



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE PLAZMA ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN DÜZEYİNİN TANI VE TAKİPTEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. H.Eylül BOZKURT YILMAZ

Ankara-2011



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE PLAZMA ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN DÜZEYİNİN TANI VE TAKİPTEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. H.Eylül BOZKURT YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Füsun ÖNER EYÜBOĞLU

Ankara-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında emeğini esirgemeyen tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu'na;

Bilgi ve klinik deneyimlerini her fırsatta paylaşan, her konuda destek olan hocam Prof. Dr. Şule Akçay'a ;

Her zaman yol gösterici olan ve desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Gaye Ulubay'a;

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yardımlarını hiç unutmayacağım Uzm.Dr. Şerife Savaş Bozbaş ve Uzm. Dr. Elif Küpeli'ye;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Göğüs hastalıkları anabilim dalı çalışanlarına;

Tezimin biyokimyasal analiz aşamasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Bayraktar'a;

Tüm eğitim hayatımın her aşamasında emeğini esirgemeyen çok sevdiğim fedakar anne ve babama;

İlgi ve desteğini eksik etmeyen eşim Mustafa'ya

Kızlarım Zeynep ve Selin'e

En içten teşekkürlerimi sunarım

Dr.H.Eylül Bozkurt Yılmaz

Ankara 2011

ÖZET

Akut Pulmoner Tromboembolide Plazma Asimetrik Dimetilarjinin(ADMA)

Düzeyinin Tanı ve Takipteki Yeri

Pulmoner tromboemboli ; pulmoner arter ve/veya dallarının venöz sistemden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu oluşan, tanısı güç, mortalitesi yüksek bir kalp damar hastalığıdır.

ADMA, nitrik oksit sentetazı kompetitif inhibe ederek endotelial nitrik oksit oluşumunda düzenleyici rol oynar. Düz kas hücresi proliferasyonunun inhibisyonu, endotel kaynaklı vazodilatasyon, kan damarlarında hücre-hücre etkileşimi (plateletlerin adezyon/agregasyonunun ve monositlerin adezyonunun inhibisyonu) nitrik oksitin rol aldığı başlıca mekanizmalardır.

Pulmoner tromboemboli patofizyolojisinde; staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarının rol oynadığı bilinmektedir. Patofizyolojide yer alan mekanizmalar ile nitrik oksidin ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda ADMA pulmoner tromboembolinin tanı ve takipte yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza 30 akut pulmoner tromboemboli hastası ve 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalar 1 ay süre ile takip edilmiştir. Başvuru sırasında ve 1. ay kontrolde venöz kan alınarak plazma ADMA seviyeleri ölçülmüştür. Tüm hastaların ilk başvurusu sırasında ve 1.ay kontrollerinde, bilgisayarlı tomografik anjiyografileri çekilmiş, ekokardiyografileri yapılmış ve arter kan gazı ile yada pulse oksimetri ile hipoksemi durumları değerlendirilmiştir.

Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri pulmoner tromboemboli grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Pulmoner tromboemboli grubundaki hastalarda başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile 1.ay kontrolde bakılan ADMA

değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile trombüs yükünü gösteren PABTOİÖ , tahmini sistolik pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu derecesi ile pozitif yönlü, arter kan gazında bakılan parsiyel oksijen basıncı değeri ile negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. 1 aylık takipte ADMA'daki değişim (Δ) değeri, PABTOİÖ ve başvuru sırasında bakılan sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu derecesi ile pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile parsiyel oksijen basıncı değeri arasında anlamlı korelasyon olmasına rağmen takipte bu korelasyonun olmaması hastaların hipoksemisinin düzelmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu veriler bize ADMA'nın tanı ve takipte yardımcı bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, ADMA, hipoksemi

İNGİLİZCE ÖZET

Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) Levels in Diagnosis and Place of under follow in acute pulmonary thromboembolism

Pulmonary embolism, as a pulmonary artery and / or branches of the system caused by venous occlusion with thrombus, the diagnosis of difficult, a high mortality of cardiovascular disease.

ADMA is competitive inhibitor of endothelial nitric oxide synthetase so plays a regulatory role in the formation of endothelial nitric oxide. The main mechanisms of nitric oxide involved in inhibition of proliferation of smooth muscle cells, endothelium derived vasodilatation, in blood vessels cell-cell interaction (platelet adhesion / aggregation and inhibition of monocyte adhesion)

Hypercoagulability, endothelial damage and stasis are known to play role in pathophysiology of pulmonary thromboembolism. Pathophysiology of nitric oxide in the relationship with the mechanisms of ADMA considering the diagnosis and follow-up of pulmonary thromboembolism may be a place.

