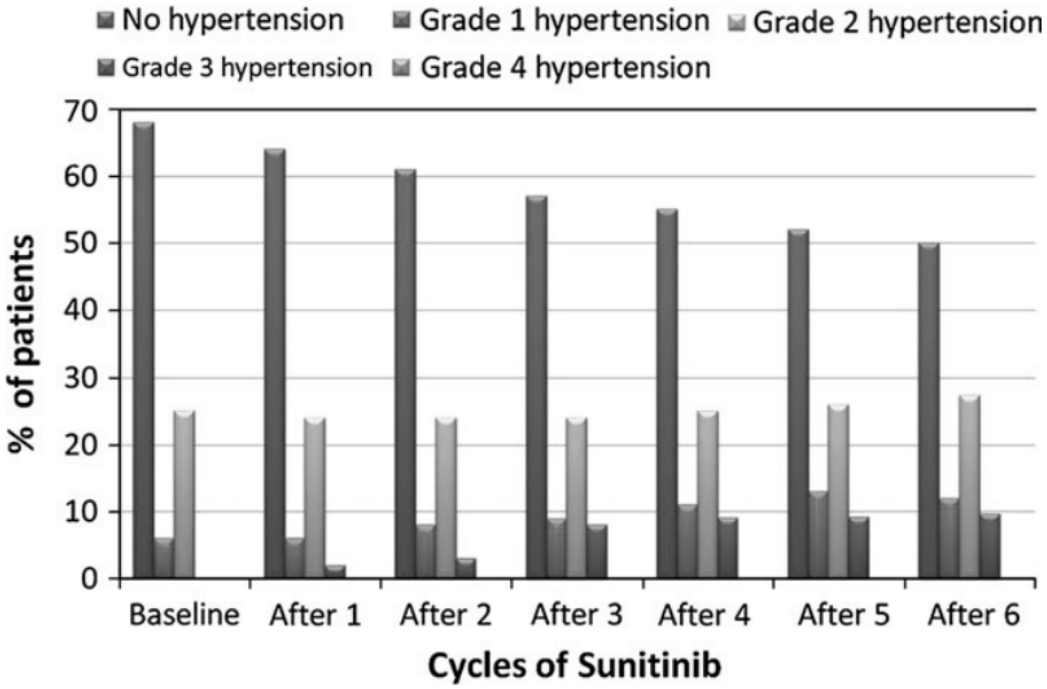
Şekil 11: VEGF-R uyarımı ile oluşan vasküler etkiler (Kaynak: Arvind K. Pandey, Eric K. Singhi, Juan Pablo Arroyo et al.- Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease- Hypertension. 2018 Feb; 71 (40)

Bevacizumab tedavisi eklenen hastalarda (313 hasta ile yapılan IFL (İrinotekan, fluorouracil, lökoverin) tedavisi veya IFL+ Bevacizumab tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada) hipertansiyon yan etkisinin yaklaşık 2,75 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. (8,3 vs 22,4) (42) Sorafenib tedavisinin verildiği HCC tanılı 40 hasta ile yapılan bir çalışmada, hipertansiyon oranı %10 saptanmıştır. (31) Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile yapılan bir çalışmada ise, tedavi sonrası 6-10 gün içinde hipertansiyon saptanan hastalar tekrar incelendiğinde, bu etkinin tedavinin ilk 24 saatinde başladığı tespit edilmiştir. (43) Yapılan bir hayvan çalışmasında sunitinib (50 mg oral günde bir defa) tedavisi başlandıktan 1 hafta sonra ortalama arteryel kan basıncının (OAKB) arttığı gözlenmiştir. (41) Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile yapılan bir sunitinib çalışmasında yine benzer şekilde ilk haftadan itibaren hipertansiyon yan etkisinin görüldüğü gözlenmiş olup, hem hipertansiyon öyküsü olan hem de olmayan hastalarda yine bu artış etkisi gözlenmiştir. (Bakınız: Şekil-12) (6) Sunitinib alan hastalarla yapılan ve 175 hastanın alındığı bir çalışmada, 66 hastada (%37.7) grade 1-2 hipertansiyon görülmüştür. Grade 3 hipertansiyon ise 17 hastada (%9.7) görülmüştür. Bu hipertansif değişikliğin ilk tedavi siklusundan itibaren görülmeye başlandığı ve tekrarlayan sikluslarda bu oranın arttığı gözlenmiştir. (Bakınız: Şekil-13) (44)

Spesifik olarak bir moleküle bağlı olmaksızın, hastaların çoğunluğunda tedavi başlangıcından bir hafta içinde belirgin kan basıncı yüksekliği görülse de bunun geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. (40)



Şekil 12: Sunitinib kullanımı ile haftalara göre TA ve KH değişim grafiği (Kaynak: Rhian M.TouyzMBBCh, PhD[a]Sandra, M.S.HerrmannMD[b] et al. - Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies–focus on hypertension and arterial thrombotic events- Journal of the American Society of Hypertension- Volume 12, Issue 6, June 2018 (6))



Şekil 13: Tedavi siklusları sonrası hipertansiyonu olan hastaların kümülatif toplamları (Kaynak: G Di Lorenzo , R Autorino , G Bruni et al.- Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis- a multicenter analysis- Ann Oncol. 2009 Sep;20 (44))

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu; Celal Bayar Üniversitesi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve klinik endikasyonu sonucunda VEGF inhibitörü tedavisi başlanma kararı alınmış olan ve rutin tedavi öncesi kardiyak değerlendirmesi amacıyla Eylül 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Hastalara tedavi öncesi ekokardiyografik görüntüleme ve 24 saatlik tansiyon holter tetkiki yapılmış olup sonuçları değerlendirilmiştir. Bu hastalardan tedavi öncesi tetkiki sonucunda hali hazırda hipertansif olanlar (gerekli antihipertansif tedavileri başlanarak) ve sistolik veya diastolik kalp yetmezliği tanısı olanlar dışlanmıştır. Hastaların rutin kan tetkikleri (hemogram ve biyokimya) rutin poliklinik tetkiklerinde istenmiştir. Hastaların yaklaşık 30-45 günlük tedavileri sonrasında (Oral medikasyonlar için 30 gün, bevacizumab tedavisi için 3. Kür sonrası) kontrol ekokardiyografik bakıları ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı tetkikleri tekrarlanmış olup tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır.

Transekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri aynı hekim tarafından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup, sol lateral dekübit pozisyonda ve standart literatüre uygun olarak tüm pencerelerden değerlendirilmiş olup ölçümler yine standartlara uygun olarak elde edilmiştir. Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Philips Affiniti 50G marka ekokardiyografi cihazı ile elde edilmiştir. (Bakınız: Resim-1)

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ)

Tüm hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümü aynı AKBÖ cihazı kullanılarak yapılmıştır. Cihaz tüm gün ortalama, gündüz ve gece ölçümlerinin ayrı olarak saatlik ölçümlerini ve ortalamalarını göstermektedir. Risingmed RM-ABPM1 ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı kullanılmıştır. (Bakınız: Resim-2)



Resim-1: Philips Affinity 50G ekokardiyografi cihazı



Resim-2: Risingmed RM-ABPM1 Ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı

IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler frekanslar ve oranlar kullanılarak özetlendi ve uygulanabilirlik koşullarının sağlanmadığı durumlarda Pearson's chi-square test veya Fisher's exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma (SD) olarak özetlendi ve değişkenlerin normal dağılımı gösterilemiyorsa, eşleştirilmiş veya eşleştirilmemiş Student's t-tests veya Wilcoxon rank-sum tests kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı.

V. BULGULAR

Çalışmamıza Eylül 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında onkoloji polikliniği tarafından VEGF inhibitör tedavisi yeni başlanacak olan toplam 57 hastanın alınması planlanmış ve ilk kontrolleri yapılmıştır. Ancak takipleri tamamlanamayan veya ilk tetkiklerinde hipertansif durumda olmaları nedeniyle antihipertansif başlanarak takipten çıkarılan hastalar ile birlikte toplam 24 hasta takipten çıkarılmıştır. Mevcut durumda çalışmamıza 33 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bazal karakteristik ve demografik özellikleri Tablo-6, Tablo-7 ve Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-6: Hastaların Bazal Verileri

	Ortalama Değer	**SD**
Yaş	58.3	±10.6
Boy	162.8	±8.3
Kilo	73.1	±10.7

Tablo-7: Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet Dağılımı	**Sayı**	**Yüzde (%)**
Erkek	13	39.3
Kadın	20	60.6

Tablo-8: Hastaların Risk Faktörlerine Göre Dağılımları

Risk Faktörleri	Sayı	Yüzde (%)
Hipertansiyon	13	39.3
Koroner Arter Hastalığı	5	15.15
Kronik Böbrek Yetmezliği	1	3.0
Sigara Kullanımı	3	9.0
Diyabetes Mellitus	10	30.3

Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Hastaların ekokardiyografik incelemelerinde tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmış olup interventriküler septum (IVS), Asendan aorta ve Mitral annular plan sistolik ekskürsiyon (MAPSE) ölçümlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. (IVS: 9.6±2.2--10.37±1.34 (p: 0.021), Asendan aorta: 35.04±3.16--35.73±2.93 (p: 0.048), MAPSE: 13.87±2.42--14.66±2.64 (p: 0.020)) Diğer ekokardiyografi ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. (Tablo-9)

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan sonuçlarının karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bazal kan değerleri incelenmiştir. Hemoglobin değerleri tedavi öncesi ortalama 12.53±1.65 iken tedavi sonrasında 12.73±1.53 olarak saptanmıştır. (p: 0.132). Böbrek fonksiyonları incelendiğinde kreatinin değerleri tedavi öncesi ortalama 0.72±0.24 iken tedavi sonrasında 0.71±0.21 saptanmıştır. (p: 0.718) Hastaların benzer şekilde glukoz ve diğer elektrolitleri ve ayrıca diğer hemogram parametreleri de incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistik olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. (Tablo-10)

Tablo-9: Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Ekokardiyografi	Bazal EKO	Tedavi Sonrası EKO	p Değeri
LVEF	62.39±4.44	62.3±4.54	0.970
LVEDÇ	45.93±5.76	45.53±4.69	0.504
LVESÇ	29.16±4.64	27.46±4.02	0.134
IVS	9.6±2.2	10.37±1.34	0.021
PW	8.2±1.43	8.63±1.18	0.110
Sol Atrium	34.65±4.53	34.84±4.76	0.664
Aort Kökü	33.06±3.37	31.51±6.64	0.806
Asendan Aorta	35.04±3.16	35.73±2.93	0.048
RV	25.5±3.04	26.07±3.48	0.063
PA	24.66±3.05	23.0±1.41	-
AVmax	1.31±0.26	1.32±0.30	0.724
PABS	23.33±5.75	21.72±6.0	0.699
TAPSE	20.53±4.63	20.28±4.26	0.685
MAPSE	13.87±2.42	14.66±2.64	0.020
MITRAL E	67.66±15.81	65.93±17.08	0.071
MITRAL A	84.75±14.43	81.34±17.69	0.590
LATERAL e’	11.50±2.85	11.69±2.49	0.870
SEPTAL e’	9.32±2.55	9.62±2.55	0.980
LAT. E/e’	6.07±1.62	6.0±1.54	0.227
SEPTAL E/e’	7.51±2.13	7.85±2.67	0.652
ORT. E/e’	6.73±1.8	8.0±2.55	0.459
LA A4BG ALAN	16.39±4.55	15.0±1.0	0.090
LA A4BG UZ.	50.6±8.16	53.07±6.0	0.061
LA AİBG ALAN	14.68±3.72	13.67±2.96	0.626
LA AİBG UZ.	49.05±7.37	50.58±4.99	0.985
LA VOLUM	41.27±16.61	35.86±12.72	0.442
LA VOLUM İNDEX	22.39±8.28	19.75±6.96	0.247
DİYASTOLİK DİSF. PUANI	0.42±0.70	0.31±0.54	0.769

Tablo-10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan sonuçlarının karşılaştırılması

Kan Değerleri	Bazal Kan Değerleri	Tedavi Sonrası	p Değeri
HBG	12.53±1.65	12.73±1.53	0.132
HCT	38.47±5.03	38.81±4.16	0.471
PLT	260.242±94.0	249.545±92.42	0.344
ÜRE	35.03±17.89	34.15±12.85	0.660
KREATİNİN	0.72±0.24	0.71±0.21	0.718
Na	137.73±2.37	139.04±2.49	0.103
K	4.13±0.37	4.24±0.42	0.084
Mg	1.93±0.23	1.94±0.23	0.734
AST	24.87±14.14	24.60±10.58	0.875
ALT	24.66±20.13	23.93±17.96	0.868
CRP	2.0±4.59	1.16±0.63	0.903
GLUKOZ	116.18±33.59	116.18±33.59	0.922

Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hastaların Diyastolik Parametrelerinin değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diyastolik parametreleri son yayınlanan diyastolik disfonksiyon klavuzuna uygun olarak değerlendirilmiş olup diyastolik disfonksiyon puanlamaları yapılmıştır. (Yukarıda diyastolik disfonksiyon puanlaması anlatılmış olup detaylı bilgi için bakınız: Şekil-7) Toplam 3 hastada diyastolik disfonksiyon puanı azalmış, 3 hastada artmış, diğer hastalarda

değişmemiştir. Hastaların sistolik veya diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo-9)

VEGF İnhibitör Tedavisi ve Tansiyon Değerlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalar bevacizumab, sunitinib ve sorafenib tedavisi almaktaydı. (Tablo-11)

Tablo-11: VEGF tedavisinde kullanılan KT ajanları

ALINAN KEMOTERAPÖTİK	**SAYISAL**	**YÜZDE (%)**
BEVACİZUMAB	28	84.84
SORAFENİB	1	3.0
SUNİTİNİB	4	12.12

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ambulatuvar kan basıncı ölçümleri değerlendirildiğinde, tedavi sonrasında toplam 10 hastanın ambulatuvar kan basıncı ölçümündeki hipertansiyon sınır değerlerinin üzerinde kan basıncına sahip olduğu görüldü. Hastalardan 4 tanesinin daha önce hipertansiyon öyküsü mevcutken, 6 hastada hipertansiyon öyküsü yoktu. Bunlardan 8 tanesi bevacizumab, 2 tanesi sunitinib tedavisi almaktaydı. Ancak çalışmamızda hastaların yalnızca hipertansiyon sınırının geçilip geçilmediği değil hastaların tedavi öncesindeki ortalama kan basınçları ile tedavi sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması ve hipertansiyon sınırından bağımsız olarak tedavi ile tansiyon arteryel değişimlerinin incelenmesi planlanmıştır. Hastaların tüm gün, gündüz ve gece ortalama ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde tüm gün ortalama, gündüz ve gece ölçümlerinde sistolik ve diyastolik ölçümlerinin tümünde artış saptanmış

olup; ortalama sistolik, ortalama diyastolik, gündüz sistolik ve gündüz diyastolik ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma görülmüştür. (Ortalama sistolik: 118.33±10.92--123.81±14.54 p(0.017), Ortalama diyastolik: 69.85±8.26--73.43±10.0 p(0.018), Gündüz sistolik: 120.52±10.96--126.36±14.17 p(0.011), Gündüz diyastolik: 72.17±8.19--75.87±10.11 p(0.023). (Tablo-12)

Tablo-12: VEGF İnhibitörleri Tedavisi Öncesi-Sonrası Tansiyon Arteryel Değerleri

Tansiyon Arteryel Ölçümler	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi sonrası**	**p Değeri**
Ortalama Sistolik	118.33±10.92	123.81±14.54	0.017
Ortalama Diyastolik	69.85±8.26	73.43±10.0	0.018
Gündüz Sistolik	120.52±10.96	126.36±14.17	0.011
Gündüz Diyastolik	72.17±8.19	75.87±10.11	0.023
Gece Sistolik	113.43±11.94	117.66±16.59	0.081
Gece Diyastolik	64.74±8.47	67.15±10.32	0.098

Hastaların cinsiyetlerine göre VEGF inhibitör tedavisi öncesi ve sonrası tansiyon değerleri incelendiğinde kadınlarda tüm gün ortalama sistolik, ortalama diyastolik ve gündüz ortalama sistolik değerlerinde istatistiksel

anlamlı artış söz konusu iken, erkeklerde ortalama diyastolik değerlerinde anlamlı değişim görülmüştür. (Tablo-13 ve Tablo-14) Kemoterapötik ajanlara göre değişim tabloları da aşağıda gösterilmektedir. (Tablo-15, 16 ve 17)

Tablo-13: Kadın Hastalarda VEGF İnhibitör Tedavisi Öncesi-Sonrası Tansiyon Arteryel Değerleri

Tansiyon Arteryel Ölçümler	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi sonrası**	**p Değeri**
Ortalama Sistolik	117.83±11.68	123.68±17.27	0.044
Ortalama Diyastolik	69.70±7.92	73.61±11.04	0.049
Gündüz Sistolik	119.66±11.46	125.63±16.72	0.049
Gündüz Diyastolik	71.89±8.27	75.63±11.22	0.105
Gece Sistolik	114.22±13.42	118.77±19.28	0.204
Gece Diyastolik	65.73±9.03	67.82±10.75	0.272

Tablo-14: Erkek Hastalarda VEGF İnhibitör Tedavisi Öncesi-Sonrası Tansiyon Arteryel Değerleri

Tansiyon Arteryel Ölçümler	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p Değeri
Ortalama Sistolik	119.11±10.04	124.02±9.56	0.213
Ortalama Diyastolik	70.08±9.09	73.16±8.70	0.017
Gündüz Ort. Sistolik	121.83±10.44	127.48±9.49	0.132
Gündüz Ort. Diyastolik	72.48±8.38	76.24±8.54	0.116
Gece Ort. Sistolik	112.11±9.36	116.03±12.20	0.251
Gece Ort. Diyastolik	63.10±7.53	66.16±9.99	0.211

Tablo-15: Kemoterapötik Ajanlara Göre Tansiyon Arteryel Değerlerinin Karşılaştırılması

