



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF TEDAVİNİN SOL KALP FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI İLE
İNCELENMESİ**

DR. MEHMET ŞAHİNBAŞ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

SİVAS-2022

T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF TEDAVİNİN SOL KALP FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI İLE
İNCELENMESİ**

DR. MEHMET ŞAHİNBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ İDRİS BUĞRA ÇERİK

SİVAS-2022

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye (Danışman) Dr. Öğr. Üyesi İdris Buğra ÇERİK

Üye Prof. Dr. İbrahim GÜL

Üye Prof. Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ

Bu tez, 24.06.2022 tarih ve 2022/11 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ALİM

TIP FAKÜLTESİ DEKANI



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu’nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1- 2 sayılı kararı ile kabul edilen “Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi’ne” göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezin hazırlanması sürecinde her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, aynı zamanda tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İdris Buğra ÇERİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerini tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarıma, kliniğimizdeki tüm hemşire, sekreter, personel ve adını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma, tezimin yapılması döneminde emeği geçen herkese;

Bugünlere gelmemi ve doktor olarak yetişmemi sağlayan, her durumda ve her zaman yanımda olan, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım annem ve babama,

Uzmanlık eğitimim süresince sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim biricik eşime ve evimizin en büyük neşesi biricik oğlumuza,

Tüm kalbi duygularımla sonsuz sevgi ve teşekkürler...

Dr. Mehmet ŞAHİNBAŞ

SİVAS, 2022

ÖZET

İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF TEDAVİNİN SOL KALP FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI İLE İNCELENMESİ

Dr. Mehmet ŞAHİNBAŞ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İdris Buğra ÇERİK

2022, 87 sayfa

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri onkoloji ve oftalmolojide yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ajanların sistemik kullanıma bağlı olarak kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu sonrasında sol kalp fonksiyonlarına etkisini speckle tracking ekokardiyografi aracılığıyla araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş olup çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda intravitreal anti-VEGF ajan uygulanma endikasyonu olan, ilk defa intravitreal anti-VEGF ajan uygulanan 44 hasta dahil edildi. İlk işlemde hemen önce ve işlem sonrası 3.ayda rutin kardiyoloji kontrolü için polikliniğe başvuran hastalara ekokardiyografi yapıldı ve elde edilen veriler kıyaslandı.

Çalışmaya katılan hastalarda GLS4CH, GLSAPLAX ve GLS2CH değerlerindeki 0. ay ve 3. ay da elde edilen değerlerin ortalaması incelendiğinde; 3.ay ölçümlerindeki GLS değerleri daha düşüktü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırayla $p=0,004$, $p=0,001$, $p=0,013$). GLS4CH, GLSAPLAX ve GLS2CH değerlerinin ortalaması ile elde edilen GLS de 3.ayda daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Sonuç olarak anti VEGF ajanların intravitreal kullanımda GLS düşüşüne bağlı olarak kardiyovasküler riski artırdığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: anti-VEGF, Kardiyovasküler risk, Speckle tracking ekokardiyografi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF INTRAVITREAL ANTI-VEGF THERAPY ON LEFT HEART FUNCTIONS BY SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Dr. Mehmet ŞAHİNBAŞ

Specialization Field Thesis,

Department of Cardiology

Consultant: Asst.Prof. Dr. İdris Buğra ÇERİK

2022, 87 pages

Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors are widely used in practice of oncology and ophthalmology. It has been shown that the risk of cardiovascular events increases with systemic use of these agents. In our study, we aimed to investigate the effect of anti-VEGF agents on left heart functions by speckle tracking echocardiography after intravitreal injection.

In this prospective study, 44 patients who were administered intravitreal anti-VEGF agents for the first time in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, were included in the study. Echocardiography was performed on the patients who applied to the outpatient clinic just before the first procedure and at the 3rd month after the procedure, and the data obtained were compared.

When the mean values of GLS4CH, GLSAPLAX and GLS2CH values obtained in the 0th and 3rd months of the patients participating in the study were examined; GLS values in the 3rd month measurements were lower and this decrease was found to be statistically significant ($p=0.004$, $p=0.001$, $p=0.013$, respectively). GLS obtained by the mean of GLS4CH, GLSAPLAX and GLS2CH values was also lower at 3 months and this was statistically significant ($p=0.001$).

As a result, it can be thought that anti-VEGF agents increase the cardiovascular risk due to the decrease in GLS in intravitreal use.

Keywords: anti-VEGF, Cardiovascular risk, Speckle tracking echocardiography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Anti-VEGF Ajanlar.....	3
2.1.1 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	3
2.1.2 Anti- VEGF Ajanlar.....	3
2.1.3 Anti-VEGF Endikasyonları	5
2.1.4 Anti-VEGF Ajanların İntravitreal Enjeksiyonu.....	6
2.1.5 Anti- VEGF Ajanlar ve Kardiyovasküler Risk.....	8
2.2 Kalbin Yapısı ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	10
2.2.1 Sol Ventrikül Yapısı ve Fonksiyonu.....	10
2.2.2 Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirmesi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1 İstatiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKÇA.....	57
EKLER.....	71
EK 1: Etik Kurul Karar Formu	71
EK 2: Tıp Uzmanlık Tezi Değerlendirme Formu	
ÖZGEÇMİŞ	74

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İntravitreal enjeksiyon ile ilgili uzman konsensüs önerileri.....	7
Tablo 2. PW ve CW Dopplerin Karşılaştırılması	21
Tablo 3. Farklı satıcılar için strain ve strain rate değerleri	32
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	43
Tablo 5. Hastaların laboratuvar özellikleri	44
Tablo 6. Hastaların ekokardiyografi bulguları.....	46
Tablo 7. GLS'de 0. ve 3. aydaki değişim.....	47



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Anti-VEGF ajanların yapısı.....	3
Şekil 2. Oküler hastalıkların tedavisi için oküler anatomi ve intravitreal enjeksiyon	8
Şekil 3. Sol ventrikül için kardiyak döngü.	12
Şekil 4. M mod ile sol kalbin görüntülenmesi	15
Şekil 5. Uzun ve kısa eksenlerde prob pozisyonu ve elde edilen görüntüler.....	17
Şekil 6. Simpson Yöntemi ile LVEF hesaplanması.....	18
Şekil 7. Sol ventrikülün segmentleri.....	19
Şekil 8. Normal mitral doluş örneği.....	22
Şekil 9. Normal pulmoner venöz akım örneği.....	23
Şekil 10. Lateral ve septal mitral anulus hızları.....	25
Şekil 11. Diyastolik disfonksiyonun ve doluş basınçlarının değerlendirilmesi.....	26
Şekil 12. Diyastolik disfonksiyonun evreleri.....	27
Şekil 13. MPI hesaplanırken kullanılan zaman aralıkları	29
Şekil 14. Sol ventrikülün torsiyonu	30
Şekil 15. Radyal, sirkumferansiyel ve longitudunal strain	33
Şekil 16. Global longitudunal strainin hesaplanması.....	34
Şekil 17. Bull's Eye Grafiği	35
Şekil 18. AFI ile GLS Hesaplanması.....	40
Şekil 19. Akış Diyagramı.....	42
Şekil 20. Global longitudinal strain 0.ay ve 3.aydaki değişim	48

KISALTMALAR

2CH: 2 boşluk

2D : İki Boyutlu

3D : Üç Boyutlu

4CH: 4 boşluk

A dalgası : Mitral Geç Dolum Hızı

a' dalgası: Mitral Anulusun Geç Diyastolik Hızı

AFI: Automated Function İmaging

APLAX: Apikal uzun eksen

AV : Atriyoventriküler

CTRCD: Kanser tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyon

CW: Contiuous Wave

CX : Sirkümfleks Arter

DME: Diyabete bağlı maküler ödem

DRP: Diyabetik retinopati

E dalgası: Mitral Erken Doluş Hızı

e' dalgası: Mitral Anulusun Erken Diyastolik Hızı

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

ET: Ejeksiyon Zamanı

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GLS: Global Longitudinal Strain

HIF-1 α : Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör-1 α

HT : Hipertansiyon

IVCT: İzovolemik Kontraksiyon Zamanı

IVI : İntravitreal Enjeksiyon

IVRT: İzovolemik Relaksasyon Zamanı

IVS : İnterventriküler Septum

kDa : Kilo dalton

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

LA : Sol Atrium

LAD : Sol Ön İnen Arter

LV : Sol Ventrikül

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVOT: Sol Ventrikül Çıkış Yolu

MPI: Miyokardiyal Performans İndeksi

MY: Mitral Yetmezlik

PA: Pulmoner Arter

PW: Pulsed Wave

RA: Sağ Atrium

RCA: Sağ Koroner Arter

ROI: Region of İnterest

RV : Sağ Ventrikül

RVO: Retinal ven oklüzyonu

S: Strain

s' dalgası: Mitral Anulusun Sistolik Hızı

SR: Strain Rate

STE: Speckle Tracking Ekokardiyografi

TDI: Doku Doppler Görüntüleme

TY: Triküspit Yetmezlik

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGFR : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü

WMSI : Duvar Hareketi Puan Endeksi

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalıklarla bağlantılı birçok retinal hastalık vasküler tıkanma ve iskemiye bağlı neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Anti-VEGF(Vasküler Endotelial Growth Faktör) ajanlar, neoplastik dokuları besleyen tümör kaynaklı anjiyogenezi inhibe etmek için onkoloji pratiğinde kullanılmaktadır. Bu sebeple intraoküler uygulama için birçok spesifik ajan geliştirilmiştir. Onkolojide anti-VEGF ajanlarının sistemik uygulaması arteriyel hipertansiyon ve emboli riskinin artmasıyla bağlantılı görülürken, oftalmik endikasyonlar için kullanıldıklarında, bu ajanlar lokal olarak göz küresine ve çok daha küçük miktarlarda uygulanır. Bevacizumab ve Aflibercept gibi anti-VEGF ajanlar intravitreal uygulamadan sonraki otuz gün boyunca IC50 (VEGF biyolojik aktivitesinin %50'sini inhibe etmek için gerekli konsantrasyon) değerlerine yakın plazma seviyelerini korur, bu da kardiyovasküler yan etkileri potansiyel olarak mümkün kılmaktadır. Bu sebeple anti-VEGF ajanların, intraoküler olarak uygulansalar bile diyabetli hastalarda, yaşlılarda veya her ikisinde de kardiyovasküler olayları artırma olasılığı araştırılmıştır (1).

Miyokardiyal disfonksiyona neden olduğu bilinen çeşitli VEGF inhibitörleri için gözetim stratejilerinin optimal zamanlamasının belirlenmesi gerekmektedir. Sistemik kullanımda başlangıç değerlendirmesinden sonra, bazı hastalarda tedavi başlangıcının erken döneminde sol ventrikül disfonksiyonu geliştiği görülürken, bir kısmında daha geç ortaya çıkmaktadır. Başlangıç riski yüksekse, hedeflenen moleküler tedaviye başladıktan sonraki ilk 2-4 hafta içinde erken klinik takibi düşünmek uygun olmaktadır. Bundan sonra, kardiyak fonksiyonun periyodik olarak yeniden değerlendirilmesini önerir (2).

Ekokardiyografi invaziv olmayan kardiyovasküler değerlendirmede önemli bir yere sahiptir. Genel ultrason prensiplerinin geçerli olduğu incelemede üç boyutlu (3D) ekokardiyografide büyük ilerlemeler kaydedilmiş olsa bile, günümüzde iki boyutlu (2D) transtorasik ekokardiyografi kapsamlı bir ekokardiyografi çalışması için ana araç olarak kullanılmaktadır. Gerçek zamanlı 2D ekokardiyografi yüksek çözünürlük sağlar ve kalp yapılarının görüntüleri ve hareketleri hakkında detaylı anatomik ve fonksiyonel bilgiler elde edilebilmektedir. Doku doppler ve strain görüntüleme, diğer geleneksel ekokardiyografi ölçümlere ilave tanısal ve prognostik bilgi sağladığı için kapsamlı klinik ekokardiyografinin önemli parçası haline gelmiştir. Strain miyokard sistol ve diyastolü esnasında iki nokta arasındaki uzunluğun değişim yüzdesi olarak ifade edilebilir ve

yüzde(%) olarak gösterilir. Global sistolik strain kavramı bütün segmentlerden bir doğrultuda (longitudinal, sirkumferansiyal veya radial) alınan ortalama strain değerine işaret eder. Normal bir kalpte genellikle aort kapak kapandığı zaman en yüksek değerine ulaşır. Radial ve sirkumferansiyal strain negatif değerler alırken, radial strain pozitif değerler almaktadır. Birçok strain parametresi ölçülebilirken klinik pratikte longitudinal strain en çok yer bulmuştur (3).

Çalışmamız intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedavi edilen hastalarda 2D-STE tekniği ile kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği prospektif bir ekokardiyografi çalışmasıdır. Bu çalışmada sistemik kullanımda kardiyak fonksiyonları etkilediği gösterilen anti-VEGF ajanların, intravitreal kullanımı ile meydana gelebilecek değişiklikleri subklinik kardiyak disfonksiyonu göstermede önemli yeri olan GLS ile gösterilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca bu çalışmada elde ettiğimiz diğer ekokardiyografi bulguları ile anti-VEGF ajanların sol kalp yapılarında meydana getirdiği değişiklikler izlenecektir. Böylece intravitreal anti-VEGF ajanlarla tedavi sırasında ve sonrası oluşabilecek kardiyak disfonksiyon açısından uyanık olma konusunda yararlı olacaktır. Ve bu konuya ışık tutacak daha büyük çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

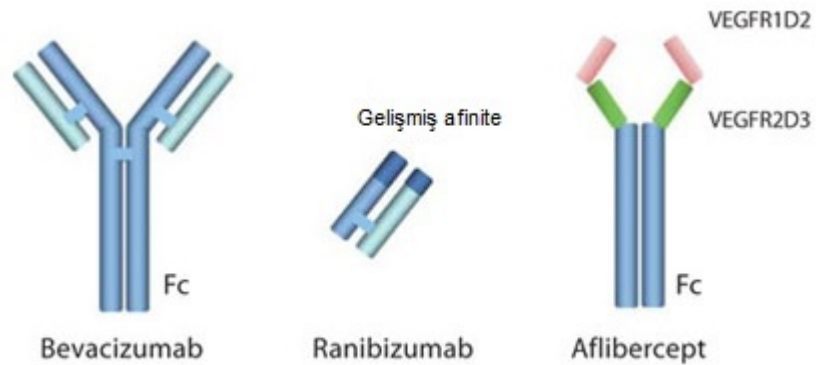
2.1 Anti-VEGF Ajanlar

2.1.1 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan çok fonksiyonlu bir büyüme faktörü ailesidir (4). VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E gibi birçok alt gruptan oluşmaktadır (5). VEGF, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların yanı sıra proliferatif diyabetik retinopati, prematür retinopatisi, retinal ven oklüzyonu gibi oküler neovasküler hastalıkları kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda da önemlidir (6). VEGF ve VEGF reseptörlerinin sentezini uyaran çeşitli faktörler mevcuttur. Hipoksi bu faktörlerin üretiminde anahtar rolü üstlenmektedir. Hipoksik ortamda HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 α) sentezi artarak VEGF sentezi hızlanmaktadır. VEGF üretimini hızlandıran diğer bir faktör inflamasyondur (7).

2.1.2 Anti- VEGF Ajanlar

Klinik pratikte kullanılan anti-VEGF ajanlar, VEGF veya VEGFR sentez basamağını etkileyerek veya VEGF-VEGFR etkileşimini bloke ederek etki ederler. Bu ajanlardan bazıları Şekil 1 de gösterilmiştir (8).



Şekil 1. Anti-VEGF ajanların yapısı (8)

2.1.2.1 Bevacizumab

VEGF-A izoformlarına bağlanarak etkisini antagonize eden monoklonal antikor olan bevacizumab (Avastin®, La-Roche, İsviçre) insanlarda kullanılan ilk anti-VEGF ajandır. Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Bevacizumab, VEGF-A'ya bağlanarak VEGF-A'nın VEGFR ile etkileşimini önler ve böylece neovaskülarizasyonu destekleyen VEGF sinyal yollarının aktivasyonunu engeller (1). In vivo çalışmalar, bevacizumabın damar büyümesini engellediğini, yeni oluşan damarların gerilemesini indüklediğini, sitotoksik kemoterapinin verilmesini kolaylaştırmak için damar sistemini normalleştirdiğini ve ayrıca tümör hücreleri üzerinde doğrudan etkileri olduğunu göstermiştir (9). Metastatik kolorektal kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olup intraoküler kullanım off-label olup standart bevacizumab dozu 0.05 ml içinde 1.25 mg'dır. Bevacizumabın tek doz enjeksiyonunu takiben insan vitreus örneklerinde yarılanma ömrü 3 ile 6.7 gün arasında değişmektedir (10).

2.1.2.2 Ranibizumab

Ranibizumab, rekombinant, bir IgG1 izotip monoklonal antikor fragmanıdır. Escherichia coli ekspresyon sisteminde üretilir ve yaklaşık 48 kDa moleküler ağırlığına sahiptir. VEGF-A'nın aktif formlarının reseptör bağlama bölgesine bağlanarak, VEGF-A'nın endotel hücre yüzeyindeki reseptörleri ile etkileşime girmesini önler, böylece endotel hücrelerinin proliferasyonunu, vasküler geçirgenliği ve yeni kan damarlarının oluşumunu azaltır (11). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda yapılan iyi tasarlanmış, faz III çalışmaları, 2 yıla kadar aylık intravitreal ranibizumab 0,3 veya 0,5 mg enjeksiyonlarının görme keskinliğini iyileştirdiğini göstermiştir (11).

2.1.2.3 Aflibercept

VEGF-A'nın tüm izoformlarına, VEGF-B'ye diğer anti-VEGF ajanlara göre daha fazla affinite gösteren, daha uzun etki süresine sahip olan, 115 kDa ağırlığında, insan rekombinant füzyon proteindir. Ranibizumab ve bevacizumab ile karşılaştırıldığında VEGF165 ve VEGF121'i iki kat daha fazla bloke eder. VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi bevacizumaba göre 120 kat ranibizuma göre 94 kat yüksektir. Afliberceptin yarılanma süresi diğer anti-VEGF ajanlardan daha uzun olup 4.7 gündür. Aflibercept plasental büyüme faktörüne de yüksek afiniteyle bağlanır (12). VEGF'ye ve plasental büyüme faktörüne büyük bağlanma afinitesi göz önüne alındığında, afliberceptin üç anti-

VEGF ajanının en güçlüsü olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların terapötik etkilerinin hala geçici ve eksik olduğu göz önüne alındığında, yüksek bir ekonomik yük anlamına gelen sık tekrar tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (12).

2.1.3 Anti-VEGF Endikasyonları

Anjiyogenez moleküler düzeyde sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu süreç kanser gibi çeşitli patolojik durumlarda düzensizdir. Tümörlerdeki pro- ve antianjiyogenik sinyal molekülleri arasındaki dengesizlik, genişlemiş, kıvrımlı ve sızdıran damarlarla karakterize anormal bir vasküler ağ oluşturur. Anti-VEGF tedavisi, çeşitli insan malignitelerinin tedavisi için önemli bir seçenek haline gelmiştir. Özellikle anti-VEGF antikoru bevacizumab , FDA tarafından kemoterapi ile kombinasyon halinde kanser tedavisi için onaylanan ilk anti anjiyogenik ajan olmuştur. Başlangıçta, intravenöz 5-florourasil bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde metastatik kolorektal kanserin tedavisi için onaylanmıştır. Daha sonra bevacizumab, skuamöz olmayan hücreli akciğer kanseri, metastatik renal hücreli karsinom ve glioblastoma multiforme'de çeşitli endikasyonlar için onaylanmıştır. Bevacizumabın antitümör aktivitesi , tek bir ajan olarak etkinlik gösterdiği renal hücreli karsinom hariç, öncelikle kemoterapi ile kombinasyon halinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, önemli sayıda hasta, tek ajan olarak veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığında anti-VEGF tedaviye yanıt vermemektedir (13).