30 patients with acute pulmonary thromboembolism and 20 healthy volunteers were taken in our study. Patients were followed 1 month. Plasma ADMA levels were measured on admission and first month. Patients with pulmonary thromboembolism, performed computed tomographic angiography, made of echocardiography, and arterial blood gas or pulse oximetry was evaluated with the status of hypoxemia on admission and first month.

The presenting value of the ADMA is significantly higher in pulmonary thromboemboli group while compared to control group; yet again a significant increase in the rate of ADMA is determined in 1st month control values compared to presenting values in pulmonary thromboemboli group. The presenting value of ADMA and PABTOIO ,the thrombus load determinant , showed a negative correlation with the partial oxygen pressure

measured in the arterial blood gas test and a positive correlation with the estimated pulmonary artery systolic pressure and right ventricular systolic dysfunction degree. The change in the ADMA (Δ) during one month follow-up was positively correlated with PABTOIO and presenting right ventricular systolic dysfunction degree. Although there is a significant correlation between the presenting value of the ADMA and the partial oxygen pressure, during the follow-up, lacking of this correlation was thought to be due to recovery from hypoxemia. These data suggest that ADMA is a useful marker for diagnosis and treatment.

Key words: Pulmonary thromboembolism, ADMA, hypoxemia



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patogenez ve risk faktörleri.....	3
2.3. Fizyopatoloji	5
2.4. Klinik görünüm	9
2.4.1. Masif olmayan PTE	9
2.4.2. Submasif PTE	10
2.4.3. Masif PTE.....	10
2.4.4. PTE'nin ciddiyeti.....	10
2.5. Tanı.....	11
2.5.1. Akciğer grafisi	13
2.5.2. Elektrokardiyografi	13
2.5.3. Arteriyel kan gazı.....	13
2.5.4. Alt ekstremitte venöz trombus değerlendirilmesi.....	14
2.5.5. Biyokimyasal testler.....	14
2.5.6. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi.....	15

2.5.7. Spiral bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi	16
2.5.8. Manyetik rezonans görüntüleme.....	18
2.5.9. Pulmoner anjiografi.....	18
2.6. Tedavi	19
2.6.1. Destekleyici tedavi.....	19
2.6.2. Antikoagülan tedavi	19
2.6.3. Trombolitik tedavi	20
2.6.4. Cerrahi embolektomi.....	20
2.6.5. Kateter embolektomi.....	20
2.6.6. Vena kava filtresi	20
2.6.7. Pulmoner embolide uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi21	
2.7. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon.....	21
2.7.1. Doğal öykü	21
2.7.2. Patofizyoloji.....	22
2.8. Asimetrik dimetilarjinin.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hastalar	28
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. ADMA ölçümü	29
3.2.2. D-dimer ölçümü	29
3.2.3. Spiral bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi	30
3.2.4. Ekokardiyografik incelemeler	30
3.2.5. İstatiksel yöntem.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	52
7. REFERANSLAR.....	54

KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AKG	: Arter kan gazı
ALT	: Alanin aminotransferaz
APC	: Aktive protein C
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BÜTF	: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
CRP	: C reaktif protein
DDDH	: Dimetil dimetilhidralaz
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSA	: Dijital subtraksiyon anjiyografi
DVT	: Derin ven trombozu
EKO	: Ekokardiyografi
eNO	: Endotelial nitrik oksit
HPLC	: Yüksek performanslı likit kromatografisi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LDH	: Laktat dehidrogenaz
L-NMMA	: Asimetrik izomer monomerik L-arjinin
LV	: Sol ventrikül
MRPA	: Manyetik rezonans pulmoner anjiyografi
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAİD	: Non steroid anti enflamatuvar ilaçlar
PABTOİO	: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi obstrüksiyon indeksi oranı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PAF	: Platelet aktive edici faktör
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PGI	: Prostagiklin
PIOPED	: Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis
PRMT	: Protein arjinin metil transferaz
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RV	: Sağ ventrikül
SBTPA	: Spiral bilgisayar tomografik pulmoner anjiyografi
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
SVO	: Serebrovasküler olay
Tc	: Teknesyum
TxA₂	: Tromboksan A ₂
UFH	: Fraksiyone olmamış heparin
USG	: Ultrasonografi
V/P	: Ventilasyon-Perfüzyon
VTE	: Venöz tromboembolizm