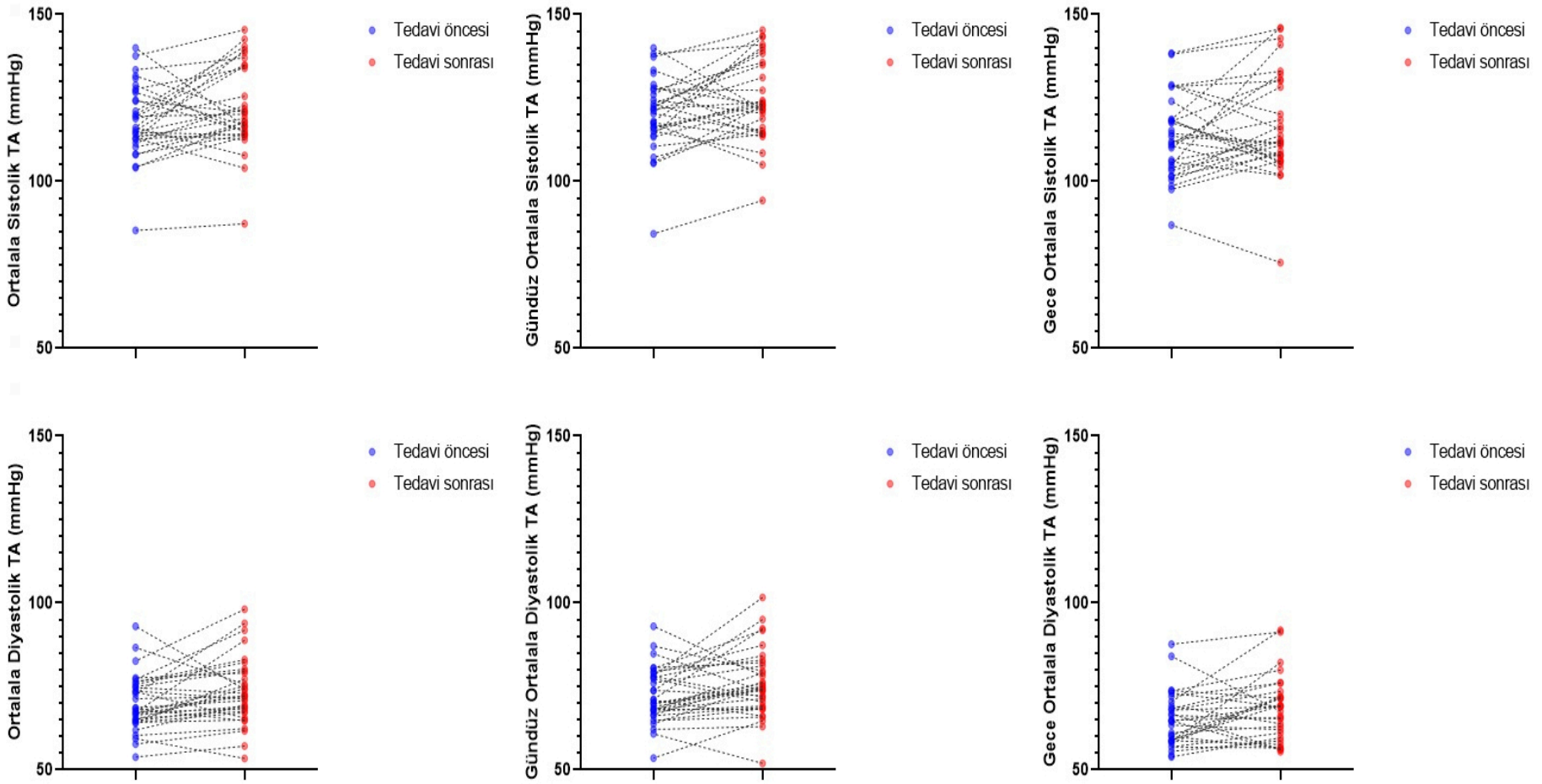
		Kemoterapi Öncesi		Kemoterapi Sonrası	
	Hasta sayısı	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik
Bevacizumab	28	118.48±11.26	70.16±8.7	123.15±15.29	73.57±10.7
Sorafenib	1	111.50	64.20	122.70	67.10
Sunitinib	4	119.05±10.75	69.07±5.31	128.72±10.61	74.10±5.53

Tablo-16: Kemoterapötik Ajanlara Göre Ortalama Gündüz TA Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kemoterapi Öncesi		**Kemoterapi Sonrası**	
	Hasta sayısı	**Sistolik**	**Diyastolik**	**Sistolik**	**Diyastolik**
Bevacizumab	28	120.71±10.99	72.46±8.62	125.69±14.91	76.04±10.78
Sorafenib	1	115.10	68.10	124.20	68.10
Sunitinib	4	120.55±13.56	71.22±6.25	131.55±9.95	76.62±4.84

Tablo-17: Kemoterapötik Ajanlara Göre Ortalama Gece TA Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kemoterapi Öncesi		**Kemoterapi Sonrası**	
	Hasta sayısı	**Sistolik**	**Diyastolik**	**Sistolik**	**Diyastolik**
Bevacizumab	28	113.17±12.74	64.63±9.01	117.64±17.73	67.78±10.97
Sorafenib	1	103.30	55.50	110.80	58.70
Sunitinib	4	117.60±7.87	65.95±4.14	122.37±11.73	65.42±8.08



Şekil-14: Hastaların Ortalama, Gündüz ve Gece TA ölçümlerinin Değişim Grafiği

VI. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda VEGF inhibitörü tedavisi ile ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ortalama, gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde progresyon olduğunu, ve tüm gün ortalama sistolik, ortalama diyastolik, gündüz sistolik ve gündüz diyastolik kan basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış olduğunu saptadık. (Tablo-12) Ayrıca bu verilerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak kadınlarda tüm gün ortalama sistolik ve diyastolik ve gündüz sistolik ölçümlerinde anlamlı bir artış saptanırken, erkeklerde gündüz diyastolik ölçümlerinde progresyon olduğunu saptadık. (Tablo-13 ve 14)

VEGF inhibitörü tedavisi sonrası görülen hipertansiyon yan etkisi eğer ambulatuvar kan basıncı hipertansiyon sınır değerleri baz alınır ise (ortalama ölçüm için 130/80 mmHg, gündüz ort. için 135/85 mmHg, gece ort. için 120/70 mmHg) toplam 10 hastamızın hipertansif olduğu görülmüş olup hasta sayısı ile orantısal olarak değerlendirilir ise; bevacizumab için 8/28, sunitinib için 2/4'tür. Ancak sorafenib ve sunitinib tedavisi alan ve çalışmaya dahil olan hasta sayısı çok az olduğundan böyle bir orantısal durumdan bahsetmek mümkün değildir. Bevacizumab için yine hasta sayısı az olmakla beraber, %28.5'luk bir oran saptanmıştır. Bu da daha önceki literatürdeki önceki çalışmalar ile benzer bulunmuştur. (Bakınız: Şekil-10) (22) Ancak çalışmamızın dizaynı ve önceki çoğu çalışmadan temel olarak ayrıldığı durum, sonlanım noktası olarak net hipertansiyon sınırını geçen hasta sayısını saptamak değil, normotansif hastaların tedavi öncesi ve sonrası ambulatuvar ölçümlerini alarak, tedavi sonrası karşılaştırılıp tedavi ile hipertansif sınırı geçmeyen hastaların da içinde olduğu tüm hasta grubunda ortalama tansiyon arteryel ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı progresyonunu göstermiş olmasıdır.