Anti-VEGF ajanlar günümüzde oftalmoloji pratiğinde sıkça kullanılmaktadır. Koroidal neovaskülarizasyonda intravitreal olarak kullanılan ajanların etkinliklerin kanıtlandığı birçok çalışma mevcuttur. Diyabetik retinopatide (DRP) uzamış hiperglisemiye bağlı olarak VEGF sentezi olur ve artmış VEGF angiogenezis sonrasında proliferasyon ve makula ödeme yol açar. Bu sebeple anti- VEGF ajanların kullanımı olumlu sonuç vermektedir. Retinal ven oklüzyonu (RVO), retinal arter oklüzyonu neovasküler glokom, prematür retinopatisi, koroidal neovaskülarizasyon ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gibi durumlarda anti-VEGF kullanım endikasyonu vardır (8).

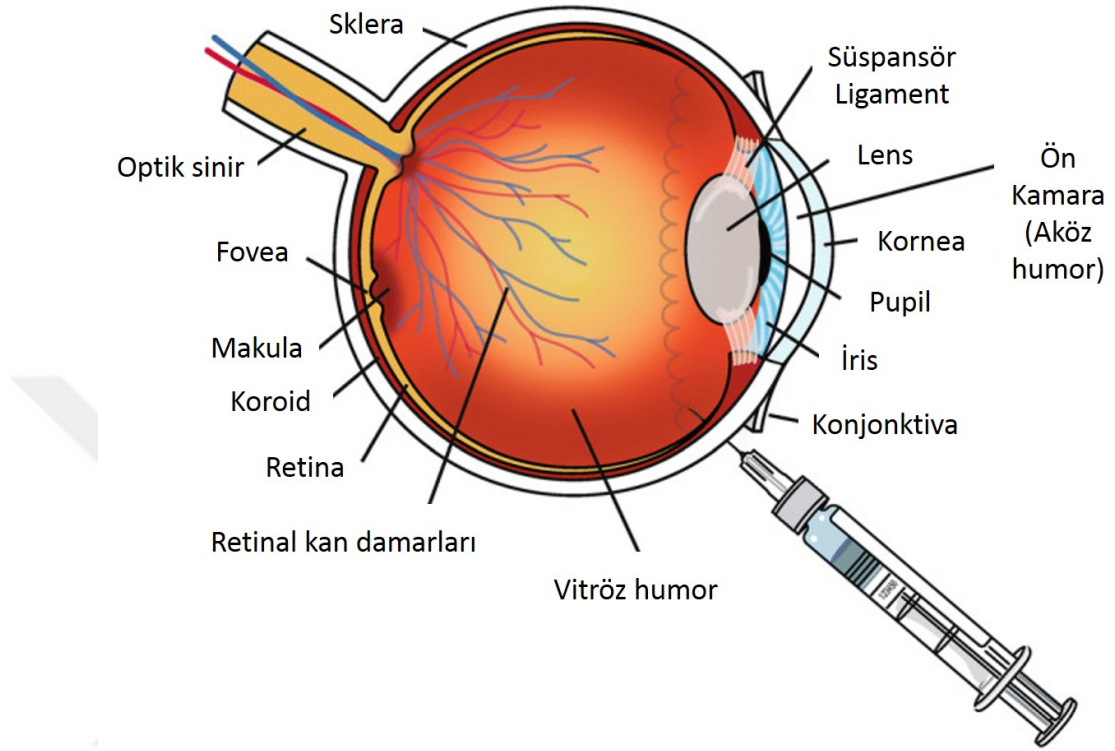
2.1.4 Anti-VEGF Ajanların İntravitreal Enjeksiyonu

İntravitreal enjeksiyon(IVI), oftalmolojide giderek daha önemli bir araç haline gelmektedir.Vitreus boşluğuna hava enjeksiyonu ilk olarak 1911'de Ohm tarafından retina dekolmanının onarımı için rapor edildi ve 1940'larda endoftalmi için antibiyotik enjeksiyonlarının kullanıldığı deneylerle tekniğe olan ilgi arttı (14). IVI, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik makula ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, patolojik miyopi, üveit ve daha pek çok hastalığın tedavisinde büyük bir devrime neden olmuştur. Ayrıca birçok ajanın oküler terapötik etkilerini artırma, ciddi sistemik advers olayların insidansını azaltma kabiliyetine dayalı olarak, çeşitli retinal ve koroid bozuklukları için şu anda en geçerli tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Avrupa Retina Uzmanları Derneği tarafından IVI için hazırlanan konsensüs raporunda işleme dair bazı önerilerde bulunulmuştur (15). Bu öneriler Tablo 1 de özetlenmektedir.

Tablo 1. İntravitreal enjeksiyon ile ilgili uzman konsensüs önerileri (15)

Konu	Öneriler
IVI için klinik ortam	Ameliyathane, uygun oda veya muayenehane
Anestezikler	Topikal anestezi Belirli bir madde veya teknik için tavsiye yok
Topikal antisepsi	Konjonktivaya en az 30 saniye boyunca %5 povidon-iyod topikal uygulanması veya Povidon-iyoda bağlı lokal tahrişi olan hastalar için klorheksidin kullanımı
Perioperatif antibiyotikler	Tavsiye edilmez
Pupil dilatasyonu	Kesin bir öneri yok, ancak IVI'dan sonra retina damar perfüzyonunu hemen inceleyebilmek için yeni başlayanlar için tavsiye edilebilir.
İğne ölçüsü ve uzunluğu	Sıvı enjeksiyonları için 30 gauge veya daha ince iğneler önerilir. Gerektiğinde daha büyük iğneler kullanılmalıdır.
Enjeksiyon yeri	Limbustan 3,5 ila 4 mm uzaklıkta pars planaya doğru enjekte edin. Hastalar tekrarlanan IVI alırsa enjeksiyon bölgelerini değiştirin.
Gözkapağı spekulumu	Steril spekulum önerilir.

IVI işlemi yapılırken doğru enjeksiyon bölgesi tespit edilmelidir. Enjeksiyon limbustan 3,5 ila 4 mm uzaklıkta olacak şekilde yapılmalıdır. Temel göz anatomisi ve intravitreal enjeksiyon yapılacak bölge Şekil 2’de gösterilmiştir (16).



Şekil 2. Oküler hastalıkların tedavisi için oküler anatomi ve intravitreal enjeksiyon (16)

2.1.5 Anti- VEGF Ajanlar ve Kardiyovasküler Risk

Antikanser tedavileri ve bunlardan biri olan anti-VEGF ajanlar sistemik kullanımda ya kendi toksik etkilerini uygulayarak ya da diğer ilaçların yan etkilerini artırarak kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilere sahip olabilmektedir (17). Akut kardiyak olay veya kronik bir durum olarak tanımlanan tedaviye bağlı kardiyovasküler toksisitenin tanınması ve yönetimi, rutin kanser bakımına sıkı bir şekilde entegre edilmiştir ve tedavi seçiminde önemli bir bileşen haline gelmiştir. Gelişmekte olan kardiyο-onkoloji alanı, kardiyovasküler toksisiteyi en aza indirmek ve uzun vadeli etkileri önlemek için stratejiler geliştirmektedir (17).

Anti-VEGF ajanlardan olan Bevacizumab, kolorektal kanser, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, glioblastoma, renal hücreli kanser dahil olmak üzere birçok ileri evre solid tümörün tedavisi için birinci veya ikinci basamak kemoterapidir ve kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bevacizumabın etkinliği birçok klinik çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, kullanımı hipertansiyon ve tromboembolizm gibi birçok kardiyovasküler olayla ilişkilendirilmiştir (18). Hipertansiyon, bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen yaygın bir advers olaydır ve klinik çalışmalarda bildirilen genel insidans %4-35'tir (1,19). VEGF inhibisyonunun endotelde nitrik oksit üretimini azalttığı, vazokonstriksiyona ve dolayısıyla periferik vasküler direncin ve kan basıncının artmasına neden olduğu öne sürülmüştür (20). Bevacizumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2-4'ünde konjestif kalp yetmezliği (KKY) geliştiği bildirilmektedir. KKY'den sorumlu ana mekanizmanın, sol ventrikül (LV) hipertrofisine yol açan kontrolsüz HT olduğu öne sürülmektedir (17). Öte yandan, hayvan çalışmaları, normal kardiyak büyümenin ve korunmuş kasılma fonksiyonunun, gelişmiş koroner anjiyogenez ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu nedenle, bevacizumab tarafından indüklenen kalpte koordineli doku büyümesinin ve anjiyogenezin bozulması, adaptif kardiyak hipertrofiden kalp yetmezliğine ilerlemeye katkıda bulunur (21).

Bevacizumab ve kemoterapi ile kombinasyon tedavisi, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar gibi arteriyel tromboembolizm riskinde artış ile ilişkilidir (22). Altta yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Herhangi bir arteriyel tromboembolizmin karakteristik özelliğinin, aterosklerotik plakların kararsızlığı ve buna bağlı trombositlerin aktivasyonu olduğu iyi bilinmektedir. Bevacizumabın VEGF nin anti-inflamatuar etkilerini azaltarak artan inflamasyona ve aterosklerotik instabiliteye ve ardından plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açabileceği öne sürülmüştür (22). Ek olarak VEGF, endotel hücrelerinin proliferasyonu ve onarımı için önemlidir. Bu nedenle, anti-VEGF tedavisi, endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesini azaltabilir, bu da endotel hücre disfonksiyonuna ve subendotelial kollajenin açığa çıkmasına neden olabilir. Subendotelial kollajen açığa çıkmasının bir sonucu olarak, doku faktörü aktive olur ve tromboz riskini artırır (20).

Onkolojide anti-VEGF ajanlarının sistemik olarak uygulanması, arteriyel hipertansiyon (HT) ve emboli riskinin artması gibi birçok olayla ilişkilendirilirken, oftalmik endikasyonlar için uygulanan ajanlar, lokal olarak göz küresine çok daha küçük

miktarlarda verilir. Bununla birlikte, klinik gözlemlerde anti-VEGF ajanların yaşlı ve/veya diyabetik olan hastalarda kardiyovasküler riski artırabileceği ifade edilmiştir (1).

Bevacizumab ve Aflibercept, intravitreal uygulamada onkolojik dozlarına göre çok düşük bir dozda kullanılmalarına rağmen, enjeksiyondan 30 gün sonrasına kadar IC50'lerine (VEGF biyolojik aktivitesinin %50'sini inhibe etmek için gerekli konsantrasyon) yakın plazma seviyelerini korur, bu da kardiyovasküler yan etkileri potansiyel olarak mümkün kılmaktadır (23). 2018 yılında Zarbin, anti-VEGF ajanlarının sistemik uygulamasının bu komplikasyonlarla ilişkili olduğunu kabul ederek, intravitreal enjeksiyonu takiben serbest plazma VEGF seviyelerindeki azalmanın benzer sonuçlara yol açabileceğini belirtmiştir. İntravitreal uygulamadan sonra sistemik ciddi advers olayların sıklığı düşük olmasına rağmen, yakın zamanda inme veya diğer olayları olan hastalarda sistemik komplikasyon riski daha yüksek olabileceğini ifade etmiştir (24). 2008 yılında Pan American Collaborative Çalışma grubu tarafından yayınlanan çalışma, diyabeti olan ve olmayan 1173 hastanın retrospektif bir araştırmasıydı ve intravitreal bevacizumab ile tedaviden sonra bir yıl boyunca aylık olarak takip edilen hastaları içeriyordu. Sistemik advers olay olarak sistemik kan basıncında akut yükselme 7 (%0,59) kişide, vasküler hasar 6 (%0,5) kişide, miyokard enfarktüsü 5 (%0,4) kişide, iliak arter anevrizması 2 (%0,17) kişide, ayak parmağı amputasyonları 2 (%0,17) kişide ve ölüm 5 (%0,4) kişide görülmüştür. Oküler komplikasyon olarak bakteriyel endoftalmi 7 (%0,16) kişide, traksiyonel retina dekolmanı 7 (%0,16) kişide, üveit 4 (%0,09) kişide ve 1'er kişide retina dekolmanı ve vitreus dekolmanı vakası görülmüştür (25). Maksimum 73 aylık takip süresi olan yakın tarihli bir retrospektif vaka kontrol çalışmasında, Bevacizumab ile tedavi edilen yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 5000'den fazla hasta kaydedilmiş ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış görülmüştür (OR 1.69; GA %95). 1.54–1.84, $p < 0.001$) (26).

2.2 Kalbin Yapısı ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.2.1 Sol Ventrikül Yapısı ve Fonksiyonu

Sol ventrikül(LV), sağ ventrikülün(RV) arkasında ve sol atriumun(LA) altında yer almaktadır. Sol atriumdan mitral kapak aracılığıyla gelen kanın aort kapaktan geçerek aortaya pompalanması sağlar. Apeks ve interventriküler septum(IVS) ile prekordiyuma,

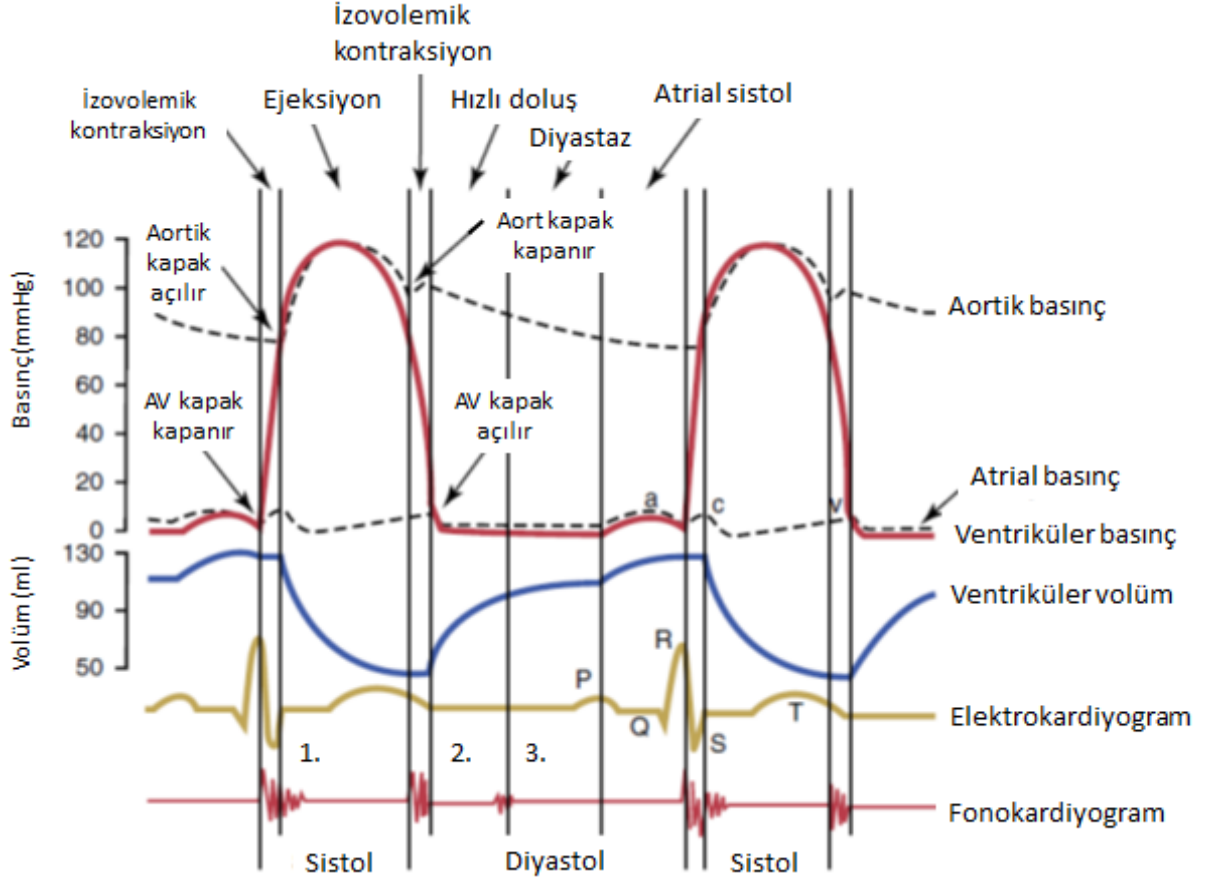
alt-arka bölümü ile diafragma ile komşudur. Sol ventrikülün en geniş yüzünü serbest veya lateral duvarı oluşturmaktadır. İnterventriküler septumun kalınlığı 6-8 mm iken serbest duvarın kalınlığı 8-10 mm'dir. Sol ventrikül serbest duvar bazale doğru en kalın apekse doğru gittikçe incelmektedir. Normalde sol ventriküler serbest duvarı ve septal duvar kalınlıkları sağ ventrikül serbest duvarının üç katıdır (27).

Sol ventrikülün giriş kanalını mitral anulus fibrozus, mitral yaprakçıklar ve chorda tendinea oluşturmaktadır. İnterventriküler septum, serbest duvar ve ön mitral yaprakçık ise sol ventrikülün çıkış yolunu(LVOT) oluşturmaktadır. Mitral kapak anulus üzerinde yüzey alanı birbirine eşit olan anterior ve posterior yaprakçıklardan meydana gelmektedir. Anterior yaprakçığın serbest kenarı daha uzun olup anulusa bağlı kenarı daha kısadır. Bu durum anterior yaprakçığın posteriora göre daha hareketli olması ile sonuçlanmaktadır. Sol ventrikül içerisinde sistol sırasında mitral kapağın yaprakçıklarının stabilizasyonundan sorumlu olan papiller kaslar bulunmaktadır. Bunlar ventrikülün anterolateral ve posteromedial bölgelerine yerleşmektedir ve chorda tendinea'lar vasıtasıyla sırasıyla anterior ve posterior yaprakçıklara tutunmaktadır (28).

Tipik olarak sağ dominant bir sistemde sol anterior inen arter (LAD) LV'nin, anterior ve anterolateral duvarların mid ve bazal segmentleri ile anterior septum ve tüm apikal segmentleri beslemektedir. Sirkümfleks arter (CX) mid ventriküler ve inferolateral segmentlerin bazalini beslemektedir. Sağ koroner arter (RCA) ise mid ventriküler ve inferior duvar bazali ile septumun inferiorunu kanlandırmaktadır (27).

2.2.1.1 Sistolik ve Diyastolik Evreler

Kalp siklusu sistol ve diyastolden meydana gelmektedir. Bu evreler kendi içinde farklı kısımlara ayrılmış olup Şekil 3'te gösterilmiştir (29).



Şekil 3. Sol ventrikül için kardiyak döngü (29)

2.2.1.1.1 İzovolümik Relaksasyon Dönemi

Sistol sonunda ventriküler relaksasyon aniden başlar ve hem sağ hem de sol intraventriküler basınçların hızla düşmesine izin verir. Kasılmış ventriküllerden gelen kanla henüz dolmuş büyük arterlerdeki yüksek basınç, kanı hemen ventriküllere doğru geri iter, bu da aort ve pulmoner kapakları kapatır. 0.03 ila 0.06 saniye daha, ventriküler hacim değişmemekle birlikte ventriküler kas gevşemeye devam eder, bu da izovolümik veya izometrik gevşeme periyoduna yol açar. Bu dönemde intraventriküler basınçlar hızla düşük diyastolik seviyelerine geri döner. Ardından, yeni bir ventriküler pompalama döngüsüne başlamak için atrioventriküler(AV) valfler açılmaktadır (29).

2.2.1.1.2 Ventriküllerin Dolması

Ventriküler sistol sırasında, kapalı olan AV kapakların kapalı olmasından dolayı sağ ve sol atriyumda büyük miktarda kan birikir. Bu nedenle sistol biter bitmez ventrikül basınçları tekrar düşük diyastolik değerlerine düşmesiyle birlikte atriyumlarda artan basınçlar hemen AV kapaklarını açarak kanın ventriküllere hızlı bir şekilde akmasını sağlar. Bu döneme ventriküllerin hızlı dolma dönemi denir.

Sağlıklı bir kalpte, hızlı dolum periyodu diyastolün ilk üçte biri kadar sürmektedir. Diyastolün orta üçte biri sırasında, normal olarak ventriküllere sadece az miktarda kan akar. Bu, damarlardan atriumlara boşalmaya devam eden ve atriumlardan doğrudan ventriküle geçen kandır. Bu diyastazis dönemi olarak adlandırılır. Diyastolün son üçte biri sırasında, atriyum kasılır ve ventriküllere kan akışına ek bir itme sağlar. Bu mekanizma, her kalp döngüsü sırasında ventriküllerin doldurulmasının yaklaşık %20'sinden sorumludur (29).