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: ADMA metabolizması	24
Şekil-2: PTE grubundaki hastaların başvuru sırasındaki ADMA değeri ile kontrol grubu ve hastaların 1.ay ADMA değerlerinin karşılaştırılması	37
Şekil-3: PTE derecesine göre ADMA seviyesi	38
Şekil-4: Rezolusyon olan ve olmayan hastaların ilk başvuru ADMA değeri ve 1.ay kontrol ADMA değeri karşılaştırılması	39
Şekil-5: Rezolusyon olan ve olmayan hastaların Δ ADMA değerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil-6: Başvuru anındaki ADMA değeri ile sistolik PAB arasındaki korelasyon ilişkisi..	41
Şekil-7: Başvuru anındaki ADMA değeri ile PABTOİÖ arasındaki korelasyon ilişkisi.....	41
Şekil-8: Başvuru anındaki ADMA değeri ile PaO ₂ arasındaki korelasyon ilişkisi.....	42
Şekil-9: PTE derecesine göre Δ ADMA değerinin değişimi	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: PTE risk faktörleri	4
Tablo-2: PTE’de salınan medyatörler ve etkileri.....	8
Tablo-3: PTE’de semptom ve bulgular	9
Tablo-4: Akut PTE’de risk derecelendirilmesi için kullanılan temel belirteçler	11
Tablo-5: PTE için klinik tahmin kuralları. Wells ve modifiye Genova skoru	12
Tablo-6: PTE tedavi aşamaları	19
Tablo-7: Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	33
Tablo-8: Çalışmaya alınan hastaların özgeçmiş özellikleri.....	34
Tablo-9: Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki bazı klinik özellikleri	35
Tablo-10: Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri.....	36
Tablo-11: Başvuru sırasındaki ADMA değerleri ile bazı klinik ve laboratuvar değerlerinin korelasyon katsayıları ile p değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo-12: Δ ADMA değerinin bazı klinik ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu.....	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE); pulmoner arter ve/veya dallarının venöz sistemden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, çoğunlukla geri dönüşlü sağ ventrikül (RV) yetmezliğine yol açabilen, özgül bir klinik tabloya yol açmadığı için tanısı güç ve mortalitesi yüksek bir kalp damar hastalığıdır.

PTE ön tanısı olan hastalar semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanırlar. Bu sınıflama, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla en sık kullanılan Wells ve modifiye Geneva skorlamasıdır (1).

PTE tanısı için konvansiyonel akciğer radyolojisi, venöz doppler ultrasonografi (USG), ventilasyon perfüzyon (V/P) sintigrafisi, Spiral Bilgisayar Tomografik Pulmoner Anjiyografi (SBTPA), Manyetik Rezonans Pulmoner Anjiyografi (MRPA), ekokardiografi (EKO), Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) veya konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi birçok görüntülme yöntemi kullanılmaktadır. Son yıllarda bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle en çok tercih edilen tanı yöntemi SBTPA olmuştur. Yapılan çalışmalar SBTPA'nın PTE saptamadaki duyarlılığının ve özgüllüğünün %90' nın üzerinde olduğunu göstermiştir. SBTPA ile sadece trombüs varlığı değil trombüsün ağırlığını ortaya koyan, objektif sonuçlar veren Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi Obstrüksiyon İndeksi Oranı da (PABTOİO) hesaplanabilir (2,3). Trombüsün arterde yaptığı oklüzyon derecesi ve trombüs distalindeki segmental arter sayısı ile hesaplanan PABTOİO'dan yararlanılarak trombüsün ağırlığı belirlenebilir ve buna göre tedavi şekline karar verilebilir (2).

PTE de klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE klinik olarak masif olmayan, masif ve submasif olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama hastanın sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu değerlendirilerek yapılmaktadır. RV disfonksiyonu değerlendirilmesi non-invaziv bir yöntem olan ekokardiyografi (EKO) ile yapılır. Ekokardiyografik değerlendirme sonucunda tedavi planı şekillendirilir.