Ambulatuvar olarak tedavi öncesi ve sonrası ortalama tansiyon arteryel değişimi sunitinib tedavisi ile daha önce gösterilmiş ve ortalama sistolik KB'de 10.8 mmHg, ortalama diyastolik KB'de 8 mmHg yükselme görülmüştür. (43) Bevacizumab tedavisinin intraoküler verildiği ve tedavi öncesi ve 72. saatte ambulatuvar kan basıncının ölçüldüğü bir çalışmada tansiyon arteryel değerlerinin progrese olduğu izlenmiştir. (45) Ancak literatür tarandığında buna benzer bir ambulatuvar KB ölçümü ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmenin sistemik bevacizumab tedavisi ile yapılmadığı görülmüştür. Bu anlamda çalışmamızın her ne kadar hasta sayısı olarak ileride yapılacak daha fazla volümlü klinik çalışmalara ihtiyaç duyuluyor olsa da, önemli olduğu kanaatindeyiz.

Daha önce yapılan VEGF ilişkili kardiyotoksisite çalışmalarında veya genel olarak VEGF inhibitörlerinin yan etkilerinin incelendiği çalışmaların kardiyotoksisite ile ilgili bölümlerinde aritmi, hipertansiyon ve sistolik disfonksiyon üzerinde durulsa da yapılan bazı çalışmalarda diyastolik parametreler de incelenmiştir. VEGF inhibitörü tedavisi (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) alan 24 hastada yapılan bir çalışmada, ekokardiyografik inceleme sonucunda lateral e' ve septal e' değerlerinde istatistiksek olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Ayrıca E/A oranında da azalma tespit edilmiştir. Ve bunun sonucunda VEGF inhibitör tedavisinin diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilediği belirtilmiştir. (8) Bizim çalışmamızda hastaların diyastolik fonksiyonlarına yönelik bakılan parametrelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. 2016 yılında yayınlanan son kılavuzla birlikte (9), diyastolik disfonksiyon tanısı için 4 öncülün 3 veya daha fazlasının eşik değerleri karşılaması gerekmektedir. (Bakınız: Şekil-7) Bu nedenle net olarak diyastolik disfonksiyon tanısı için bu bulguların tetkiki ve diyastolik disfonksiyon puanlarının hesaplanması önem arz etmektedir. VEGF inhibitörlerinin diyastolik disfonksiyon açısından daha optimal şekilde değerlendirilmeleri için, hasta sayısının daha fazla ve moleküller arasında daha eşit dağılımın olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi ile IVS, ASC. aorta ve MAPSE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı görülen artış görülmüştür. ($p<0.05$) 4290 hipertansif hastanın ortalama 48 aylık bir izleminin yapıldığı bir çalışmada izlem sonucunda 915 hastada (%21.3) sol ventrikül hipertrofisinin geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalar incelendiğinde daha yaşlı, daha sıklıkla kadın cinsiyetli, obez ($p<0.0001$); başlangıçta yüksek açlık glukozu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, LV mass indexi, düşük kalp hızı ve glomerüler filtrasyon hızı, daha uzun hipertansiyon öyküsü olması ve ortalama sistolik kan basıncının daha yüksek olması ile ilişkili (tümü için $p<0.05$) olduğu görülmüştür. (46) 2426 hastanın 5. ve 25. yıl ekokardiyografik ölçümlerinin ve risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada, sol ventrikül kitlesi ve LV rölatif duvar kalınlığı ölçümleri yıllar içinde izlenmiş olup, bu parametrelerdeki progresyonun kohort 23-35 yaş aralığında ise BMI ve ilk değerlendirmedeki kan basıncı ile ve bunların 20 yıl içindeki değişimleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Kronik risk maruziyeti özellikle sigara kullanımı , 5. Yıldaki kontrolde diyabetes mellitus varlığı, ve antihipertansif medikasyon kullanımına ihtiyaç duyulmasının daha kötü LVM ve geometrisi ile ilişkili olduğu belirtilmekte. Ayrıca dinlenim kalp hızının LVM ile ters orantılı olduğu ve muhtemelen bu durumun fitness kapasitesinin arttırılması için ortaya çıkan adaptasyonu yansıttığı düşünülmüştür. (47) Hipertansif hastaların kontrol grubu alınarak ekokardiyografik parametrelerin incelendiği bir çalışmada MAPSE değerinin kontrol durumunda daha yüksek olduğu görülmüştür. (48) Hipertrofik KMP'li kedilerin incelendiği bir çalışmada yine HKMP'li kedilerde MAPSE değerinin normal olan kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (49) Görüldüğü üzere sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametrelerden biri olan MAPSE değeri ile sol ventrikül kalınlığı ve hipertansiyon mevcudiyeti arasında yapılan önceki araştırmalarda ters bir orantı mevcuttur. Aortik kök ve asc. aorta boyutlarının hipertansif hastalarda daha fazla olduğu bilinmektedir. Hipertansif hastaların normotansifler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hipertansif hastalarda sinüs valsalva ve tübüler kısım asendan aorta ölçümlerinin normotansiflere göre belirgin olarak daha geniş olduğu saptanmıştır. (50)