2.2.1.1.3 İzovolemik Kontraksiyon Dönemi

Ventriküler kasılma başladıktan hemen sonra, ventriküler basınç aniden yükselir ve AV valflerinin kapanmasına neden olur. Ardından, ventrikülün semilunar (aort ve pulmoner) kapakları aort ve pulmoner arterdeki basınçlara karşı açmaya yetecek basıncı oluşturması için ek bir 0.02 ila 0.03 saniye gerekir. Bu dönemde ventriküllerde kasılma olur, ancak boşalma olmaz. Bu periyoda izovolümik veya izometrik kasılma periyodu denir. Bu evrede kalp kası gerilimi artar, ancak kas liflerinde ya hiç kısalma olmaz ya da çok az kısalma olur (29).

2.2.1.1.4 Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi

Sol ventrikül basıncı 80 mm Hg üzerine ve sağ ventrikül basıncı 8 mm Hg üzerine çıktığında ventrikül basınçları semilunar kapakları açar. Ardından kan ventriküllerden aorta ve pulmoner artere atılır. Diyastol sonunda ventriküllerdeki kanın yaklaşık %60'ı sistol sırasında atılır; Atılan kısmın yaklaşık %70'i, ejeksiyon periyodunun ilk üçte biri sırasında dışarı akar, kalan %30'u ise sonraki üçte ikisi boyunca boşalır. Bu nedenle, ilk üçte birine hızlı fırlatma periyodu ve son üçte ikisine yavaş fırlatma periyodu denir (29).

2.2.2 Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirmesi

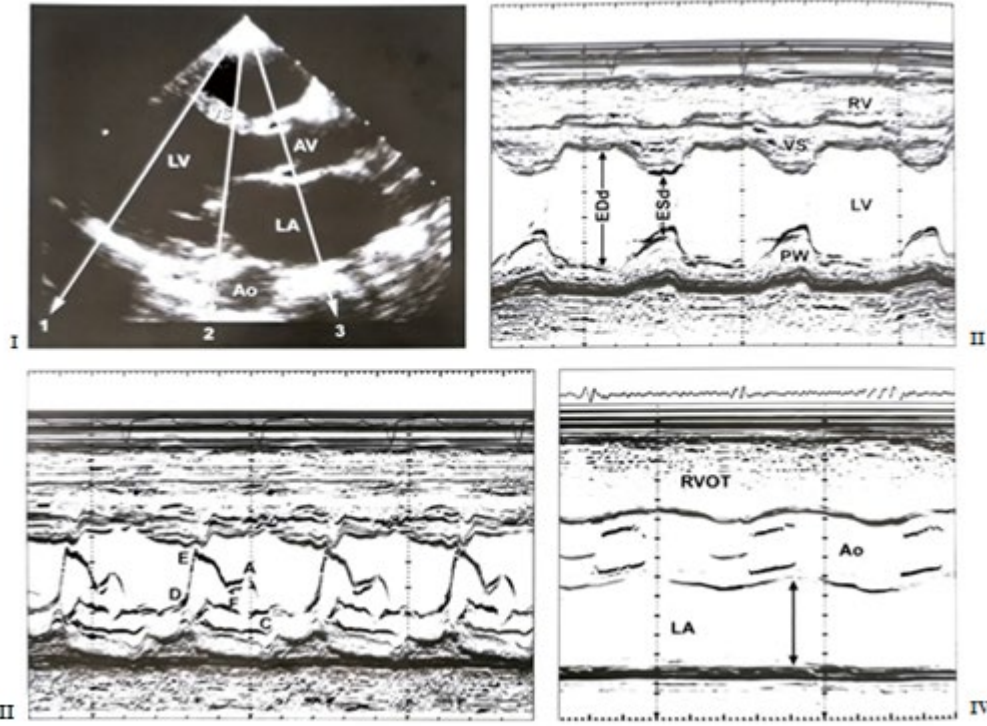
Ekokardiyografi günümüzde kardiyolojide çeşitli klinik ortamlarda uygulanabilir olup non-invaziv ve en sık kullanılan tetkiklerden biridir. Bu işlem birçok modaliteyi içerir ve birlikte değerlendirildiğinde kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme ortaya çıkar. Ekokardiyografik incelemede doğru yorumlamak kadar yüksek kaliteli görüntüler almak ve doğru Doppler akım kayıtları elde etmek de önemlidir. Bundan dolayı ekokardiyografi oldukça operatör bağımlı bir işlemdir.

Transtorasik değerlendirme yaparken operatör hastanın sağ veya sol tarafına oturabilir. Ekokardiyografik değerlendirme yapılırken hasta sırtüstü yatar pozisyonundan sol dekübit pozisyona kadar değişik pozisyonlar verilebilir.

Amplitüd ölçümüne dayanan A mod'dan başlayarak parlaklık ölçümüne dayanan B-mod ardından hareketin algılanması prensibine dayanan M-mod geliştirilmiştir. Ardından iki boyutlu (2D) , üç boyutlu (3D) , renkli doppler , doku doppler ve strain görüntülemenin ekokardiyografi pratiğine girmesiyle sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir (30).

2.2.2.1 M-Mod Ekokardiyografi

Sol ventrikül işlevlerinin kantitatif değerlendirmesi amacıyla ilk olarak M-mod ekokardiyografi kullanılmıştır. Bunda kısa aks görüntüler kullanılmakta olup en büyük dezavantajı ventrikül fonksiyonlarını yalnızca tek düzlemde değerlendirmesidir. M-modda temporal çözünürlük, 2D ekokardiyografiye göre çok daha iyi olmakla birlikte tüm sol ventrikülü göstermemesi ve gerçek kısa aks çapı elde edilememesi bu potansiyel üstünlüğü azaltmaktadır (31). M mod görüntü en iyi şekilde bir 2D ekokardiyografik görüntü rehberliğinde, imleci incelenmek istenilen yapı üzerine yerleştirilerek türetilmektedir. Sol kalbin M- mod ile incelenmesi Şekil 4'te gösterilmiştir (32).



I: Parasternal uzun eksen 2D ekokardiyografi rehberliğinde; M mod imleci 1, ventriküler; 2, mitral kapak; 3, aort kapak seviyesine yerleştirilmiştir. II: Midventriküler M mod kaydı. III: Mitral kapak seviyesindeki M mod kaydı. IV: Aort kapak seviyesinden alınan M mode kaydı. EDd, Sol ventrikül end diyastolik çapı; ESd, Sol ventrikül end sistolik çapı; A, Atrial sistol ile peak açılım; C, Mitral kapağın kapanması; D, Mitral kapak açılmadan önce sistol sonu açıklık; E, Mitral erken açılım zirvesi; F, Mid-diyastolik kapanma. Ao: Aort, AV: Aort kapağı , LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül, PW: Arka duvar, RV: Sağ ventrikül, RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu , VS: Ventriküler septum

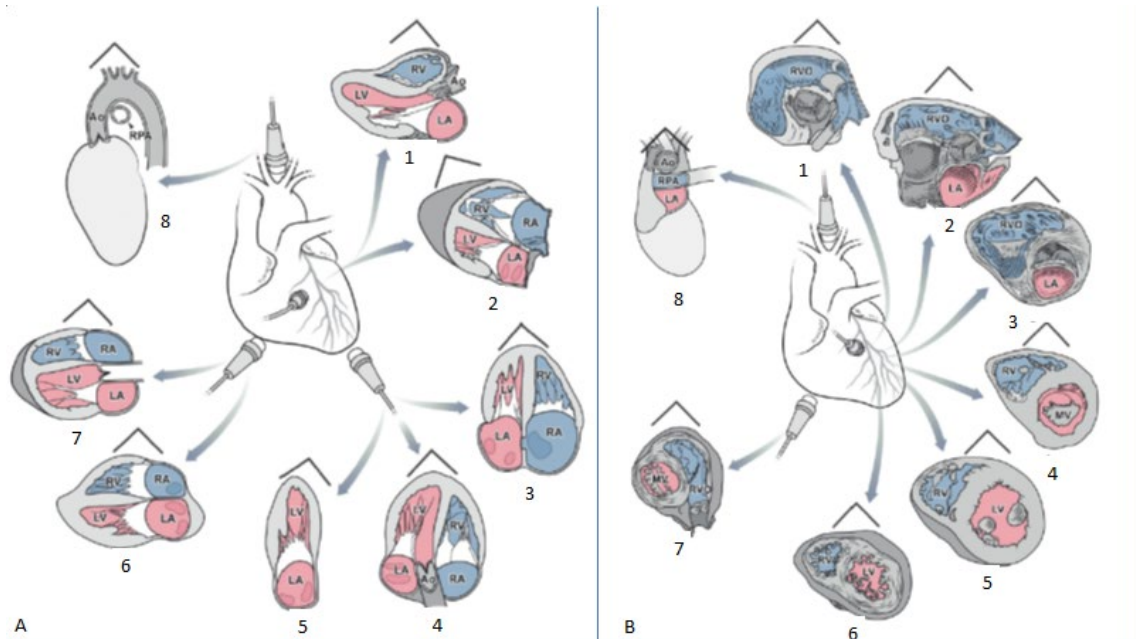
Şekil 4. M mod ile sol kalbin görüntülenmesi (32)

M mod ile sistolik ve diyastolik LV kavite boyutlarından yola çıkılarak ventriküler hacimler, fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu(EF) hesaplanabilmektedir. M mod ile ek bir sistolik fonksiyon göstergesinde E noktası septum ayrışması (E point to septal separation- EPSS), yani mitral anterior leaflet açıldığında en önde olduğu noktanın (E noktası) interventriküler septuma olan uzaklığıdır. Uzaklığın 8 mm veya daha fazla olması anormal kabul edilir (33).

2.2.2.2 İki Boyutlu (2D) Ekokardiyografi

2D Ekokardiyografi incelemesi genellikle hasta sol yanına yatarken ve prob sol sternal pozisyonda iken uzun aks görüntüleme ile başlamaktadır. Burada LV, aorta, LA,

mitral ve aortik kapak değerlendirilebilir. Probun saat yönünde 90° döndürülmesiyle parasternal kısa aks görüntüsü elde edilir. Bu görüntüde probun kuyruğu açılarak LV apeksten bazale kesitler halinde incelenebilir. Ayrıca mitral, aort ve pulmoner kapak değerlendirilebilir. Ardından apikal görüntüler elde etmek için prob kalp tepe atımının hissedildiği yere yerleştirilmelidir. Burada uygun açı bulunarak kalbin dört boşluk görüntüsü elde edilir. Bu planda LV'nin apikal, septal ve lateral duvarı görüntülenebilmektedir. Probun hafif süperiora yönlendirilmesiyle aort kapak ve proksimal asendan aort görüntüleme alanına girer ve bu görüntü apikal beş boşluk olarak isimlendirilir. Ardından probun 90° döndürülmesiyle apikal iki boşluk görüntü elde edilebilir. Subkostal inceleme için hasta sırtüstü yatar pozisyona getirilmelidir. Bu pozisyonda interatrial septum ve interventriküler septuma ışınlar dik düşmekte olup bu yapıların incelemesini kolaylaştırır. İnferior vena cava bu açıdan değerlendirilebilmektedir. Suprasternal görüntüleme için hasta yine sırtüstü yatar pozisyonda ve başı hiperekstansiyonda olacak şekilde yatmalıdır. Bu pozisyondan aorta ve pulmoner arterler ve büyük damar yapıları iyi değerlendirilebilmektedir (27). Uzun ve kısa eksenlerde transducer pozisyonuna göre elde edilen görüntüler Şekil 5'te gösterilmiştir (34).



A: Dört standart prob pozisyonunda elde edilen görüntülerin longitudinal çizimleri. Parasternal uzun eksen görünüşü(1), parasternal sağ ventrikül içeri akım görüntüsü(2), apikal dört boşluk görünümü(3), apikal beş boşluk görünümü(4), apikal iki boşluk görünümü(5), subkostal dört boşluk görünümü(6), subkostal uzun

eksen(beş boşluklu) görünüm(7) ve suprasternal çentik görünümü(8).B: Kısa eksen görüntülerinin çizimleri. Sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner valv(1), aortik valv ve sol atrium(2), sağ ventrikül çıkış yolu(3), ventriküler bazal seviyede(mitral kapak seviyesi) sol ventrikül(4), midventriküler seviyedeki görüntü(5), sol ventrikül apeks seviyesi(6). Subkostal pencereden sağ ventrikül çıkım yolu(7), suprasternal pencereden aortun kısa eksen görünüşü(8).

Şekil 5. Uzun ve kısa eksenlerde prob pozisyonu ve elde edilen görüntüler (34)

2.2.2.3 İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2D ekokardiyografi kalp boşluk volümlerinin ve EF'nin değerlendirilmesinde standart klinik yaklaşımdır. Mevcut klinik kullanımda sol ventrikül hacimlerini hesaplamada en yaygın Simpson yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde LV birbirine paralel birçok düzleme bölünür. Sonrasında her düzlemin alanı hesaplanır ve toplanmaktadır. Simpson yönteminin doğru uygulanabilmesi için endokard ve diğer kalp yapılarının yüksek kalitede görüntülenmesi gerekmektedir (35).

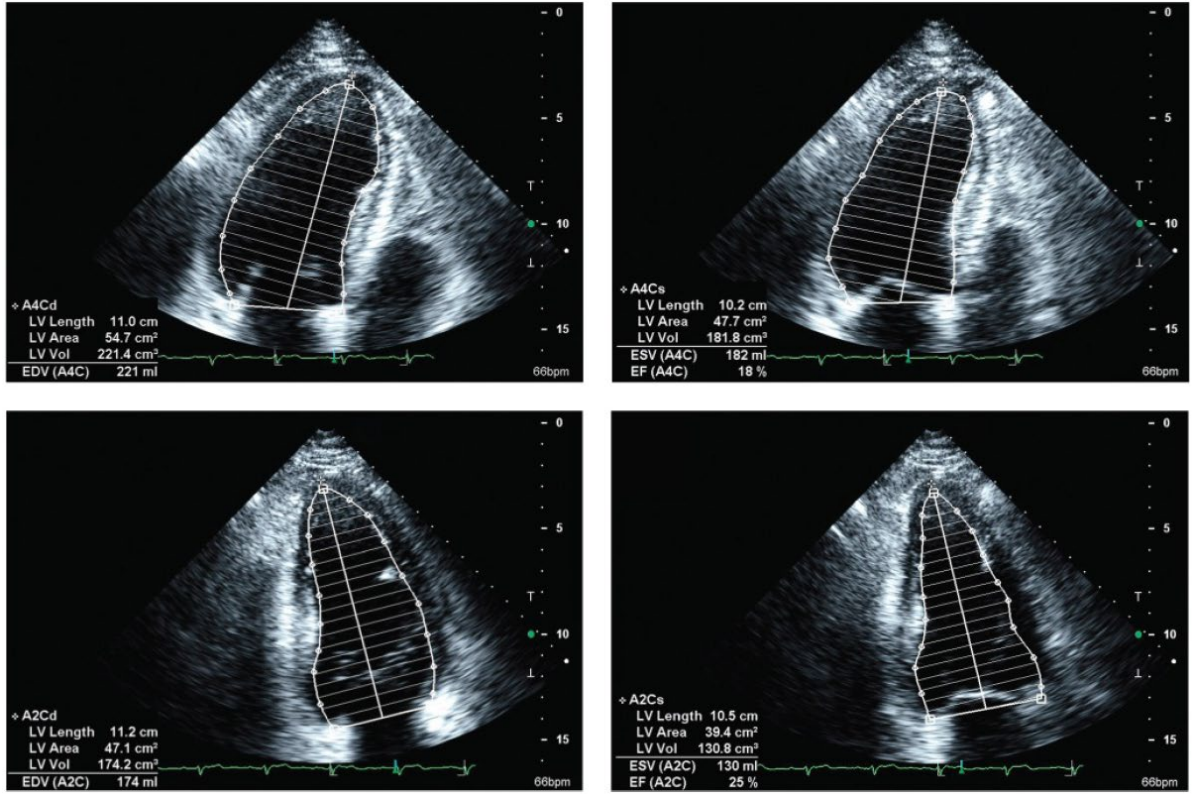
2.2.2.3.1 Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)

Global LV fonksiyonun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan kavram ejeksiyon fraksiyonudur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), diyastol sonu hacmin her bir sistolde ne kadarının LV'den atıldığına basit bir ölçüdür. EF, aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$LVEF = \frac{(LV \text{ diyastol sonu hacim} - LV \text{ sistol sonu hacim}) \times 100}{LV \text{ diyastol sonu hacim}}$$

LVEF, önemli kardiyak durumlarda klinik sonucun güçlü bir öngördürücüsüdür ve intrakardiyak defibrilatör veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi ileri tedavilere karar vermede önemli yeri vardır (36). LVEF çoğunlukla 2D ekokardiyografik görüntülerden göz ile değerlendirilerek belirlenir. Görsel değerlendirme tecrübeli ekokardiyografi uzmanları tarafından yapıldığında güvenilir olmakla birlikte hesaplanan EF 'de gözlemciler arasında kayda değer değişkenlik ortaya çıkabilmektedir (37). Bundan hareketle LVEF değerinin mümkün mertebe nicel olarak ölçülmesi önerilmektedir.

LVEF hesaplamak için birçok farklı yöntem mevcut olup en sık disk toplamı veya iki düzlemlı Simpson yöntemi kullanılmaktadır. LV endokard sınırı bir apikal veya iki apikal ortogonal pencereden görüntülenerek belirlendikten sonra çok sayıda silindir oluşturulur. Bu sayede EF hesaplanabilmektedir. LVEF, Simpson yöntemiyle EF hesaplama Şekil 6’da gösterilmiştir (32).



Şekil 6. Simpson Yöntemi ile LVEF hesaplanması (32)

Üstte apikal dört boşluk, altta apikal iki boşluk sistol ve diyastol sonu görüntüleri.

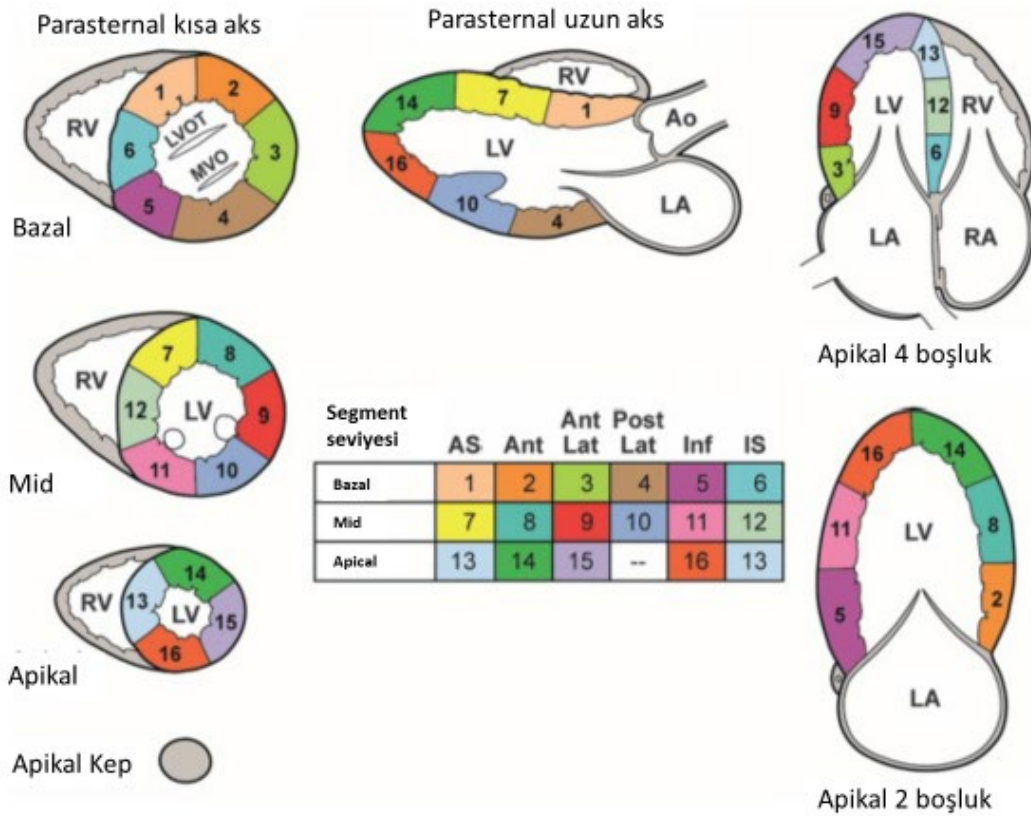
2.2.2.3.2 Bölgesel Duvar Hareket Analizi

Ekokardiyografik görüntülemelerde sol ventrikül tabanda altı, mid bölgede altı ve apekte beş segment olarak 17 parçaya ayrılmıştır. Apikal bölge septal, anterior, lateral, inferior ve apikal kep olarak beş parçadan oluşmaktadır. Bölgesel kasılma değerlendirilirken o segmentin hareketliliğinden ziyade duvar kalınlaşması olup olmadığına bakılmalıdır (38).