Her ne kadar interventriküler septum kalınlığının ve asendan aorta genişliğinin hipertansiyon ile ilişkisi biliniyor olsa da, çalışmamızda hastaların önemli bir kısmının (tedavi öncesi değerlerine göre artış görülse bile) hipertansiyon tanı sınır değerlerinin altında kan basınçları olduğu ve ekokardiyografi kontrollerinin görece yakın bir zaman diliminde (30-45 gün içerisinde) yapılmış olduğu düşünüldüğünde, ve ayrıca normalde önceki çalışmalarda da görüldüğü üzere hipertansiyon ve MAPSE değerinin negatif korelasyon gösterdiği düşünüldüğünde, istatistiksel olarak saptanan bu değişikliğin ekokardiyografik ölçüm kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızın sonucunda VEGF inhibitörlerinin hipertansiyon öyküsünden bağımsız olarak, arteryel kan basıncı ortalamasını (hem tüm gün ortalama, hem gündüz hem de gece ölçümlerinde) ve hem sistolik hem diyastolik kan basıncını arttırdığı görülmüştür. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile elde edilen bu sonuç değerlendirildiğinde, hastaların kan basınçları hipertansiyon tanısı için kılavuzlarca saptanmış sınır değerlerinin altındaki değerlerde olsa bile (Tablo-3), tedavi başlanması sonrasında progresyon olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Rutin pratikte hastaların hem kardiyoloji hem de onkoloji polikliniklerince yapılan takiplerinde, kan basıncı ölçümü sonrası normal sınırlarda olması halinde ve hastanın da şüphe uyandıracak semptomunun olmaması halinde ambulatuvar kan basıncı takibi rutin olarak istenmemektedir. Sıklıkla semptomatk hastalarda veya KVH riski yüksek hastalarda veya maskelenmiş hipertansiyondan şüphelenilen durumlarda istenilen bir tetkik olarak kullanılmaktadır. (Bakınız: Tablo-4: AKBÖ endikasyonları)

Her ne kadar ambulatuvar kan basıncı ölçümünün zaman ve finansal anlamda daha fazla yük getirdiği düşünülse de, örneğin beyaz önlük hipertansiyonu durumunda hastalara doğru tanı konması (yanlış hipertansiyon tanısı konulmaması) ve normalde gerekmeyecek antihipertansif medikasyonun yazılmaması ile, ve ayrıca antihipertansif tedavinin ofis kan basıncı yerine AKBÖ'ye göre ayarlanmasının, hedef organ tutulumu oranının etkilenmeden daha az antihipertansif ilacın reçetelenmesiyle sonuçlandığı ve böylece daha maliyet etkin olabileceği belirtilmektedir. (51)

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar gibi tedavi ile hipertansiyon yan etkisinin görülme sıklığının belirgin olarak arttığı durumlarda ambulatuvar kan basıncı ölçümünün ön planda düşünülmesi ve tedavi öncesi değerlendirmelerinde ofis kan basınç ölçümleri normal olsa da hastaların tedavileri sırasınca takibinde tansiyon arteryel değerlerinde progresyon olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, takiplerine ve hayat tarzı değişikliklerine uyumlu davranmaya teşvik edilmelidir. (Bakınız: Hayat Tarzı Değişikliği başlığı)

VIII. ÖZET

Vaskülar Endotelial Growth Faktör (VEGF), anjiyogenezin birincil düzenleyicilerinden biridir. Aktivasyonunu takiben endotelyal hücre büyümesini tetikler ve destekler. VEGF inhibitörleri, 2004 yılında bevacizumab adlı molekülün 2004 yılında kolorektal karsinom'da kullanımı için FDA onayı alması ile birlikte klinik kullanıma girmiş olup, kanser tedavisinde yeni damar oluşumunu engelleyerek gittikçe yaygınlaşan kullanımı olan efektif moleküllerdir. (3,4) VEGF inhibitörlerinin kullanımı ile birlikte görülen yan etkiler arasında hipertansiyon oldukça sık görülmektedir.(5)

Celal Bayar Üniversitesi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve klinik endikasyonu sonucunda VEGF inhibitörü tedavisi başlanma kararı alınmış olan ve rutin tedavi öncesi kardiyak değerlendirmesi amacıyla Eylül 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Hastalara tedavi öncesi ekokardiyografik görüntüleme ve 24 saatlik tansiyon holter tetkiki yapılmış olup sonrasında yaklaşık 30-45 günlük tedavileri sonrasında (Oral medikasyonlar için 30 gün, bevacizumab tedavisi için 3. Kür sonrası) kontrol ekokardiyografik bakıları ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı tetkikleri tekrarlanmış olup yine sonuçlar değerlendirilerek tedavi gereksinimleri sonucunda gerekli antihipertansif tedavileri düzenlenmiştir.

Ekokardiyografik incelemede hastaların interventriküler septum (IVS), Asendan aorta ve Mitral annular plan sistolik ekskürsiyon (MAPSE) ölçümlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. (IVS: 9.6±2.2--10.37±1.34 (p: 0.021), Asendan aorta: 35.04±3.16--35.73±2.93 (p: 0.048), MAPSE: 13.87±2.42--14.66±2.64 (p: 0.020)) Her ne kadar interventriküler septum kalınlığının hipertansiyon ile ilişkisi iyi biliniyor olsa da, hastaların bir önemli bir kısmının (tedavi öncesi değerlerine göre artış görülse bile) hipertansiyon tanı sınır değerlerinin altında kan basınçları olduğu ve ekokardiyografi

kontrollerinin 30-45 gün içerisinde yapılmış olduğu düşünüldüğünde hastalarda bu değişikliğin asendan aorta ve MAPSE değerleri ile de birlikte, ölçüm kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Hastaların sistolik veya diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların tüm gün, gündüz ve gece ortalama ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde tüm gün ortalama, gündüz ve gece ölçümlerinde sistolik ve diyastolik ölçümlerinin tümünde artış saptanmış olup; ortalama sistolik, ortalama diyastolik, gündüz sistolik ve gündüz diyastolik ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma görülmüştür. (Ortalama sistolik: 118.33±10.92--123.81±14.54 p(0.017), Ortalama diyastolik: 69.85±8.26--73.43±10.0 p(0.018), Gündüz sistolik: 120.52±10.96--126.36±14.17 p(0.011), Gündüz diyastolik: 72.17±8.19--75.87±10.11 p(0.023)).

Sonuç olarak çalışmamızın sonucunda VEGF inhibitörlerinin hipertansiyon öyküsünden bağımsız olarak, arteryel kan basıncı ortalamasını (hem tüm gün ortalama, hem gündüz hem de gece ölçümlerinde) ve hem sistolik hem diyastolik kan basıncını arttırdığı görülmüştür. Bu bağlamda onkolojik değerlendirmesinde VEGF inhibitör tedavisi alacak hastaların bu anlamda rutin olarak daha yakından takip edilmesi önem arz etmektedir.

IX. SUMMARY

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is one of the primary regulators of angiogenesis. It triggers and promotes endothelial cell growth following its activation. VEGF inhibitors was entered clinical use in 2004 with the FDA approval of the molecule called bevacizumab for use in colorectal carcinoma, and they are effective molecules that are increasingly used in cancer treatment by preventing the formation of new vessels. (3,4) Hypertension is quite common among the side effects seen with the use of VEGF inhibitors.(5)

The patients were selected among those who applied to Cardiology Outpatient Clinic in September 2020 and November 2021 for cardiac evaluation before VEGF inhibitor treatment which decided by Celal Bayar University Oncology Outpatient Clinic with clinic indication.Echocardiographic imaging and 24-hour blood pressure holter examination were performed before the treatment, and after 30-45 days of treatment (30 days for oral medications, after the 3rd cycle for bevacizumab treatment), control echocardiographic examinations and 24-hour ambulatory blood pressure examinations were repeated. Results were evaluated and if necessary, antihypertensive treatments were arranged.

Echocardiographic examination revealed a statistically significant increase in the patient's interventricular septum (IVS), ascending aorta, and mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) measurements. (IVS: 9.6±2.2--10.37±1.34 (p: 0.021), Asendan aorta: 35.04±3.16--35.73±2.93 (p: 0.048), MAPSE: 13.87±2.42--14.66±2.64 (p: 0.020)) Although the relationship between interventricular septum thickness and hypertension is well known, considering that a significant portion of the patient's blood pressures (even if an increase was observed compared to pre-treatment values) below the hypertension diagnostic limit values and echocardiographic controls were

made within 30-45 days, it was thought that this change in patients (with the ascending aorta and MAPSE values), might be due to measurement.

No statistically significant difference was found in the systolic or diastolic functions of the patients.

With the evaluation of mean ambulatory blood pressure measurement results of the patients all day, day and night; an increase was found in all systolic and diastolic measurements in all day mean, day, and night measurements. A statistically significant increase was observed in mean systolic, mean diastolic, daytime systolic, and daytime diastolic measurements. (Mean systolic: 118.33±10.92--123.81±14.54 p(0.017), Mean diastolic: 69.85±8.26--73.43±10.0 p(0.018), Daytime systolic: 120.52±10.96--126.36±14.17 p(0.011), Daytime diastolic: 72.17±8.19--75.87±10.11 p(0.023)).

As a result of our study, it was observed that VEGF inhibitors increased the mean arterial blood pressure (all-day mean, day-time, and night-time measurements) and both systolic and diastolic blood pressure, regardless of hypertension history. In this context, it is important to routinely follow up more closely with the patients who will receive VEGF inhibitor therapy in their oncological evaluation.

X. KAYNAKLAR

1- 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension, The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104 ESC/ESH GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehy339

2- 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow et al. J Am Coll Cardiol. 2018 May, 71 (19) e127–e248

3- Carlo G. Tocchetti,Giuseppina Gallucci,Carmela Coppola et al. - The Europan Journal of Heart Failure- The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors- https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft008, First published: 27 January 2014

4- Jade Homsi, MD, and Adil I. Daud, MD, Spectrum of Activity and Mechanism of Action of VEGF/PDGF Inhibitors, Journal of the Moffitt Cancer Center

5- Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. Trends Cardiovasc Med. 2013;23:104-113.

6- Rhian M.TouyzMBBCh, PhD[a]Sandra, M.S.HerrmannMD[b] et al. - Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies–focus on

hypertension and arterial thrombotic events-Journal of the American Society of Hypertension-Volume 12, Issue 6, June 2018, Pages 409-425

7- Takeshi Wada, Kentaro Ando, Atsuhiko T. Naito et al. - Sunitinib does not acutely alter left ventricular systolic function, but induces diastolic dysfunction-Cancer Chemotherapy and Pharmacology volume 82, Published: 02 May 2018

8- Haruka Yokoyama,1 , Wataru Shioyama,2 MD, Takuya Shintani,3 et al. - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Impair Left Ventricular Diastolic Functions- International Heart Journal- https://doi.org/10.1536/ihj.21-307

9- Sherif F. Nagueh, Chair, MD, FASE,1 Otto A. Smiseth, Co-Chair, MD, PhD,2 Christopher P. Appleton et. al. - ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS- Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging- J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.

10- World Health Organization (WHO) official website,Home/Health topics/Hypertension: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension

11- Thomas Unger, Claudio Borghi, Fadi Charchar, Nadia A. Khan et. al.- 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines- 6 May 2020 https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026Hypertension. 2020;75:1334–1357

12- Karri Suvila, Elizabeth L. McCabe et al. - Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife, Originally published1 Jul 2019https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13069Hypertension. 2019;74:305–312

13- Roland E Schmieder, End Organ Damage In Hypertension, Dtsch Arztebl Int. 2010 Dec; 107(49): 866–873.

14- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. -Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–1913.

15- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017;389:37–55.

16- Giuseppe Mancia, Michele Bombelli, Rita Facchetti et al. - Long-Term Risk of Sustained Hypertension in White-Coat or Masked Hypertension, Originally published29 Jun 2009https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129882Hypertension. 2009;54:226–232

17- The SPRINT Research Group, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control- N Engl J Med 2015; 373:2103-2116
DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

18- Costantino Iadecola and Robin L. Davisson- Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction- Cell Metab. 2008 Jun; 7(6): 476–484. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.010

19- Anil K. Bidani and Karen A. Griffin- Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage-Originally published27 Sep 2004https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84Hypertension. 2004;44:595–601

20- ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging)

21- The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry

22- Carmen P. Escalante* and Ali Zalpour, Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Hypertension: Basics for Primary Care Providers, Cardiol Res Pract. 2011; 2011: 816897. Published online 2011 May 10. doi: 10.4061/2011/816897

23- Dan G. Duda,[1] Tracy T. Batchelor,[2] Christopher G. Willett,[3] and Rakesh K. Jain[1] - VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects- Published online 2007 Apr 25. doi: 10.1016/j.molmed.2007.04.001

24- The European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Avastin Product Information. Avastin-H-C-582-II-23, August 2008. [accessed January 24, 2009].