Bireysel segmentlerin kontraktilitesine dayalı sayısal bir puanlama sistemi oluşturulmuştur. Normal duvar hareketi 1, hipokinezi 2, akinezi 3, diskinezi 4 puan olarak değerlendirilir. Elde edilen toplam puan tüm segment sayısına bölünerek duvar hareketi puan endeksi (WMSI) elde edilir. Bu değer bölgesel hareket düzensizliğinin yaygınlığını temsil etmektedir ve normal değeri birdir .

$$WMSI = \frac{\text{Duvar hareketi skorlarının toplamı}}{\text{Görüntülenmiş olan segment sayısı}}$$

Sol ventrikülün 17 segmente ayrılmış hali aşağıda Şekil 7’de gösterilmiştir (32).



Şekil 7. Sol ventrikülün segmentleri (32)

2.2.2.4 Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi ile myokardiyal dokunun ve kanın Doppler etkisi kavramı kullanılarak kalp fonksiyonları hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Doppler etkisi hareket edebilen bir ses kaynağının frekansının transdüserle doğru hareketiyle artarken, transdüserden uzaklaştıkça azalması prensibine dayanmaktadır. Kalp için bu hareketli dalga kaynakları kan hücreleri, mitral anulus veya miyokard olabilmektedir (39).

Doppler ekokardiyografi, nabızlı dalga (pulsed wave- PW) veya sürekli dalga (continuous wave-CW) kullanılarak elde edilebilir. PW modunda sadece tek bir ultrason kristalinden çıkan ses dalgaları yalnızca belirlenen bölgeye gönderilmekte olup o bölgeden yansıyan dalgalar tekrar alınır. Yayılan ve geri dönen ultrason demeti aynı kristal tarafından algılandığından, geri dönen sinyallerin maximum algılanma frekansı kristalden çıkan frekansın yarısına eşittir. Buna Nyquist frekans denir. CW modunda ise transdüserde bulunan kristallerden biri sürekli dalga yayarken ikinci bir kristal yansıtılan dalgaları kaydetmektedir. Bu sayede ölçülebilen maksimum frekans dalga tekrarlama frekansı veya Nyquist frekans ile sınırlandırılmaz. Ayrıca CW doppler, PW dopplerin aksine bir doğru boyunca meydana gelen en yüksek akım hızını algılamak ve kaydetmek için kullanılmaktadır (40). PW ile CW dopplerin klinik kullanımı ve karşılaştırılması Tablo 2’de özetlenmiştir (32).

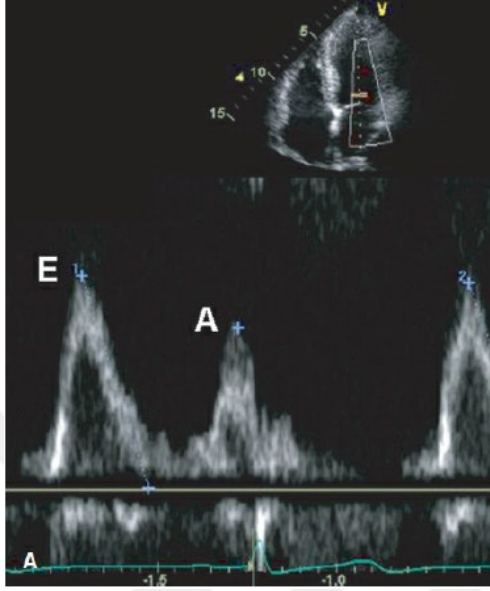
Tablo 2. PW ve CW Dopplerin Karşılaştırılması (32)

Pulsed Wave (PW)	Continuous Wave (CW)
Örneklem imlecinin yerleştirildiği alana ait akım hızlarını ölçer.	Ultrason dalgası boyunca olan tüm akım hızlarını ölçer.
Maksimum ölçülebilir hız (Nyquist limit) aliasing (sinyal frekansında bozulma) olmadan genellikle < 2 m/s	Yüksek hızları ölçebilme ≤ 9 m/s
Kalp içindeki belirli bir noktanın, düşük seviyedeki hız ölçümü için uygundur.	Kalp içi orifisler boyunca zirve hızların ve gradiyentlerin ölçümü için uygundur.
Klinik Uygulamalar: • LVOT hızı ve TVI (Hız-zaman integrali) • Diyastolik fonksiyon/dolum • Mitral içeri akış hızı • Pulmoner ve hepatik ven hızları • Mitral annulus hızı (DTI) • Akım bozukluğunun yeri	Klinik Uygulamalar: • Tepe akım hızı ve TVI (Hız-zaman integrali) • Valvüler basınç gradiyenti • Basınç yarılanma zamanı • Dinamik LVOT gradiyenti • Pulmoner basınç • Dp/dt

2.2.2.4.1 Mitral Kapak Uçlarının İçeri Akım Hızı

Mitral içeri akım hızı diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biridir. Doppler kaydını elde edebilmek için PW örneklem imleci mitral valfin leafletlerinin birleştiği yere koyulmalıdır. Mitral kapağın içeri akım hızından erken diyastolik akım (E), atrium kontraksiyonu ile meydana gelen geç diyastolik akım (A) ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DT) elde edilebilmektedir. Normalde E dalgası, A dalgasından büyük olması gerekmektedir. $E/A < 1$ olması diyastolik fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. E dalgasının pik yaptığı noktadan sıfır noktasına gelmesi

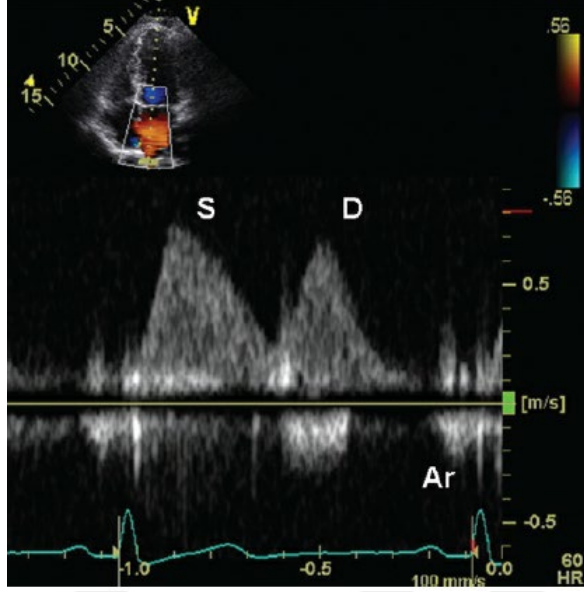
arasında geçen zaman olarak tanımlanan deselerasyon zamanı relaksasyon bozukluğu olan hastalarda uzamıştır (41). Şekil 8'deki normal mitral doluş örneğinde E ve A dalgaları gösterilmiştir (30).



Şekil 8. Normal mitral doluş örneği (30)

2.2.2.4.2 Pulmoner Venöz Akım

Pulmoner venlerin akım paterninin gösterilmesi için apikal 4 boşluk görüntüde PW doppler kullanılmaktadır. Pulmoner venden kaliteli bir doppler kaydı elde etmek zor olabilmektedir. PW doppler örneklem imleci yerleştirilirken renkli dopplerden faydalanmak gerekebilir. Pulmoner ven doppleri, diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinin yanında mitral kapak yetersizliğinin ciddiyeti ve pulmoner ven darlığının değerlendirilmesinde kardiyoloji pratiğinde önemlidir (42). Şekil 9'da normal pulmoner ven akım paterni olup sistolde oluşan S dalgası, diyastolik D dalgası ve atrial sistoldeki tersine akımı gösteren Ar dalgası gösterilmiştir (30).



Şekil 9. Normal pulmoner venöz akım örneği (30)

2.2.2.4.3 Bernoulli Eşitliği

Doppler ekokardiyografi modifiye Bernoulli eşitliği vasıtasıyla kalp boşlukları arasındaki basınç gradiyentlerinin hesaplanmasında büyük öneme sahiptir. Orifisin proksimali ve orifis düzeyündeki kanın velositesinden basınç gradient aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$Gradient = 4[(Orifis\ velositesi)^2 - (Proksimal\ velosite)^2]$$

Darlığın proksimalindeki pik akım velositesi 1 m/s den daha küçükse ihmal edilebilir. Böylece modifiye Bernoulli eşitliğine göre basınç gradienti darlık boyunca ölçülen jet akımın pik velositesinin 4 katına eşittir (43). Triküspit yetmezliğinin (TY) varlığında pulmoner arter (PA) basıncı hesaplanabileceği gibi mitral yetmezliğin(MY) varlığında sol atrium basıncı hesaplanabilir (44):

$$Pik\ PA\ basıncı = 4(TY\ velositesi)^2 + RA\ basıncı$$

$$LA\ sistolik\ basıncı = Sistolik\ kan\ basıncı - 4(MY\ velositesi)^2$$

2.2.2.4.4 dP/dt İle Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sol ventrikül kontraktilitesini gösteren değerlerden bir tanesi olup MY si olan hastalardan CW doppler vasıtasıyla elde edilip hesaplanabilmektedir. İzovolümetrik kontraksiyon sırasındaki basınç değişimini yansıtan bu değer, geleneksel olarak invaziv yöntemlerle de elde edilebilir. MY jet velositesindeki daha hızlı yükseliş artmış kontraktilite ile ilişkilidir. Benoulli denkleminde göre 1 ve 3 m/s arasındaki basınç değişimi 32 mmHg'dir. MY jetinin 1'den 3 m/s' ye ulaşması için geçen süre ölçülerek dP/dt şu şekilde hesaplanır:

$$dP/dt = 32 \text{ mmHg/zaman}(s)$$

Ekokardiyografik olarak ölçülen bu değer invaziv olarak elde edilen değerle iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Hesaplanan değer 1200 mmHg/s 'den büyük olması normal kabul edilir (45).

2.2.2.5 Renkli Doppler Görüntüleme

Renkli doppler görüntüleme, pulsed doppler prensibine bağlı olarak yapılmaktadır. Kardiyovasküler sistemde kavite içi kan akımını, oluşan jet ve türbülansın büyüklüğünü, hızını ve yönünü mavi, kırmızı ve yeşil olarak veya bu renklerin kombinasyonu halinde göstermektedir. Görüntülenecek alanın büyüklüğü ve konumu kolaylıkla ayarlanabilmektedir.

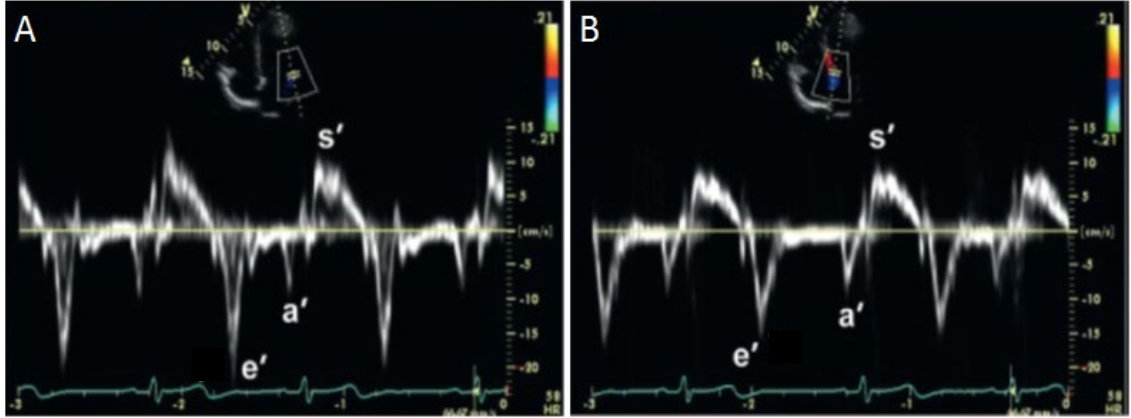
Renkli doppler hemodinamik incelemenin önemli bir ögesidir. İki ve üç boyutlu ekokardiyografi ile kapak darlıkları ve yetersizliklerinin değerlendirilmesinde, şantların varlığının araştırılmasında ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi gibi birçok durumda kullanılmaktadır (30).

2.2.2.6 Doku Doppler Görüntüleme

Doku doppler görüntüleme (TDI), miyokardiyal dokunun hızını kaydetmektedir. Kan ve eritrositlerin çok daha fazla olan hızlarının (10 ila 150 cm/s) ölçüldüğü PW dopplere kıyasla daha yavaş olan miyokardiyal hızları (1 ila 20 cm/s) kaydedebilmektedir. TDI ile doğru ölçüm yapabilmek adına ultrason ışınının miyokardiyal doku hareketine mümkün olduğunca paralel olması sağlanmalıdır. Bu durum bilhassa mitral ve triküspit kapağın lateral annulus hızlarının tespitinde önem arz etmektedir (32).

2.2.2.6.1 Miyokard Gevşemesinin Değerlendirilmesi

Mitral kapak annulusunun doku doppler ile ölçülen erken diyastolik hızı (e') LV miyokard gevşemesinin en önemli göstergesi olup diyastolik değerlendirmenin temel taşıdır. Mitral anulus hızının tespitinde apikal görüntüleme kullanılmaktadır. Annulusun çeşitli yerlerinden ölçüm yapılabilmeyle birlikte genellikle ölçüm septal ve lateral anulustan yapılmaktadır (30). Genç yetişkinlerde normalde lateral $e' > 15$ cm/s , septal $e' > 10$ cm/s olup index e' değerini bulmak için septal ve lateral değerlerin ortalamasının alınması önerilmektedir (41). Mitral anulusa yapılan cerrahi girişimler ve komşuluğundaki segmenter duvar hareket bozuklukları e' değerini etkilemektedir. Atriyal kasılma sonucu olan mitral annulusun geç diyastolik hızı a' de erken diyastolik disfonksiyon sırasında mitral A dalgası gibi artarmaktadır (46). Septal ve lateral mitral anulustan yapılan normal hız ölçümleri Şekil 10'da gösterilmiştir (30).



A lateral mitral anulustan, B septal mitral anulustan kaydedilmiştir. Lateral ölçümlerin septal ölçümlerden daha büyük olduğu dikkat çekmektedir. s' mitral anülüsün sistoldeki hareket hızını göstermektedir.

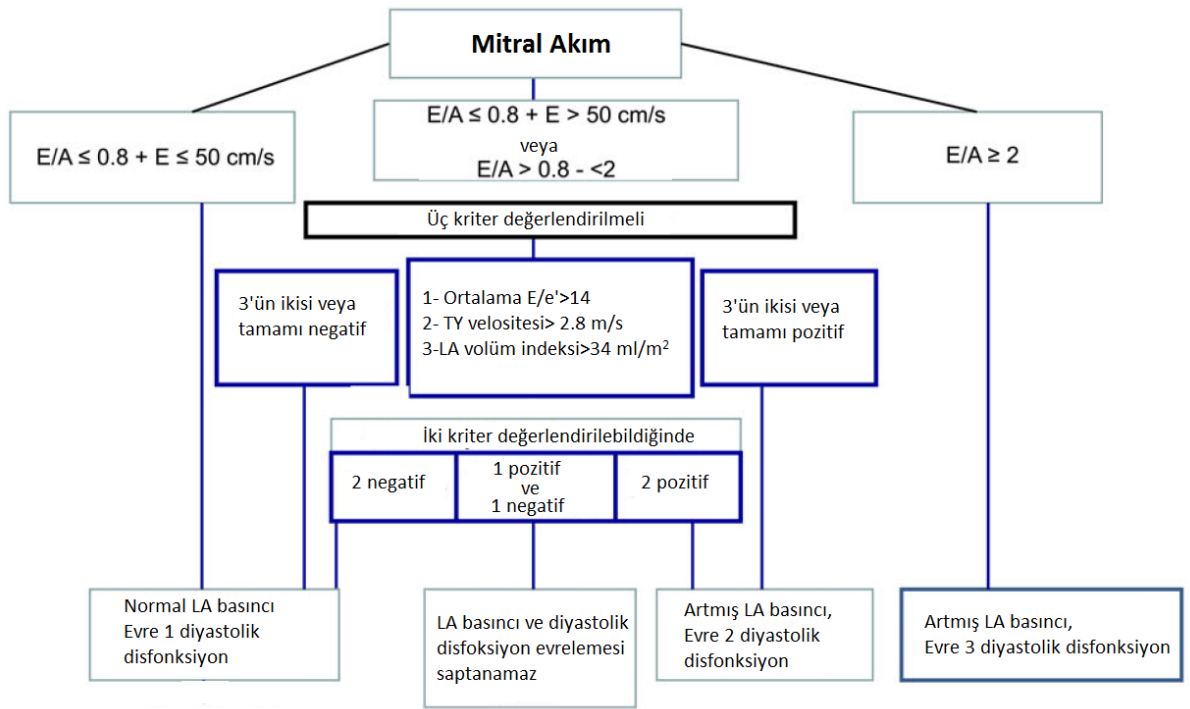
Şekil 10. Lateral ve septal mitral anulus hızları (30)

Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde dört değişken ve bunların anormal olan sınırları tanımlanmıştır. Bunlar:

- $e' < 7$ cm/s (septal için), $e' < 10$ cm/s (lateral için)
- Ortalama $E/e' > 14$
- Sol atrial hacim indexi > 34 ml/m²
- Triküspit yetmezliği jet velositesi > 2.8 m/s

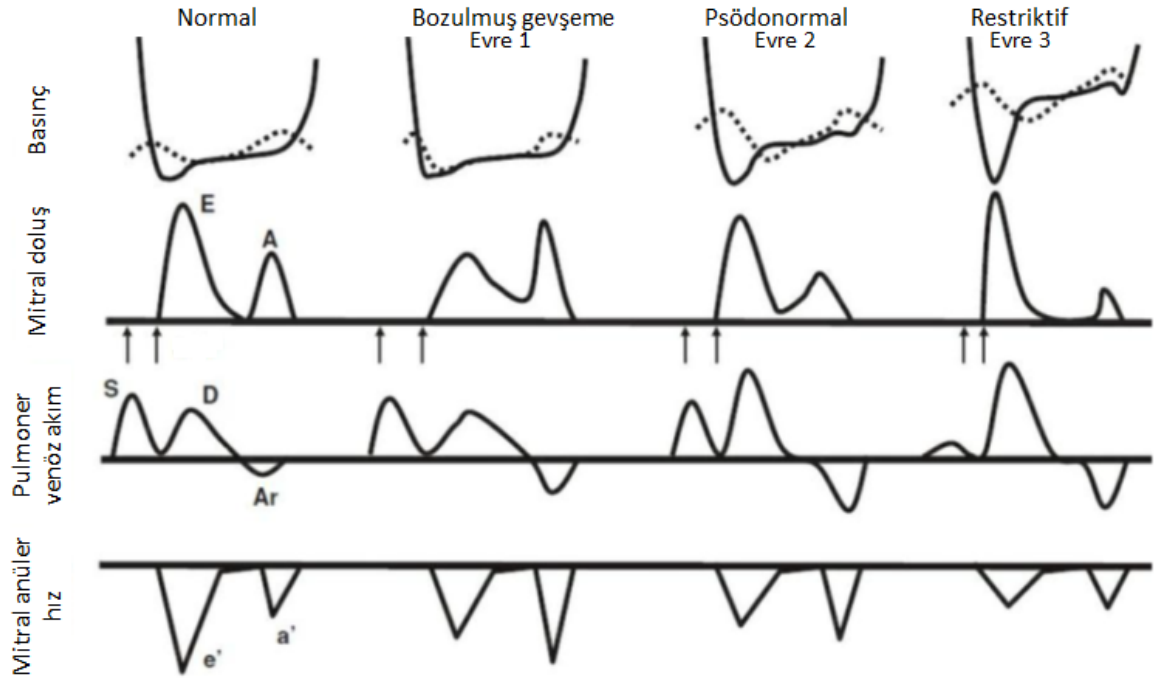
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan bireylerde bu 4 kriterin yarısından azı sağlanıyorsa diyastolik fonksiyonlar normaldir. Yukarıdaki 4 kriterden 2'si sağlanıyorsa diyastolik disfonksiyon olup olmadığı belirsizdir. Eğer yarısından fazlası sağlanıyorsa diyastolik disfonksiyon varlığını göstermektedir (41).