25- Martina Bonifazi,[a,b] Marta Rossi,[a,c] Lorenzo Moja,[a,d] et al. Bevacizumab in Clinical Practice: Prescribing Appropriateness Relative to National Indications and Safety, Oncologist. 2012 Jan; 17(1): 117–124. Published online 2011 Dec 30. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0184

26- Lu JF, Bruno R, Eppler S et al. - Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors, Cancer Chemother Pharmacol. 2008 Oct; 62(5):779-86.

27- Filis Kazazi-Hyseni,[a] Jos H. Beijnen,[a,b] and Jan H. M. Schellens, Bevacizumab, Oncologist. 2010 Aug; 15(8): 819–825. Published online 2010 Aug 5. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0317

28- Robert J. Motzer,*[a] Bernard Escudier,[b] Andrew Gannon,[c] and Robert A. Figlin, Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma, Oncologist. 2017 Jan; 22(1): 41–52. Published online 2016 Nov 2. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0197

29- Jacqueline S. L. Kloth,[1] Lisette Binkhorst,[1,2] et al. - Relationship Between Sunitinib Pharmacokinetics and Administration Time: Preclinical and Clinical Evidence- Clin Pharmacokinet. 2015; 54(8): 851–858.- Published online 2015 Feb 3. doi: 10.1007/s40262-015-0239-5

30- Kazuyuki Numakura,[1] Nobuhiro Fujiyama,[2] Makoto Takahashi,[1] et al. - Clinical implications of pharmacokinetics of sunitinib malate and N-desethyl-sunitinib plasma concentrations for treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients-Oncotarget. 2018 May 18; 9(38): 25277–25284- Published online 2018 May 18. doi: 10.18632/oncotarget.25423

31- Song, T., Zhang, W., Wu, Q et al. (2011). A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 23(12), 1233–1238. doi:10.1097/meg.0b013e32834bd2d0

32- Ali Ben Mousa, Sorafenib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma, Saudi J Gastroenterol. 2008 Jan; 14(1): 40–42. doi: 10.4103/1319-3767.37808

33- Fernando. L. Pagan, MD[1,2]; Michaeline L. Hebron, MS[1] et al. Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Potential Biomarkers in Parkinson Disease A Phase 2 Randomized Clinical Trial-*JAMA Neurol.* 2020;77(3):309-317. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4200

34- F J Giles, E Abruzzese, G Rosti, D-W Kim et al. - Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy- *Leukemia* volume 24, pages1299–1301 (2010)Cite this article- Published: 03 June 2010

35- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. - Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061–8.

36- María José Méndez-Vidal, Áurea Molina, Urbano Anido et al. - Pazopanib: Evidence review and clinical practice in the management of advanced renal cell carcinoma- *BMC Pharmacology and Toxicology* volume 19, Article number: 77 (2018)

37- Monika Conchon,[1] Carla Maria Boquimpani de Moura Freitas et al. - Dasatinib - clinical trials and management of adverse events in imatinib

resistant/intolerant chronic myeloid leukemia- Rev Bras Hematol Hemoter. 2011; 33(2): 131–139.- doi: 10.5581/1516-8484.20110034

38- Runzhe Chen and Baoan Chen- The role of dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia- Drug Des Devel Ther. 2015; 9:773–779.- Published online 2015 Feb 9. doi: 10.2147/DDDT.S80207

39- Masabumi Shibuya, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies, Genes Cancer. 2011 Dec; 2(12): 1097–1105. doi: 10.1177/1947601911423031

40- Arvind K. Pandey, Eric K. Singhi, Juan Pablo Arroyo et al.- Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease**,** Hypertension. 2018 Feb; 71(2): e1–e8., Published online 2017 Dec 26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271

41- Mariëtte H.W. Kappers, Vincent J. de Beer, Zhichao Zhou et al. - Sunitinib-Induced Systemic Vasoconstriction in Swine Is Endothelin Mediated and Does Not Involve Nitric Oxide or Oxidative Stress- Originallypublished28Nov2011https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182220Hypertension. 2012;59:151–157

42- Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D et al. - Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, N Engl J Med 2004; 350:2335-2342, DOI: 10.1056/NEJMoa032691, June 3, 2004

43- Michael L. Maitland; Kristen E. Kasza; Theodore Karrison et. al. - Ambulatory Monitoring Detects Sorafenib-Induced Blood Pressure Elevations on the First Day of Treatment- CANCER THERAPY: CLINICAL| SEPTEMBER 30 2009

44- G Di Lorenzo [1], R Autorino [2], G Bruni [3] et al. - Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis- Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1535-1542. doi: 10.1093/annonc/mdp025. Epub 2009 May 27.

45- Focke Ziemssen, Qi Zhu, Swaantje Peters, et al. - Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreous injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study-International Ophthalmology volume 29, Article number: 213 (2009)

46- Raffaele Izzo, Maria-Angela Losi, Eugenio Stabile, et al. - Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients- Originally published28 Nov 2016https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08158Hypertension. 2017;69:136–142

47- Samuel S. Gidding, Kiang Liu, Laura A. Colangelo et al. - Longitudinal Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry, The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study- Originally published6 Aug 2013https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000450Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013;6:769–775

48- Amal Mohamed Ayoub, Viola William Keddeas, Yasmin Abdelrazek et al. - Subclinical LV Dysfunction Detection Using Speckle Tracking Echocardiography in Hypertensive Patients with Preserved LV Ejection Fraction- First Published June 27, 2016 Research Article Find in PubMed

49- I. Spalla,J.R. Payne,K. Borgeat,A. Pope,V. Luis Fuentes,D.J. Connolly- Mitral Annular Plane Systolic Excursion and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy- Journal of Veterinary Internal Medicine- First published: 30 March 2017 https://doi.org/10.1111/jvim.14697 Citations: 12

50- Decho Jakrapanichakul MD, Srisakul Chirakarnjanakorn MD- Comparison of Aortic Diameter in Normal Subjects and Patients with Systemic Hypertension- Division of Cardiology, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

51- Eoin O'Brien, Gianfranco Parati, George Stergiou- Ambulatory Blood Pressure Measurement- What Is the International Consensus?- Hypertension. 2013;62:988–994,Originally published23 Sep 2013https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02148