Azalmış sol ventrikül EF'si veya normal EF ile diyastolik disfonksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi ve sınıflandırılması Şekil 11'de gösterilmiştir (41).



Şekil 11. Diyastolik disfonksiyonun ve doluş basınçlarının değerlendirilmesi (41)

Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olduğunda diyastolik fonksiyon normal olabilmektedir. Dolayısıyla 4 muhtemel durum mevcuttur. Normal diyastolik fonksiyon, bozulmuş gevşeme (Evre 1), psödonormal doluş (Evre 2), restriktif paternde (Evre 3); tipik mitral doluş velositesi, pulmoner venöz akım ve mitral anüler velosite örneği Şekil 12'de gösterilmiştir (30).



Şekil 12. Diyastolik disfonksiyonun evreleri (30)

2.2.2.6.2 Bölgesel ve Global Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Mitral anulusun sistol boyunca meydana getirdiği hareket doku doppler vasıyasıyla kaydedilebilir. Mitral anulus sistolik hızı (S') sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve atım hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve normalde 6 cm/s'den büyüktür. Doku doppler kursorünün mitral anulusa yerleştirilmesi LV fonksiyonlarıyla global olarak ilişkili olmakta birlikte kursor herhangi bir segmente yerleştirilerek o bölgenin sistolik fonksiyonları hakkında bilgi elde edilebilmektedir (32). Septal ve lateral mitral anulustan elde edilen S' dalgası Şekil 10' da gösterilmiştir.

2.2.2.6.3 Prognostik Bir Gösterge Olarak E/e'

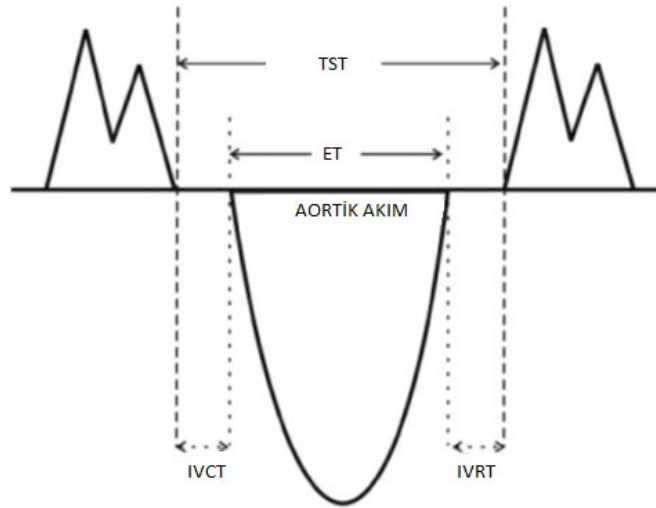
E ve e' oranı, sol ventrikül dolum basıncının tahmin edilmesi amacıyla kullanılmakta olup invaziv hemodinamik ölçümler ile korelasyon göstermektedir. Genellikle lateral e' septal bölgeden yapılan e' daha büyüktür. Dolayısıyla E/e' değeri içinde septal ve lateral bölgelerden elde edilen ölçümlerin ortalamasının kullanılması önerilir (41). E/e' > 15 olduğu zaman genellikle LA basıncı > 15 mmHg olmaktadır. Akut

miyokard infarktüsü hastalarında bu oranın 15'ten büyük olması artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (47). $E/e' < 8$ olması sol ventrikül basınçlarının normal olduğunu göstermektedir. Ancak birçok hastada E/e' 8 ile 15 arasındaki gri zonda hesaplanmaktadır. Bu grupta artmış dolum basınçlarını göstermek için E/e' oranı yetersiz kalmaktadır ve bu hastalarda sol atrium genişlemesinin gösterilmesi amacıyla sol atrial volüm indeksi hesaplanmalıdır. Dolum basınçlarının artışının gösterilmesinde bu yöntemlere ek olarak BNP veya NT-proBNP düzeylerinin çalışılması yararlı olabilmektedir (45). Semptomatik olmayan hastalarda E/e' oranının kalp yetmezliği gelişimi için ana belirleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir (48).

2.2.2.6.4 Miyokardiyal Performans İndeksi (Tei indeksi)

Miyokardiyal performans indeksi (MPI), sol ventrikülün sistol ve diyastoldeki performansını temsilen kullanılabilmektedir. Sistolik fazdaki bozulma pre-ejeksiyon dönemi olan izovolemik kontraksiyon zamanında (IVCT) uzamaya ve ejeksiyon zamanında (ET) kısalmaya neden olmaktadır. Diyastolik disfonksiyona bağlı izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzamaktadır. MPI hesaplanması için gerekli olan zaman aralıkları pulsed veya doku doppler yardımıyla kolaylıkla elde edilebilir ve Şekil 13'te gösterilmiştir (30). MPI aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$MPI \text{ veya } Tei \text{ indeks} = \frac{IVRT + IVCT}{ET}$$



TST: Toplam sistol süresi, ET: Ejeksiyon zamanı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon süresi, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı

Şekil 13. MPI hesaplanırken kullanılan zaman aralıkları (30)

MPI için 0.39 ± 0.05 normal olarak kabul edilmekte olup 0.50'den daha büyük değerler anormal olarak kabul edilmektedir. MPI, sağ ventrikülün global fonksiyonlarını göstermek içinde kullanılabilir. Bu değer ne kadar büyükse ventriküler fonksiyon bozukluğu da o kadar fazladır (49).

2.2.2.7 Strain Ekokardiyografi

2.2.2.7.1 Tanım

Strain (S), bir nesnenin orijinal şekline ve boyutuna göre meydana gelen deformasyonunu tanımlar. Strain rate (SR), deformasyon oranını (yani deformasyonun ne kadar hızlı gerçekleştiğini) tanımlar. Saniye⁻¹ olarak ifade edilmektedir. Strain ve strain rate değerlerinde negatif değerler kısalmayı pozitif değerler uzamayı temsil etmektedir. Strain miyokard sistol ve diyastolü esnasında iki nokta arasındaki uzunluğun değişim yüzdesi olarak ifade edilebilir ve yüzde(%) olarak gösterilir (50):

$$S = \frac{L_1 - L_0}{L_0} = \Delta L / L_0$$

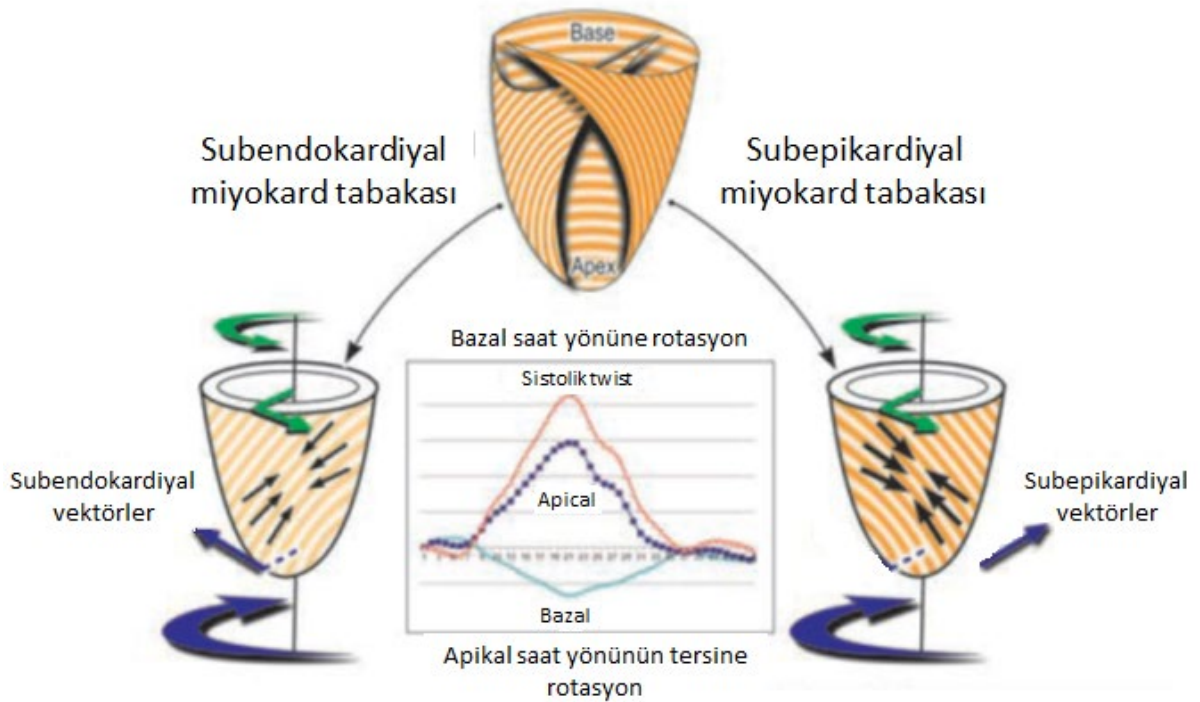
L_0 ilk uzunluk L_1 ise son uzunluktur. ΔL uzunluktaki değişimdir.

$$SR = (V_a - V_b) / d$$

$V_a - V_b$ a ve b noktaları arasındaki anlık hızların farkı, d ise iki nokta arasındaki uzaklığı göstermektedir.

2.2.2.7.2 Kalp Kasının Üç Boyutlu Hareketi

Sol ventrikül miyokardı subendotelyal ve subepikardiyal olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. Subendokardiyal tabaka sol ventrikül çevresinde sağ elli heliks olarak uzanırken, subepikardiyal tabaka sol elli heliks olarak uzanmaktadır. Bundan dolayı sol ventriküle apeksten bakıldığında apekte saat yönünün tersine, sol ventrikül bazalinde ise saat yönüne bir miktar dönme gerçekleşmektedir. Buna ventriküler torsiyon (twist) denilmektedir (51). Strain görüntüleme sol ventrikülün bu torsiyon hareketinin incelenmesine imkan vermektedir. Kalbin bu hareketi yaşlanmaya ve çeşitli kardiyomiyopatilere bağlı olarak bozulabilmektedir. Meydana gelen bu torsiyon hareketi Şekil 14’te gösterilmiştir (52).



Şekil 14. Sol ventrikülün torsiyonu (52)

2.2.2.7.3 Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE)

İki boyutlu olarak kaydedilen ekokardiyografik görüntüler işleme algoritmaları kullanılarak, tanımlanmış bir ilgi alanı (Region of interest – ROI) içinde ultrason-miyokardiyal doku etkileşimleri tarafından oluşturulan küçük kararlı miyokardiyal speckle veya benekler tanımlanmaktadır. Kalp döngüsü boyunca kareden kareye izlenen, benekler arasındaki mesafeler veya bunların uzaysal-zamansal yer değiştirmeleri, global ve segmental miyokardiyal deformasyon hakkında bilgiler sağlamaktadır (3).

Doku doppler görüntülemenin geleneksel kullanımıyla ölçülebilen miyokard hızları ve strain ile strain rate değerlendirmelerinin, teknik olarak doku hareketine paralel ultrasonografi ışınlarıyla düzgün sonuç verebilmesi kullanımını kısıtlayan ana etkenlerdendir. Bu kısıtlama nedeniyle 2D speckle tracking ekokardiyografi kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Strain ve strain rate hesaplaması için doku dopplerle kıyaslandığında STE; açıdan bağımsız değerlendirmeye olanak sunması, iki boyutlu deformasyon analizi yapılabilmesi, doku hareketi değerlendirilirken bitişik segmentin etkisinin değerlendirilebilmesi, daha iyi uzaysal çözünürlük sağlaması, sinyal gürültüsüne daha az duyarlı olması ile ön plana çıkmaktadır (3).

STE değerlendirme yapılırken diğer ekokardiyografik incelemelerde olduğu gibi görüntü kalitesi çok önemlidir. Ekokardiyografik görüntülerin optimizasyonu, kare hızları (ideal olarak 40 fps'den az olmamak üzere) ve doğru kenar algılama tracking ve strain değerlendirmesinin çok önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir (53).

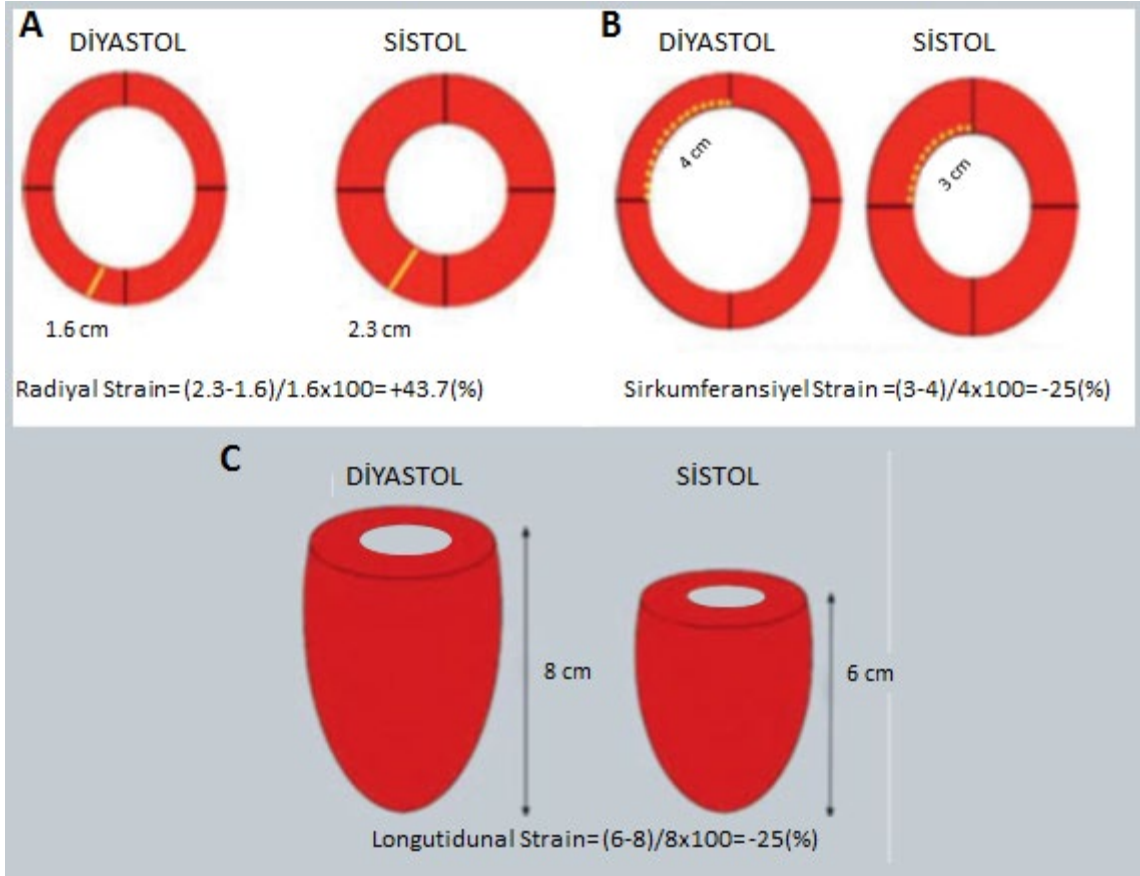
STE ile elde edilen strain ve strain rate değerlerinde kullanıcılar arasında farklılıklar olabileceği gibi kullanılan farklı marka cihazlarda da elde edilen değerlerde de farklılıklar olmaktadır. Sık kullanılan yazılımlar için normal değerler Tablo 3'te gösterilmiştir (54).

Tablo 3. Farklı satıcılar için strain ve strain rate değerleri (54)

	Longitudinal strain %	Longitudinal strain rate ⁻¹	Sirkumferansiyel strain %	Sirkumferalsiyel strain rate ⁻¹	Radiyal strain	Radiyal strain rate ⁻¹
GE	-18,6±5,1		-22,9±4,4		54,6±12,6	
VVI	-17,3±2,5	-1,0±0,1	-21,9±4,0	-1,3±0,3	44,8±21,7	
TOMTEC	-18,4±2,0	-0,99±0,1	-22,1±4,1	-1,4±0,3	43,9±12,1	2,3±0,7
TOSHIBA	-19,9±2,4		-30,5±3,8		51,4±8,0	2,2±0,6
PHİLİPS	-18,9±2,5		-22,2±3,2		36,3±8,2	

2.2.2.7.4 Strain Parametreleri

STE yöntemiyle strain değerlendirme yapmak için longitudinal, radyal ve sirkumferansiyel olmak üzere farklı düzlemlerde değerlendirme yapılabilmektedir. Bütün segmentlerden bir doğrultuda alınan ortalama strain değeri global sistolik strain olarak ifade edilmektedir. Bu değer en yüksek değerine genellikle aort kapak kapandığı zaman ulaşır. Longitudinal, radyal ve sirkumferansiyel strain hesaplanması Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Radyal, sirkumferansiyel ve longitudinal strain

2.2.2.7.4.1 Longitudinal Strain

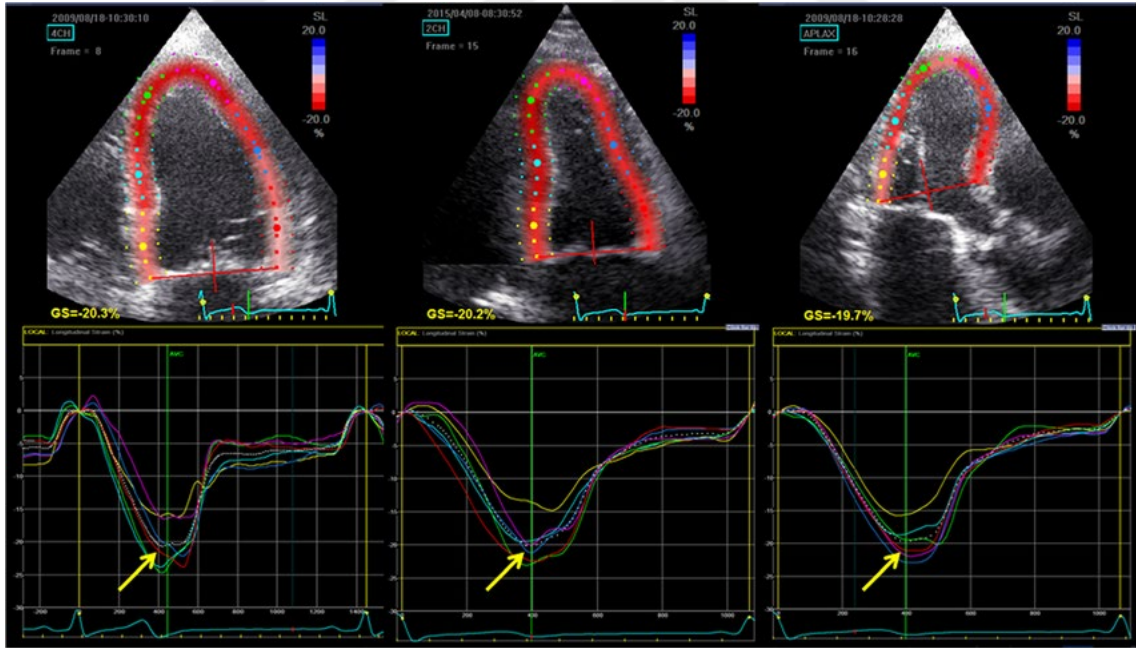
Miyokardın dokusunun sistolde, bazal bölgeden apekse doğru hareketi sırasındaki boyutunda kısalma olması olarak tanımlanmaktadır ve sistoldeki kısalma nedeniyle negatif değer olarak ölçülmektedir. Buna örnek Şekil 14'te gösterilmiştir.

Strain üzerine yayınlanmış raporların çoğu, global longitudinal strain(GLS) üzerine odaklanmıştır: aksiyal planda elde edilen görüntüler üstün çözünürlüğe sahiptir. Miyokard duvarının tüm uzunluğu boyunca ortalama değerlerden elde ediliyor olması GLS'ye güvenilirlik katmaktadır. GLS'nin değerlendirilmesi artık birçok ekokardiyografi laboratuvarında rutin olmasına rağmen, radyal ve sirkumferansiyel strain analizleri yeterince tekrarlanabilir olmadığından rutin olarak tercih edilmemektedir (3).

GLS hesaplanırken sol ventrikülün apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen (3 boşluk) görüntüleri kaydedilir. Ardından bu görüntülerde ROI belirlenmektedir. GLS için ROI seçenekleri arasında endokardiyal, duvar ortası, epikardiyal veya tam duvar

gibi seçenekler bulunmaktadır. Farklı ROI'lerin birbirine tercih edilmesi için şu anda bir tanımı diğerine tercih eden hiçbir kanıt yoktur. GLS endokardiyumda en yüksek ve epikardiyumda en düşüktür (55). Teknik açıdan bakıldığında, ROI kalınlığı çok geniş olarak ayarlanırsa izleme (tracking) bozulabilir ve perikardın ROI'ye dahil edilmesi ölçülen strainde bir azalmaya neden olur; ROI kalınlığı aşırı odaklanmışsa, strain değişkenliği artabilmektedir. ROI belirlenirken papiller kaslar dahil edilmemelidir (56).

GLS değerlendirilirken birden fazla siklus kaydedildiği durumlarda, yalnızca siklus seçimi nedeniyle strain değerlendirmesinde en azından küçük farklılıklar olacaktır. Sikluslar arasındaki kalp atış hızındaki herhangi bir önemli değişiklik, ortalama GLS'nin hesaplanmasına izin vermeyecektir. Bu atriyal fibrilasyon durumunda sınırlı değerlendirmeye sebep olmaktadır (57). Şekil 16'da GLS değerlendirilirken alınan sol ventriküle ait apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal 3 boşluk görüntüler gösterilmiş olup normal bir strain değerlendirmeye örnek olarak gösterilebilir. Strain değerinin maksimuma ulaştığı aort kapak kapanması sarı ok ile işaretlenmiştir (27).



Şekil 16. Global longitudinal strainin hesaplanması (27)

2.2.2.7.4.2 Radyal Strain

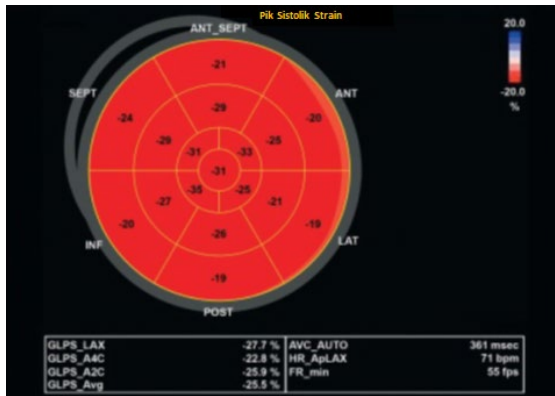
Ventrikülün içeri doğru hareketi sırasında miyokard duvarının kalınlaşması olarak tanımlanır, parasternal kısa eksenle yapılan ölçümleridir. Myokardın sistol ve diyastol arasındaki kalınlaşması arttıkça strain değeri artmaktadır. Geleneksel olarak radyal strain pozitif değer ile ifade edilir. Kısa eksen görüntülemesinde endsistoldeki miyokard kalınlığı enddiastole göre %40 arttıysa radyal strain +40% olarak değer kazanır. Bu duruma örnek Şekil 14’te gösterilmiştir.

2.2.2.7.4.3 Sirkumferansiyal Strain

Miyokardın sistol fazında sirküler çapta boyunca kısalma olması olarak tanımlanır ve sistoldeki bu çapta kısalma nedeniyle negatif değer olarak ölçülebilmektedir. Radyal ve sirkumferansiyel strainin klinik kullanımı yaygın değildir (3). Sirkumferansiyel strain hesaplanmasına dair örnek Şekil 14’te gösterilmiştir.

2.2.2.7.5 Bull’s Eye Grafiği

Ventrikülün segmentler halinde iki boyutlu yapıda olacak şekilde ancak zamansal olarak boyutu bulunmayan, endsistolik strain değerlerini yansıtmakta olan bir haritalamadır. Dünya’nın düz bir yüzeye çizilmesine benzer olarak düzlemsel planda sol ventrikülün projeksiyonu prensibiyle ortaya çıkan bu haritada apikal alanlar merkezde bazal alanlar ise perifer kısımda yer almaktadır. Buna bağlı olarak apikal bölge gerektiğinden daha az, bazal bölge ise daha fazla olarak temsil edilmektedir. Ancak bu grafik segmenter endsistolik strainin yanı sıra sol ventrikülün global strainini de bir bakışta değerlendirme fırsatı sunmaktadır (58). Şekil 17’de normal bir Bull’s Eye grafiği örneği gösterilmiştir (32).



Şekil 17. Bull's Eye Grafiği (32)

2.2.2.7.6 2D STE Klinik Kullanımı

Bugüne kadar, klinikteki strain verilerinin çoğu, randomize olmayan, retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Strainin azaltılması, akut ve/veya kronik birçok miyokard hastalığının bir göstergesidir ve bazıları için kötü prognoz ve artan riskin habercisidir (59).

2.2.2.7.6.1 Sağ Ventrikül İşlevi

Sağ ventrikül strain görüntüleme sol ventriküle göre daha kolaydır (60). Sağ ventrikül longitudinal straini elde etmek için yaygın bir şekilde apikal 4 boşluk görüntü kullanılmaktadır. Serbest duvardan elde edilen strain değeri RV sistolik fonksiyonlarını ölçmek için daha sık kullanılmaktadır. Bunun yanında serbest duvar ve ventriküler septumdan elde edilen değerlerin ortalaması da kullanılabilir (32).

Pulmoner arteriyal hipertansiyonu olan hastalarda RV serbest duvarından elde edilen strainin pulmoner arter basıncı(PAB), sağkalım ve tedaviye yanıtla ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığının erken dönemlerinde meydana gelen arteriyal sertliğe bağlı olarak asemptomatik PAB artışı olmaktadır. Bu durum RV serbest duvarından hesaplanan strain değerinde değişikliklere yol açmaktadır (61,62).

2.2.2.7.6.2 Sol Ventrikül İşlevi

Birçok hastada LVEF normal olmasına rağmen longitudinal kasılmada bozukluk olabilmektedir. 2D STE kalp yetmezliği için risk faktörleri olan hastalarda erken dönemde sol ventrikül disfonksiyonun gösterilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca 65 yaş üstü iskemik olmayan kardiyomiyopati asemptomatik Evre B kalp yetmezliği hastalarında GLS'nin semptomatik kalp yetmezliği gelişiminin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu tespit edilmiştir (48). Buna ek olarak GLS'nin kalp yetmezliği bulgularının olduğu Evre C ve D hastalarda majör kardiyak advers olayları öngörmede EF'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (59).

2.2.2.7.6.3 Kardiyak Amiloidoz

Kardiyak amiloidozu olan hastalarda, daha önceki çalışmalar tutarlı bir şekilde GLS'de mortaliteyi öngören önemli bir azalma olduğunu göstermektedir (63). Kardiyak amiloidoz belirgin LV hipertrofisine yol açabilmektedir. Bu hastalıkta apeks korunmuştur ve genellikle en son tutulmaktadır. Çünkü amiloid proteini birikimi endokardiyumdan ve

bazalden başlayarak epikardiyum ve apekse ilerlemektedir. Yaklaşık %-2'lik normal mutlak apikal-bazal strain farklılıkları belirgin şekilde artmış olup çoğunlukla -%8 veya daha fazla olabilmektedir (64). STE amiloidoz tedavisine yanıt ve hastalıktaki ilerlemenin takibinde yararlı olduğu gösterilmiştir.

2.2.2.7.6.4 Hipertrofik Kardiyomiyopati- Sporcu Kalbi Ayrımı

Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda GLS'deki azalma, kalp yetmezliği de dahil olmak üzere daha kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir. En düşük bölgesel strain değerleri tipik olarak en fazla hipertrofi ve fibrozisin olduğu bölgelerde görülür (65). Hipertrofik kardiyomiyopatide öncelikle bazal ve mid interventriküler segmentte fibrozis olabilmektedir .

Yapılan egzersizin türüne göre sporcu kalp yapısı şekillenmektedir ve sporcu grubunda kardiak hipertrofi sıkça izlenmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatiden ayırmda sporcularda TDI ile kaydedilen hızların normal olması önemlidir. Fizyolojik hipertrofi veya sporcu kalbinde GLS'nin, hipertrofik kardiyomiyopatiye bağlı patolojik hipertrofisi olan hastalarda ölçülenden önemli ölçüde yüksek olduğu kaydedilmiştir (66).

2.2.2.7.6.5 Kardiyo-Onkoloji

Meme kanseri ve lenfoma hastalar kardiyotoksisiteye sebep olan antrasiklin ve/veya transtuzumab ve radyoterapi alan büyük bir grup olup kardiyotoksisite meydana gelen hastaların %20'sini oluştururlar. Bu hastalar ileri yaşla birlikte kalp yetmezliği açısından oldukça yüksek risk altındadır. Kardiyotoksisite EF'de %10 dan fazla düşüş ya da %53'ün altına düşmesi olarak tanımlanmıştır (67). Günümüzde kardiyotoksisite sürveyans stratejileri içindeki tedavi kararları, öncelikle EF temelinde başlatılıp sürdürülmektedir. GLS ek bir kardiyotoksisite belirteci olarak bu sürveyansın bir parçası olarak giderek daha fazla ölçülmektedir (68). GLS'de %15'ten fazla düşme veya yazılım, yaş, cinsiyete göre her markanın kendince belirlediği normal alt sınırın %3 altına düşüş erken miyokard disfonksiyonun göstergesi olabilmektedir (67).

2.2.2.7.6.6 Kalp Kapak Hastalığı

Aort stenozu olan hastalarda, GLS'nin artan hastalık şiddeti ile korele olduğu, normal kontrollere kıyasla hafif aort stenozu olan hastalarda bile önemli ölçüde düşük değerlerin görüldüğü ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü, bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (69). Şiddetli aort stenozu ve normal EF'si olan asemptomatik hastalarda GLS'nin düşük olması; anormal egzersiz yanıtı ve 12 aylık takip sırasında artmış kardiyak olay riski (kardiyak hospitalizasyon, aort kapak replasmanı veya kardiyovasküler ölüm) ile ilişkilendirilmiştir (70). Normal EF'si ve düşük GLS'si olan asemptomatik hastalarda daha erken cerrahinin sonuçları değiştirip değiştirmediği belirsizdir.

2.2.2.7.6.7 Koroner Arter Hastalığı/İskemi

Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda GLS'nin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca iskemi öncesinde de saptanabilen postsistolik kısalma STE'nin erken KAH tanısı konulmasındaki en önemli bulgusudur (71). Yeni başlayan anjina durumunda, EKG ve kardiyak enzimler normalken strainin azaldığı bölgeler belirlenip incelenerek lezyonun olduğu bölge ve sorumlu koroner arter saptanabilmektedir (72).

Kronik iskemik kalp hastalığında, GLS, global enfarktüs kitlesi ile önemli ölçüde koreledir. Buna ek olarak küçük ve orta büyüklükteki enfarktüslerin tanımlanmasında LVEF'den üstün bulunmuştur (73).

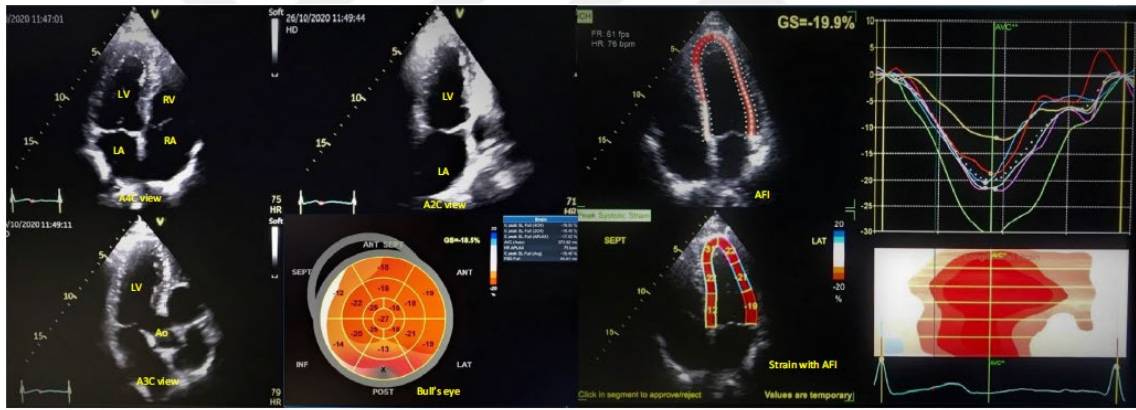
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş olup çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda intravitreal anti-VEGF ajan uygulanma endikasyonu olan, ilk defa intravitreal anti-VEGF ajan uygulanan, ilk işleminden hemen önce ve işlem sonrası 3.ayda rutin kardioloji kontrolü için polikliniğe başvuran, sonrasında ekokardiyografi yapılan hastalar dahil edildi.

Çalışmamızdan 18 yaşından küçük olan, daha önce herhangi bir sebeple ile anti-VEGF ajan ile tedavi edilen veya sistemik kemoterapi alan, ekokardiyografik incelemede görüntü kalitesi yetersiz olan, atrial fibrilasyonu olan yada inceleme sırasında aktif aritmisi olan, enjeksiyon sonrası 3. ayda kontrole gelmeyen veya hayatını kaybeden hastalar ve aydınlatılmış onam vermeyen hastalar dışlandı. Ayrıca ilk anti-VEGF enjeksiyonunu takip eden 3 ay içerisinde GLS'yi değiştirebilecek yeni koroner arter hastalığı, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kapak hastalığı tanısı alan hastalarda çalışmadan dışlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, düzenli kullandıkları ilaçlar, kalp hızı, anti-VEGF kullanma endikasyonu kayıt altına alındı. Ayrıca kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, hiperlidemi, aritmi, kalp yetmezliği) ve sigara kullanma durumu kayıt altına alındı. Çalışmamız boyunca ekokardiyografik incelemeler 2.5 MHz transdücer kullanılarak Vivid S70N (GE, Horten, Norveç) cihazı ile yapıldı. Hasta sol yanı üzerine yatırıldı ve tüm incelemeler bu pozisyonda yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümü apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntüler kullanılarak modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Asendan aort çapı, sol atrium çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventiküler duvar kalınlığı, posterior duvar kalınlığı parasternal uzun aks görüntülerden ölçüldü. Sol atrium volümleri hesaplanırken apikal 2 boşluk ve apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak biplane değerlendirme yapılırken, sağ atrium volümleri yalnızca apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak değerlendirildi. Kalp boşluklarının çap ve hacim ölçümleri 2D ekokardiyografi kullanılarak yapıldı. E ve A, septal ve lateral e', septal ve lateral a' dalgaları apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak doku doppler vasıtasıyla ölçüldü.

Çalışmamızda GLS değerlendirmesi cihazda bulunan özel yazılım paketi (GE Healthcare) olan otomatik fonksiyonel görüntüleme (automated function imaging-AFI) yardımıyla 2D-STE tekniği kullanılarak yapıldı. Bunun için EKG monitörizasyonu yapılan hastalarda ardışık kalp sikluslarında apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntüleri kaydedildi. Analizin güvenilirliğini artırmak için mümkün olan en düşük derinlik ayarı kullanıldı. Yazılım endokardiyal konturu otomatik olarak izledi ve yazılım tarafından reddedilen kötü izlenen segmentler için yazılımı manuel olarak düzelterek analizler yapıldı. Sol ventrikül on yedi segmente ayrıldı ve APLAX, A4C ve A2C görünümünde segmental longitudinal strain değerlerinin otomatik ölçümleri daha sonra bir Bull's-eye haritası oluşturmak için kullanıldı. Ekokardiyografik pencere yetersiz ve strain analizinde ≥ 2 segmentte yetersiz izleme olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yazılım tarafından otomatik olarak hesaplanan GLS değeri kaydedildi. AFI ile yapılan strain analize örnek Şekil 18'de gösterilmiştir (74).



AFI: Automatic function imaging, Ao: Aort, LA: Left atrium, LV: Left ventricle, RA: Right atrium, RV: Right ventricle.

Şekil 18. AFI ile GLS Hesaplanması (74)

Çalışmaya dahil edilen hastalara Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniği'nde Dr. Öğr. Üyesi İdris Buğra Çerik ve Arş. Gör. Dr. Mehmet Şahinbaş tarafından ekokardiyografi yapıldı. Oluşturulan Çalışma grubunun hastaları 0 ve 3. ayda elde edilen ekokardiyografi parametreleri üzerinden kıyaslandı.

Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14.04.2021 tarih ve 2021-04/25 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

3.1 İstatiksel Analiz

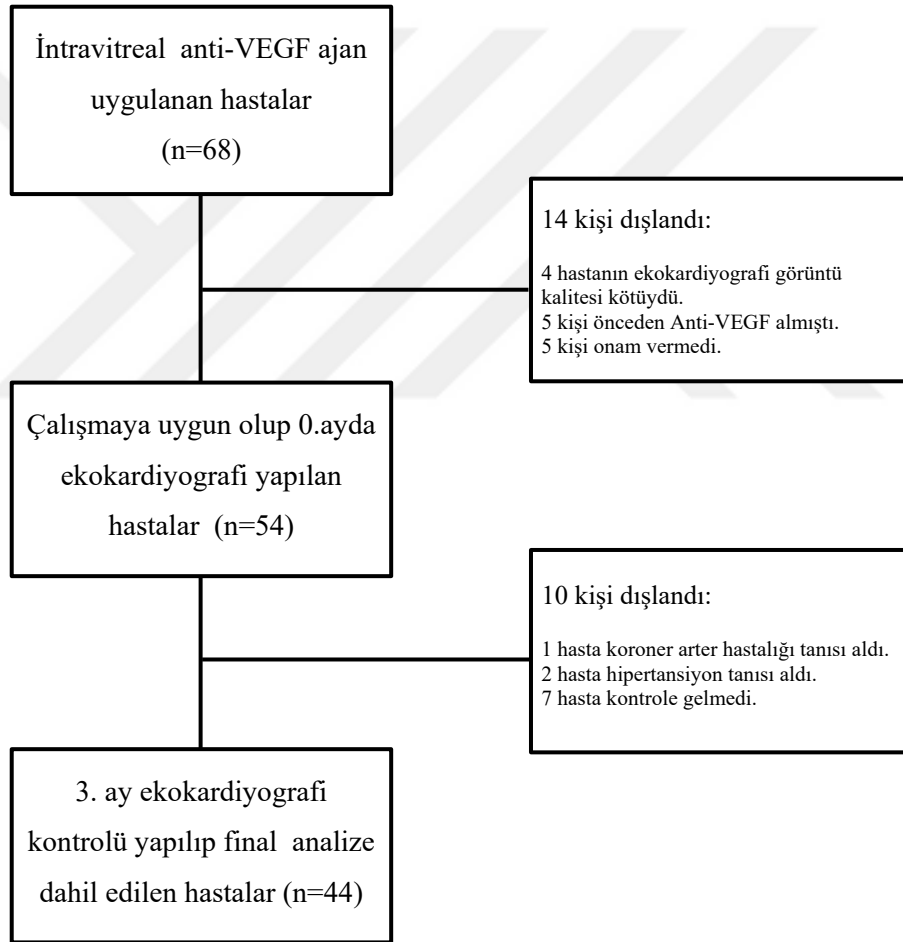
Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) paket programına yüklenerek ölçümle veya sayımla elde edilen değişkenlerin aritmetik ortalama, standart sapma, min-max ve medyan değerleri hesaplandı. Kategorik olarak sınıflandırılan değişkenler frekans ve yüzde olarak verildi.

Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testiyle sınılandı. Normal dağılıma uygun ise parametrik testlerden eşleştirilmiş t testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon T testi, Man-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız için 01.05.2021 ile 01.02.2022 arasında 68 hasta tarandı. Bunlardan 4 hasta ekokardiyografik görüntü kalitesinin kötü olması, 5 hasta daha önceden anti-VEGF ajan ile tedavi edilmesi ve 5 hasta onam vermemesi nedeniyle çalışmadan dışlandı. 54 hastaya anti-VEGF tedavi başlanmadan hemen önce 0. ayda ekokardiyografi yapıldı. 3. ay kontrolü yapılıncaya kadar geçen sürede yeni koroner arter hastalığı alan 1 hasta ve hipertansiyon tanısı alan 2 hasta çalışmadan dışlandı. Ayrıca 3.ay kontrolüne gelmeyen 7 hasta çalışmadan dışlandı. Toplam 44 hasta çalışmaya dahil edildi ve 3.ay da kontrol ekokardiyografi yapıldı. Hasta seçimine ait akış diyagramı Şekil 19’da gösterilmiştir.



Şekil 19. Akış Diyagramı

Çalışmaya aldığımız bireylerde minimum yaş 45 iken maksimum yaş 88 idi. Ortalama yaş $66,55 \pm 10,56$ olarak bulunmuştur. Hastaların % 52,3 ü erkekti. % 36,4 ünde diyabet, %40,9 unda hipertansiyon, %13,6 sında KAH mevcuttu. Katılımcılarda BMI $27,7 \pm 4$ kg/m² olarak hesaplandı. Anti-VEGF ajan uygulama endikasyonu hastaların

%45,5 inde YBMD, %29,5 inde DRP, % 25 inde RVO olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken		Hastalar (n:44)
Yaş, yıl		66,5±11,5
Erkek, n (%)		23 (52,3)
Diabetes mellitus, n (%)		16 (36,4)
Hipertansiyon, n (%)		18 (40,9)
Sigara kullanımı, n (%)		9 (20,5)
Kalp yetmezliği, n (%)		1 (2,3)
Koroner arter hastalığı, n (%)		6 (13,6)
Serebrovasküler hastalık, n(%)		1 (2,3)
Kronik böbrek hastalığı, n(%)		3 (6,8)
BMI (kg/m ²)		27,7±4
Dislipidemi, n (%)		5 (11,4)
Sinüs ritmi, n(%)		44 (100)
Bilateral enjeksiyon, n(%)		5 (11,4)
Klinik	YBMD, n (%)	20 (45,5)
	Diabetik retinopati, n (%)	13 (29,5)
	Retinal ven oklüzyonu, n (%)	11 (25,0)
Kullanılan İlaçlar		
Diüretik kullanımı, n(%)		6 (13,6)
Anti diyabetik kullanımı, n(%)		14 (31,8)
ACE ve ARB kullanımı, n(%)		20 (45,5)
KKB kullanımı, n(%)		9 (20,5)
Betabloker kullanımı, n(%)		8 (18,2)

BMI: Body mass index, YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ACE: Angiotensin converting enzyme, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri

Çalışmaya katılan hastalarda retrospektif olarak elde edilen tam kan sayımı parametreleri, rutin biyokimyasal değerler ve elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, NT-pro BNP, HbA1c ve lipid profilleri Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar özellikleri

Değişken	Tüm hastalar (n:44)
WBC, ($\times 10^9/L$)	7,19 $\pm$ 1,82
Hemoglobin, g/dL	14,39 $\pm$ 1,52
MCV, fL	85,45 $\pm$ 4,83
PLT, ($\times 10^9/L$)	250,89 $\pm$ 69,21
RBC, ($\times 10^9/L$)	5,03 $\pm$ 0,52
HCT, (%)	42,84 $\pm$ 4,31
CRP, mg/L	6,07 $\pm$ 5,45
BUN, mg/dL	17,14 $\pm$ 8,38
Kreatinin, mg/dL	0,92 $\pm$ 0,45
eGFR(CKD-EPI), mL/dk	82,07 $\pm$ 21,17
Na, mmol/L	138,41 $\pm$ 4,37
K, mmol/L	4,37 $\pm$ 0,43
HbA1c, (%)	7,22 $\pm$ 2,09
Trigliserid, mg/dl	169,77 $\pm$ 90,81
Total kolesterol, mg/dl	193,34 $\pm$ 30,80
HDL, mg/dL	47,25 $\pm$ 12,02
LDL, mg/dL	118,95 $\pm$ 28,61
NTproBNP, ng/L	141,87 $\pm$ 119,67
TSH, mIU/L	1,57 $\pm$ 0,79
T4, ng/dL	1,30 $\pm$ 0,43

WBC: White blood cell, MCV: Mean corpuscular volume, PLT:Platelet, HCT: Hematocrit, RBC: Red blood cell, CRP:C reaktif protein, BUN:Blood Urea Nitrogen, eGFR:Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c:Hemoglobin A1c, Na: Sodyum, K: Potasyum, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TSH: Tiroid sitümlan hormon, T4: Tiroksin hormonu.

Hastaların 0 ve 3.ayda yapılan ölçümlerinde sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,29$ ve $p=0,96$). Ayrıca kalp hızı benzerdi($p=0,19$).

Dahil edilen hastalarda ekokardiyografik olarak kaydedilen görüntülerden modifiye Simpson yöntemiyle elde edilen EF, aort çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlığı ve ortalama pulmoner arter basıncı için 0 ve 3. aylardaki ölçüm kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Ancak LA çap 0.ayda $3,71\pm0,47$ iken 3.ayda $3,74\pm0,44$ olarak hesaplandı. Bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$).

Doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen E ve A dalgası, E/A, lateral e' ve a', septal e' ve a' ve E/e' ölçümleri karşılaştırıldığında 0 ve 3. ayda anlamlı değişiklik saptanmadı. Çalışmamıza katılan hastaların kalp boşluklarının hacimleri hesaplanmış ve kıyaslanmıştır. Bu kapsamda sol ventrikül, sol atrium ve sağ atriumun sistol ve diyastol sonu hacimleri değerlendirildi. 0 ve 3.ay ölçümlerinde kalp boşluklarının hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların doppler ve 2D ekokardiyografi bulguları Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişken	0. Ay	3. Ay	t değeri	p değeri
Ejeksiyon fraksiyonu, (%)	56,16±5,40	56,34±5,06	1,00	0,32
Aort çapı, (cm)	3,42±0,45	3,43±0,44	1,30	0,20
LA çapı, (cm)	3,71±0,47	3,74±0,44	2,40	0,02*
LVED çapı, (cm)	4,49±0,47	4,48±0,46	0,49	0,62
IVS, (cm)	1,03±0,17	1,04±0,17	1,13	0,26
SVAD, (cm)	0,95±0,12	0,95±0,12	0,57	0,57
sPAB, (mmHg)	29,10±5,93	29,24±5,29	0,21	0,84
E dalgası, (m/s)	0,76±0,22	0,76±0,19	1,1	0,91
A dalgası, (m/s)	0,93±0,22	0,92±0,20	1,55	0,13
Septal a' , (m/s)	0,10±0,02	0,10±0,02	3,27	0,42
Septal e' , (m/s)	0,06±0,01	0,06±0,01	0,70	0,49
Lateral a' , (m/s)	0,12±0,02	0,12±0,01	1,07	0,29
Lateral e' , (m/s)	0,08±0,02	0,08±0,02	1,09	0,28
E/e'	10,19±3,34	10,15±2,97	0,29	0,77
LAESV, (ml)	47,30±8,59	46,14±6,64	1,66	0,10
LAEDV, (ml)	25,70±9,40	26,68±7,32	1,56	0,12
LVESV, (ml)	38,16±10,49	37,30±9,17	1,67	0,10
LVEDV, (ml)	85,11±16,15	85,91±13,58	0,92	0,36
RAESV, (ml)	39,27±9,09	38,86±6,93	0,49	0,62
RAEDV, (ml)	23,91±5,29	24,45±5,76	1,07	0,29

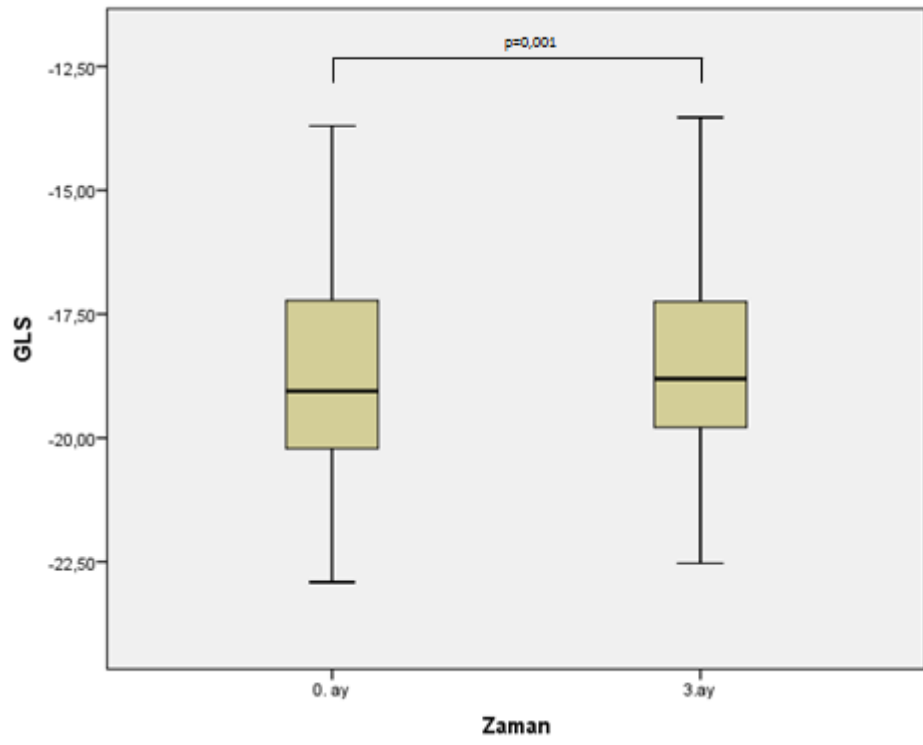
*p<0,05 LA: Sol atrium, LVED: Sol ventrikül diyastol sonu, IVS: İnterventriküler septum, SVAD: Sol ventrikül arka duvarı, sPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı. LAESV: Sol atrium sistol sonu hacmi, LAEDV: Sol atrium diyastol sonu hacmi, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, RAESV: Sağ atrium sistol sonu hacmi, RAEDV: Sağ atrium diyastol sonu hacmi.

Çalışmaya katılan hastalardan ekokardiyografik apikal 4 boşluk görüntüden hesaplanan GLS (GLS4CH), 0.ayda $-19,08 \pm 2,39$ iken 3.ayda $-18,93 \pm 2,26$ olarak hesaplandı. Bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Apikal uzun eksen görüntüden hesaplanan GLS (GLSAPLAX), 0.ayda $-18,81 \pm 2,29$ iken 3.ayda $-18,60 \pm 2,12$ olarak hesaplandı. Bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Apikal 2 boşluk görüntüden hesaplanan GLS (GLS2CH), 0.ayda $-18,44 \pm 2,31$ iken 3.ayda $-18,27 \pm 2,12$ olarak hesaplandı. Bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$). GLS4CH, GLSAPLAX ve GLS2CH değerlerinin ortalaması olan GLSAVER, 0.ayda $-18,77 \pm 2,17$ iken 3.ayda $-18,60 \pm 2,01$ olarak hesaplandı. Bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Apikal 2 ve 4 boşluk, apikal uzun eksen den hesaplanan GLS ve ortalama GLS deki değişim Tablo 7’de gösterilmiştir. Ortalama GLS değerlerindeki değişim Şekil 20’de gösterilmiştir.

Tablo 7. GLS’de 0. ve 3. aydaki değişim

Değişken	0. Ay	3. Ay	t değeri	p değeri
GLS4CH, (%)	-19,08±2,39	-18,93±2,26	3,01	0,004*
GLSAPLAX, (%)	-18,81±2,29	-18,60±2,12	3,76	0,001*
GLS2CH, (%)	-18,44±2,31	-18,27±2,12	2,59	0,013*
GLSAVER, (%)	-18,77±2,17	-18,60±2,01	4,20	0,001*

* $p<0,05$ GLS4CH: Apikal 4 boşluk görüntüden elde edilen global longitudinal strain, GLSAPLAX: Apikal uzun eksen görüntüden elde edilen global longitudinal strain, GLS2CH: Apical 2 boşluk görüntüden elde edilen global longitudinal strain, GLSAVER: Ortalama global longitudinal strain.



Şekil 20. Global longitudinal strain 0.ay ve 3.aydaki değişim

5. TARTIŞMA

Global longitudinal strain (GLS), onkolojik tanısı olan kalp hastalığı popülasyonlarında prognozla LVEF'den daha güçlü bir ilişki sergileyen subklinik ventriküler disfonksiyonun yeni bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır (75). Biz de intravitreal anti-VEGF ajan uygulanan hastalarda kardiyotoksisitenin erken kanıtlarını ve sol kalp fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla dizayn ettiğimiz çalışmamızda STE metodunu kullanarak temel olarak ortalama GLS ve apikal uzun eksen, iki boşluk ve 4 boşluk görüntülerde GLS de anlamlı bir azalma olduğunu saptadık. Bizim sonuçlarımıza göre intra-vitreal anti VEGF uygulamaları kardiyak açıdan masum değildir ve ilerleyen dönemlerde artmış kardiyovasküler sonlanımlara neden olabilir.

Günümüzde ölüm sebepleri içerisinde kardiyovasküler hastalıklar en üst sıralarda yer almaktadır(27). Bazı ilaçların kanser tedavisinin bir komplikasyonu olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Cerrahi rezeksiyon, radyasyon ve ilaç tedavisini içeren mevcut terapötik yaklaşım, kanserli hastalarda remisyona ve sağkalımda artışa yol açabilse de, bu tedavilerin kardiyotoksisite için artan risklerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (76). Kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tümör büyümesini baskılamak için çeşitli yollar kullanan yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Anti-VEGF tedavisi, tümörlerin sürekli büyümesini ve metastazını teşvik eden bütünleyici bir mekanizma olan tümör anjiyogenezinin engellenmesinde etkilidir (77). Anti-VEGF ajanlar arasında en yaygın kullanılanlardan biri metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavide kullanılan monoklonal antikor olan bevacizumabtır (78). Metastatik kolorektal ve renal hücreli karsinomlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki yararlarına rağmen, bu yeni antikanser ilaçları hipertansiyon, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gibi bir dizi kardiyotoksik yan etki ile ilişkilendirilmiştir (79).

Vishal Ranpura ve arkadaşlarının, 20 randomize kontrollü çalışmadan toplam 12617 hastayı dahil ederek yaptıkları meta analizde solid tümör tedavisi için bevacizumab alan hastalarda tüm dereceli ve yüksek dereceli arteriyal tromboembolik olay insidansı sırasıyla %3,3 (%95 GA, %2,0-5,6) ve %2,0 (%95 GA, 1,7-2,5) olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda, kontrol grubuna kıyasla 1.44 kat

rölatif risk artışı (%95 GA, 1.08-1.91; p=0.013) ile önemli ölçüde artmış arteriyel tromboembolik olay riski vardı. Özellikle, bevacizumab ile yüksek dereceli kardiyak iskemi riski, kontrol grubundan 2.14 rölatif risk artışı ile anlamlı derecede yüksekti (%95 GA, 1.12-4.08, p=0.021) (80).

Vishal Ranpura ve arkadaşlarının, 16 randomize kontrollü çalışmadan toplam 10217 hastayı dahil ederek yaptıkları bir başka meta analizde solid tümör tedavisi için bevacizumab alan hastalarda, tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında, bevacizumab eklenmesi 1,46 rölatif risk ile artan mortalite riski ile ilişkilendirildi (%95 GA, 1.09-1.94; p =0.01; insidans, %2.5'e karşı %1.7) (81).

Anti-VEGF ajanlar ilk olarak onkolojide kullanılmasına rağmen günümüzde oftalmoloji pratiğinde de büyük bir öneme sahiptir. Neovasküler YBMD, gelişmiş ülkelerde yaşlı insanlar arasında görme kaybının önde gelen nedenidir. Diabetes mellitus ile ilişkili makula ödemi, çalışma çağındaki popülasyonda görme kaybının ana nedenidir ve bunu RVO takip eder (82). Bu hastalıkların tedavisi, bu yaşlı hasta popülasyonunda görme kaybının geciktirilmesi ve dolayısıyla fonksiyonel fayda sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Ranibizumab, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde YBMD, RVO ve diyabete bağlı maküler ödem (DME) tedavisi için onaylanmış tek monoklonal antikordur. Bevacizumab, metastatik katı kanserlerin tedavisi için onaylanmıştır ancak YBMD, DME ve RVO için etiket dışı (off-label) bir tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer tedaviler ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyeti ve karşılaştırılabilir etkinliği nedeniyle, etiket dışı kullanımı değerlidir (83). İntravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanan anti-VEGF ajanları, VEGF kaynaklı neovaskülerizasyonu engeller. YBMD, DME ve RVO'da görme keskinliğini korumada etkinlik göstermiştir (84).

Ancak bu intravitreal ajanların sistemik yan etki profili bilinmemektedir. İntravitreal anti anjiyogenik ajanlar, sistemik dolaşımdaki saptanabilir seviyelerle ilişkilendirildiğinden, sistemik advers olayların görülme riski vardır (85). İntravitreal bevacizumab 1.0 ila 2.5 mg (kanserde kullanılan sistemik dozdan 150 kat daha az) dozda uygulansa da VEGF inhibisyonunun, diyabetli hastalar veya

kardiyovasküler advers olaylar açısından yüksek risk altında olan yaşlı hastalar için ciddi olabilecek sistemik advers etkilere neden olabileceği ileri sürülmüştür (86,87).

Joel Hanhart ve arkadaşlarının Eylül 2008 ve Ekim 2014 arasında YBMD tanısıyla tek tedavi olarak bevacizumab alan 5385 hastada retrospektif olarak yürüttükleri çalışmada takip sırasında, kontrol grubundaki 1298 kişi (%12.1) ile karşılaştırıldığında, bevacizumab sonrası 1063 (%19.7) kişi öldü ($p < 0.001$). Düzeltilmiş Cox sağkalım regresyonundan sonra, mortalite grupları arasında önemli ölçüde farklılık gösterdi ($p < 0.001$). (OR= 1.69, %95 CI 1.54–1.84) (88).

Maya Maloney ve arkadaşlarının DME tanısıyla tedavi edilen 23348 hastanın dahil edildiği çalışmada, 13365 hasta lazer, 9219 hasta intravitreal anti-VEGF ve 764 hasta intravitreal kortikosteroid ile tedavi edildi. Maküler lazer ile karşılaştırıldığında anti-VEGF ile tedavi edilen grupta tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış riskinde artış riski tespit edildi (HR, 1.17; %95 GA, 1.05-1.30; $p = 0.01$) (89).

Andrea Sonaglioni ve arkadaşlarının 2D-STE'nin bevacizumab ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanser hastalarında kardiyotoksitenin erken kanıtlarını invazif olmayan bir şekilde tespit edip edemediğini araştırmak amacıyla tasarladıkları çalışmaya 25 hasta dahil edildi. Hastalara başlangıçta, 3. ve 6. ayda ekokardiyografik kontrol yapıldı. Birinci sonlanım noktası olarak GLS'deki düşüşün $>15\%$ olması, sekonder sonlanım noktası yeni tanı konulan hipertansiyon olarak tanımlandı. GLS'de 15% 'ten fazla düşüş olan hasta sayısı 9 olarak tespit edildi (90). Bizim çalışmamızda 3.ay kontrollerinde ortalama GLS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmasına rağmen hiçbir hastamızda 15% 'ten fazla GLS düşüşü izlenmedi. Sonaglioni ve arkadaşları 5 hastada yeni hipertansiyon tanısı koyarken bizim çalışmamızda 2 kişiye yeni hipertansiyon tanısı konuldu. Çalışmamızdaki ile uyumlu olacak şekilde LV boyutunda veya LVEF'nda önemli değişiklik olmadı ve bevacizumab ile tedavi edilen bu hastalarda klinik olarak semptomatik kalp yetmezliği vakası gözlenmemiştir. Bizim bulgularımızda E/e' değerinde farklılık yoktur, ancak değişiklik olmaması çalışmamızda 15% 'ten fazla GLS'de düşüş olmaması ile ilişkili olabilir. E/e' değerinin sol ventrikül dolum basınçlarını tahmin etmede kullanımı değerlidir ve önerilmektedir (91).

Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon (CTRCD), ilk ölçümden 2 ila 3 hafta sonra gerçekleştirilen sonraki görüntülemeye teyit edilen LVEF'de 53% 'ten daha

düşük bir nihai değere %10'luk düşüş veya başlangıç ile karşılaştırıldığında GLS'de > %15 nispi düşüş olarak tanımlanmıştır (92). CTRCD, geleneksel olarak klinik semptomlar ve LVEF'deki düşüşler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme geleneksel ekokardiyografik analizlerin gözlemciler arası değişkenliğinin fazla olması ve LVEF düşüşünün erken aşamada kardiyotoksisite teşhisi için nispeten duyarsız olması nedeniyle dezavantajlıdır. Saptanabilir bir LVEF düşüşü, ancak büyük miktarda miyokardiyal doku kaybından sonra meydana gelir; bu nedenle, kemoterapiden sonra LVEF'nin azalması, genellikle zaten yaygın olan miyokard hasarının ve aşikar KY'nin bir işaretidir (93–95). Son zamanlarda, 2D-STE analizi kanser hastaları ile araştırılmıştır. STE bölgesel fonksiyonun genel LVEF'yi düşürmeyen ince duvar hareketi anormalliklerini tespit etmedeki avantajı nedeniyle kardiyotoksisiteyi ölçmek için LVEF'den daha hassas bir yaklaşım sunabilir ve erken subklinik miyokard hasarını tanımlamak için potansiyel bir ölçü olarak kabul edilmiştir (92,96,97). Sonaglioni ve arkadaşlarının bulgularına paralel olarak bizim çalışmamızda da anlamlı GLS düşüşü olurken LVEF'de istatistiksel anlamlı farklılık gösterilemedi (90).

Sonaglioni ve arkadaşların metastatik kolorektal kanserli hastalarda yaptığı çalışmada sol atriya ait 2D ölçümleri, hacimleri ve STE yöntemiyle strain değerleri hesaplandı ve bu değerler arasında anlamlı fark bulunmadı (90). Bizim çalışmamızda sol atrium çapında istatistiksel anlamlı artış olmasına rağmen LA volümlerinde tedavi sonrası anlamlı farklılık bulamadık. Buda Sonaglioni ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir.

Lara Nhola ve arkadaşlarının yaptığı metastatik kolon kanseri ve metastatik renal hücreli kanseri olan 40 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalara anti-VEGF tedavinin 1,3 ve 6. aylarında ekokardiyografik kontrol yapıldı. Bu hastaların 26'sı sunitinib, 8'si pazopanib ve 6'sı bevacizumab ile tedavi edildi. Hastaların %8'inde klinik olarak asemptomatik kanser terapötiklerine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişmiştir; hastaların %30'unda, erken subklinik kardiyak disfonksiyon için bir belirteç olan GLS'de klinik olarak anlamlı düşüşler gelişti; GLS'deki anormallikler, kanser terapötikleriyle ilişkili kardiyak disfonksiyon gelişimi açısından daha yüksek risk altındaki bir hasta alt grubunu tanımlamakta kullanılabilir. Çalışmada yeni veya kötüleşen hipertansiyon en yaygın advers kardiyovasküler olarak tespit edildi (98).

LV strainindeki azalma, artan bir CTRCD riskini gösterebilse de, onkolojik tedavinin rutin olarak devamı veya durdurulmasını destekleyen hiçbir veri yoktur. Bu sebeple elde edilen bulgular olası katkıda bulunan nedenlerin araştırılması ve önleyici stratejilerin değerlendirilmesi için onkoloji ve kardiyoloji veya varsa kardiyonkoloji ekipleri arasında tartışılmalıdır (99). Kanser tedavisi sırasında LV strainindeki azalma, trastuzumab ve/veya antrasiklin alan hastalarda iyi tanımlanmıştır. GLS'de %15'lik bir kötüleşme klinik olarak anlamlı olarak tanımlanır ve muhtemelen subklinik LV işlev bozukluğunun göstergesidir. Dolayısıyla kanser tanısıyla anti VEGF ajanlarla tedavi edilen hastaları değerlendiren çalışmalarda LV işlev bozukluğuna dikkat çekmek maksadıyla GLS'de %15'den fazla düşüş olan hasta sayıları ifade edilmiştir (92). Bu çalışmalardaki bulguların aksine bizim çalışmamızda sistemik uygulamaya göre kullanılan anti-VEGF dozunun çok düşük olması nedeniyle GLS'de mutlak %15 düşüş görülen hastaya rastlamamış olabiliriz. Ancak GLS'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş uzayan takip sürelerinde veya daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalarda bu mutlak düşüşün görülebileceğini düşündürmektedir.

Job Verdonchot ve arkadaşları LVEF $\geq$ %55 olan 502 katılımcı üzerinde, normal LVEF'li bireylerde artan advers olay riski için GLS'nin eşik değerini belirlemek amacıyla yürüttükleri çalışmada ortalama takip süresi 40 aydı. Birincil son nokta kardiyovasküler ölüm veya kardiyak nedenlere bağlı hastaneye yatış olarak belirlendi. Medyan GLS -22.2 idi. Toplamda 35 kişi (%7) 40 aylık bir takip sırasında kardiyak hastalık nedeniyle hastaneye yatırıldı ve/veya kardiyovasküler hastalık nedeniyle öldü. Advers olay riski ile GLS değeri arasında doğrusal bir korelasyon vardı. Advers olay olan hastalarda ortalama GLS değeri $-19,7 \pm 4,9$ iken olay olmayan hastalardaki $-22,8 \pm 4,2$ 'dir ($p < 0,001$). Yirmi beş katılımcı hastaneye yatırıldı (ortalama GLS $-20,3 \pm 4,8$ 'e karşı $-22,7 \pm 4,3$, $p = 0,006$) ve 11'i kardiyovasküler nedenlerle öldü (ortalama GLS $-17,9 \pm 4,9$ 'a karşı $-22,7 \pm 4,3$, $p < 0,001$). En düşük risk, strain değeri -26.7 olan hastalarda gözlemlendi. Daha kötü bir GLS değeri ($>-26,7$), birincil sonlanım noktası için artan risk ile ilişkilendirildi. Bunun yanında GLS değeri -22.9 iken HR 1.34 (%95 güven aralığı: 1.01–1.79) olurken; -20,9'luk bir GLS advers olay riskinde 2 kat artış ile ilişkilendirildi (HR 2,02; %95 güven aralığı: 1,45–2,81) (100). Bununla ilişkili olarak bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz ortalama GLS düşüşü CTRCD tanısı koymak için yetersiz kalsada, GLS'deki düşüş kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olabilir.

Biering-Sørensen ve arkadaşlarının yaptığı, global longitudinal strainin düşük riskli genel popülasyonda uzun vadeli kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini öngördümede etkisinin incelediği Kopenhag Şehri Kalp Çalışması'na 1296 katılımcı dahil edildi. Birincil son nokta, kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü veya kardiyovasküler ölümün bileşimiydi. 11 yıllık medyan takip sırasında toplam 149 (%12) katılımcı kalp yetmezliği veya akut miyokard enfarktüsü tanısı aldı veya kardiyovasküler nedenlerle öldü. GLS'deki her %1'lik düşme, daha yüksek bileşik son nokta riski ile ilişkilendirildi (hazard ratio, 1.12; %95 güven aralığı, 1.08-1.17; $p<0.001$). Yaş, cinsiyet, kalp hızı, hipertansiyon, sistolik kan basıncı, LVEF, LV kitle indeksi, LV boyutu, deselerasyon zamanı, LA boyutu, E/e' ve NTproBNP için çok değişkenli ayarlardan sonra GLS'deki her %1'lik düşmeye bağlı daha yüksek bileşik son nokta riski arasında devam eden bir ilişki mevcuttu.(hazard ratio, 1.05; %95 güven aralığı, 1.00-1.11; $P=0.045$) (101).

İntravitreal uygulamada anti-VEGF'ler GLS'yi düşürmüştür, bu durum artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olabilir. Ancak daha önceki çalışmalarda belirlenmiş olan %15 mutlak GLS düşüşüne rastlanmamıştır. Her ne kadar çalışma grubunda bu düşüş izlenmemiş olsa da daha geniş ölçekli çalışmalarda veya tekrarlanan uygulamalar sonrasında daha uzun takip sürelerinde daha fazla GLS düşüşü izlenebilir. İntravitreal anti-VEGF uygulamaları masum olmayabilir. Geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli kardiyovasküler sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısı sınırlıdır ve takip süresi kısadır, bu durum GLS'deki düşüşü elde etmemizi engellemiş olabilir. Strain analizlerde kliniğimizde sadece AFI metodu kullanılabildiği için sadece longitudinal eksen kullanılmış olup radial ve sirküferansiyal strain bakılamamıştır. Ayrıca sağ ventrikül ve atriumlarda strain bakılamamış olup strain hesaplamaları sol ventrikül ile sınırlı kalmıştır. Ancak bunlar içerisinde klinik olarak anlamlı kabul edilen tek parametrenin bizimde çalışmamızın merkezine aldığımız GLS olduğu dikkatlerden kaçmamalıdır.



6. SONUÇ

İntravitreal anti-VEGF verilen hastalarda GLS'deki değışikliği STE yöntemiyle inceleyip ayrı ayrı ortalama GLS ve apikal uzun eksen, 2 boşluk ve 4 boşluk görüntülerden elde edilen GLS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik.

GLS'deki azalmanın artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurularak çalışmamızda, literatüre uyumlu olarak anti VEGF ajanların intravitreal kullanımda da bu riski artırdığı düşünölebilir. Ancak bu konuda daha geniş bilgi edinebilmek ve tedaviyi yönlendirebilmek için daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Feb 15];15(2):199–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31848994/>
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2022 Apr 10];37(36):2768–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/>
3. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2022 Apr 3];69(8):1043–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231932/>
4. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* [Internet]. 2000 Sep 14 [cited 2022 Jan 31];407(6801):242–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001067/>
5. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel D V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* [Internet]. 1989 [cited 2022 Jan 31];246(4935):1306–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2479986/>
6. Zachary I. Vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 31];30(11):1169–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9839443/>
7. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2003 Jan [cited 2022 Jan 31];22(1):1–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597922/>

8. Çakmak H, Karabulut M KT. Anti-VEGF Ajanlar ve Göz Hastalıklarındaki Kullanım Alanları. 2014;30(2):93–6.
9. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Feb 2];86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335505/>
10. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol J Int d’ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd*. 2017;237(4):185–222.
11. Blick SKA, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. *Drugs* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 3];67(8):1199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17521219/>
12. Hong HK, Park YJ, Kim DK, Ryoo NK, Ko YJ, Park KH, et al. Preclinical Efficacy and Safety of VEGF-Grab, a Novel Anti-VEGF Drug, and Its Comparison to Aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Feb 10];61(13):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196778/>
13. Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. *Adv Cancer Res* [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 10];114:237–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588059/>
14. Doshi RR, Bakri SJ, Fung AE. Intravitreal injection technique. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Feb 14];26(3):104–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609222/>
15. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Feb 11];239(4):181–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393226/>
16. Parenky AC, Wadhwa S, Chen HH, Bhalla AS, Graham KS, Shameem M.

- Container Closure and Delivery Considerations for Intravitreal Drug Administration. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 15];22(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709236/>
17. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 15];109(25):3122–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226229/>
 18. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Feb 15];43(4):286–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146479/>
 19. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med [Internet]. 2006 Dec 14 [cited 2022 Feb 15];355(24):2542–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167137/>
 20. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer [Internet]. 2007 Jun 18 [cited 2022 Feb 15];96(12):1788–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519900/>
 21. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. J Clin Invest [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Feb 15];115(8):2108–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16075055/>
 22. Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, Kakkar AK, Van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Feb 15];22(9):1500–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231573/>
 23. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. SYSTEMIC PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF

- INTRAVITREAL AFLIBERCEPT, BEVACIZUMAB, AND RANIBIZUMAB. Retina [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Feb 16];37(10):1847–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106709/>
24. Zarbin MA. Anti-VEGF Agents and the Risk of Arteriothrombotic Events. Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa) [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Feb 16];7(1):63–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405046/>
 25. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Feb 16];246(1):81–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17674014/>
 26. Hanhart J, Comaneshter DS, Freier Dror Y, Vinker S. Mortality in patients treated with intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration. BMC Ophthalmol [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Feb 16];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017506/>
 27. Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. Hurst's the heart. 14th Editi. Fuster V, Harrington RA, editors. 2017. 150–952 p.
 28. Adalet K. Klinik Kardiyoloji (2 Cilt): Tanı ve Tedavi. 2.Baskı. Adalet K, editor. İstanbul; 2019. 967 p.
 29. Hall JE (John E, Hall ME (Michael E. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th Editi. Hall JE, Hall ME, editors.
 30. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum's echocardiography. 8th Editio. Armstrong WF, Ryan, editors. Vol. 8th Editio. 2018. 980 p.
 31. Feigenbaum H. Role of M-mode technique in today's echocardiography. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2010 Mar;23(3):240–7.
 32. Oh JK, Kane GC, Seward JB (James B., Tajik AJ. The echo manual. 4 th Editi. Oh JK, Kane GC, editors. 528 p.

33. Massie BM, Schiller NB, Ratshin RA, Parmley WW. Mitral-septal separation: new echocardiographic index of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1977 Jun;39(7):1008–16.
34. Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lie JT. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clin Proc*. 1978 May;53(5):271–303.
35. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* [Internet]. 1979 [cited 2022 Mar 1];60(3):547–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/455617/>
36. Schiller NB. Ejection fraction by echocardiography: the full monty or just a peep show? *Am Heart J* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 Mar 1];146(3):380–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947351/>
37. Heidenreich PA, Maddox TM, Nath J. Measuring the quality of echocardiography using the predictive value of the left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Mar 1];26(3):237–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23337738/>
38. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2002 Jan 29 [cited 2022 Mar 2];105(4):539–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815441/>
39. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* [Internet]. 1978 [cited 2022 Mar 19];40(2):131–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/637964/>
40. Wells PNT. Technical introduction to echocardiography. *Br Med Bull* [Internet]. 1989 [cited 2022 Mar 19];45(4):829–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2695214/>

41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Mar 19];29(4):277–314. Available from: <http://www.onlinejase.com/article/S0894731716000444/fulltext>
42. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation*. 1990 May;81(5):1488–97.
43. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* [Internet]. 1985 [cited 2022 Mar 19];71(6):1162–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3995710/>
44. Ge Z, Zhang Y, Fan D, Zhang M, Duran CMG. Simultaneous measurement of left atrial pressure by Doppler echocardiography and catheterization. *Int J Cardiol* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 22];37(2):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1452383/>
45. Griffin BP. *Manual of cardiovascular medicine*. 2019.
46. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Apr 1];17(4):353–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044870/>
47. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Feb 4 [cited 2022 Apr 3];43(3):360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15013115/>
48. Yang H, Negishi K, Wang Y, Nolan M, Saito M, Marwick TH. Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community. *Eur J Heart*

- Fail [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Apr 3];18(11):1331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813300/>
49. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995 Dec;26(6):357–66.
 50. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Apr 3];16(1):1–11. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcimaging/article/16/1/1/2403449>
 51. Sengupta PP, Khandheria BK, Narula J. Twist and untwist mechanics of the left ventricle. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Apr 3];4(3):315–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18598983/>
 52. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.
 53. Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjørås D, Schirmer H, D'Hooge J. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Apr 4];16(10):1137–47. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcimaging/article/16/10/1137/2399666>
 54. Fine NM, Shah AA, Han IY, Yu Y, Hsiao JF, Koshino Y, et al. Left and right ventricular strain and strain rate measurement in normal adults using velocity vector imaging: an assessment of reference values and intersystem agreement. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Apr 4];29(3):571–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22976877/>
 55. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine

- Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Apr 8];28(10):1171-1181.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209911/>
56. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Apr 8];16(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525063/>
 57. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Hotchi J, Bando M, et al. Index-Beat Assessment of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function during Atrial Fibrillation Using Myocardial Strain and Strain Rate. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Sep 1;25(9):953–9.
 58. Singh A, Voss W Bin, Lentz RW, Thomas JD, Akhter N. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 May 23];4(6):580–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042262/>
 59. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Apr 10];100(21):1673–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24860005/>
 60. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Apr 10];92 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543598/>
 61. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Apr 10];21(9):1035–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18765178/>

62. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Apr 10];104(8):1171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185285/>
63. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen A V., Voss A, et al. Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis: Incremental Value Compared With Clinical and Biochemical Markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1067–76.
64. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, Grogan M, Maalouf JF, Dispenzieri A, et al. Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF: Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Apr 10];10(4):398–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639764/>
65. Popović ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association Between Regional Ventricular Function and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Assessed by Speckle Tracking Echocardiography and Delayed Hyperenhancement Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec 1;21(12):1299–305.
66. Afonso L, Kondur A, Simegn M, Niraj A, Hari P, Kaur R, et al. Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Apr 10];2(4):e001390. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/2/4/e001390>
67. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 10];27(9):911–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172399/>
68. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si L, Marwick TH. Cost-

effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 1;212:336–45.

69. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2022 Apr 10];13(10):827–33. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmimaging/article/13/10/827/2397210>
70. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, Demaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Apr 10];10(3):414–9. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmimaging/article/10/3/414/2396704>
71. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Apr 10];4(2):179–90. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCIMAGING.110.959817>
72. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 10];27(5):512–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612899/>
73. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, et al. Left Ventricle Longitudinal Deformation Assessment by Mitral Annulus Displacement or Global Longitudinal Strain in Chronic Ischemic Heart Disease: Are They Interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jul 1;22(7):823–30.
74. Çerik İB, Dindaş F, Yalınbaş Yeter D. Pseudoexfoliation syndrome: Are the eyes the mirror of the heart? *Echocardiography* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 23];38(4):604–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738846/>
75. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving

- cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the Eur. Eur J Heart Fail [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 May 19];22(9):1504–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1957>
76. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016 Jul 1;32(7):831–41.
 77. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007 64 [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 May 15];6(4):273–86. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd2115>
 78. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 23, *n engl j med*. 2004. Available from: www.nejm.org
 79. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Feb 1;53:120–7.
 80. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 15];49(3):287–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156114/>
 81. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 2 [cited 2022 May 15];305(5):487–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285426/>
 82. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond)*. 2012 Apr;26 Suppl 2(Suppl 2):S1-16.

83. Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May;364(20):1897–908.
84. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera A-P, Pisella P-J, Gueyffier F, et al. Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2014 Nov 1;132(11):1317–26. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2333>
85. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr;97(4):454–9.
86. Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin) safe? Vol. 90, *The British journal of ophthalmology*. 2006. p. 1333–4.
87. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008 Sep;51(9):1574–80.
88. Hanhart J, Comaneshter DS, Freier Dror Y, Vinker S. Mortality in patients treated with intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 May 16];17(1):1–6. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0586-0>
89. Maloney MH, Schilz SR, Herrin J, Sangaralingham LR, Shah ND, Barkmeier AJ. Risk of Systemic Adverse Events Associated with Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Clinical Practice. *Ophthalmology*. 2019 Jul;126(7):1007–15.
90. Sonaglioni A, Albini A, Fossile E, Pessi MA, Nicolosi GL, Lombardo M, et al. Speckle-Tracking Echocardiography for Cardioncological Evaluation in Bevacizumab-Treated Colorectal Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol* [Internet].

2020;20(6):581–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09583-5>

91. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009 Mar;10(2):165–93.
92. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2014 Sep;27(9):911–39.
93. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999 Aug;25(4):237–47.
94. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *J Intern Med*. 2001 Apr;249(4):297–303.
95. Villani F, Meazza R, Materazzo C. Non-invasive monitoring of cardiac hemodynamic parameters in doxorubicin-treated patients: comparison with echocardiography. *Anticancer Res*. 2006;26(1B):797–801.
96. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011 May;107(9):1375–80.
97. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25 Pt A):2751–68.
98. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, Kohli M, Grothey A, Bordun KA, et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to

- Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 May 17];32(2):267–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30459123/>
99. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 1;11(8):1122–31.
 100. Verdonschot JAJ, Henkens MTHM, Wang P, Schummers G, Raafs AG, Krapels IPC, et al. A global longitudinal strain cut-off value to predict adverse outcomes in individuals with a normal ejection fraction. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 20];8(5):4343–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272829/>
 101. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 21];10(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCIMAGING.116.005521>