ADMA, Nitrik oksit sentetaz (NOS)' ı kompetitif inhibe ederek endotelial nitrik oksit (eNO) oluşumunda düzenleyici rol oynar. Nitrik Oksit (NO) kardiyovasküler sistemde vasküler tonüsü de içine alan birçok düzenleyici mekanizmada rol almaktadır. Düz kas hücreleri proliferasyonunun inhibisyonu, endotel kaynaklı vazodilatasyon, kan damarlarında hücre-hücre etkileşimi (plateletlerin adezyon/agregasyonunun ve monositlerin adezyonunun inhibisyonu) NO'nun rol aldığı başlıca mekanizmalardır. Bir çok deneysel ve klinik çalışmalarda, ADMA düzeyindeki değişikliklerin vasküler NO oluşumunda, vasküler tonüsde ve sistemik vasküler rezistans düzeylerinde farklılığa yol açtığı gösterilmiştir. Endotel fonksiyonunun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır (4, 5).

Pulmoner hipertansiyon oluşumuna yol açan pulmoner arterin vazokonstriksiyonundan hipoksi ve trombositlerden salınan serotonin, prostoglandinler ile endotelden salınan nitrik oksit sorumlu tutulmaktadır (6).

Biz bu çalışma ile plazmada ölçülen ADMA düzeyinin anamnez, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak pulmoner emboli tanısında ve takibinde bize yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşünüyoruz. Plazma ADMA düzeyi ölçümünün PTE'nin erken tanısı ve takibinde, pulmoner hipertansiyon ile trombüs yaygınlık ve rekanalizasyon sürecinin izleminde girişimsel olmayan bir yöntem olarak bize yarar sağlayabilecek ve yol gösterici olabilecek özellik taşıdığını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Tromboemboli Epidemiyolojisi

2.1.1. Epidemiyoloji

PTE’de ortaya çıkan klinik tablo, gözden kaçabilecek kadar silik olabildiği gibi masif embolizm denilen ağır bir tablo yapabileceğinden sayılara dayanan epidemiyolojik verilerin ortaya çıkarılması çok zordur.

PTE’nin insidansı, Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45- 50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. PTE prevalansı, ABD’de hastaneye yatan hastalar arasında 1979- 1999 yılları arasında toplanan verilere göre % 0,4’tür. PTE’nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (7). PTE, kalpdamar hastalığı nedeni ölümle içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. PTE’nin büyüklüğüne ve temeldeki akciğer fonksiyonlarına bağlı olmakla birlikte, tedavi edilmeyen olgularda mortalite %30 civarındadır. Erken müdahale edilen olgularda ise bu yüksek mortalite % 2-8’lere inebilmektedir (8). Türkiye’de 1975 yılına kadar Sağlık Bakanlığı tarafından PTE ile ilgili hiç veri yayınlanmamış olup 1975 ile 1994 yılları arasında PTE’ ye bağlı ölen kişi sayısının 115 ten 386 ya çıktığı bildirilmiştir (9). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir. Mortalite erkek cinsiyette daha fazladır. (10,11)

2.2 Patogenez ve Risk faktörleri

Klinik olarak, ortaya çıkan PTE’lerin %90’ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal derin ven trombozlu (DVT) olguların da %50’den fazlasında PTE gelişmektedir (12,13).

Risk faktörleri, yaklaşık 150 yıl önce, Rudolf Virchow tarafından tanımlanan ve “Virchow Triadı” olarak bilinen 3 ana olay ile açıklanmaktadır . Bunlar;

- 1- Staz,
- 2- Damar duvarı hasarı,
- 3- Koagülasyon bozukluklarıdır

Günümüzde bu triada 4.bir komponent olarak azalmış fibrinolitik aktivitenin eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (14).

PTE için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış) olarak tablo 1 de görülmektedir (15).

Tablo 1. PTE risk faktörleri

Kazanılmış Risk Faktörleri	Genetik Risk Faktörleri
İmmobilizasyon Cerrahi Stroke (inme) Travma VTE geçirme öyküsü Malignite Kalp yetmezliği Nefrotik sendrom İleri yaş Obesite Gebelik Oral kontraseptif/ hormon preparatları Lupus antikoagülanları Santral venöz katater Hipervisköz durumlar (polisitemia vera)	Antitrombin eksikliği FV leiden mutasyonu Protrombin 20210A mutasyonu Antitrombin III eksikliği Faktör VIII düzey yüksekliği Hiperhomosisteinemi Konjenital disfibrinojenemi Antikardiyolipin antikorları Displazminojenemi Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı Protein C eksikliği Protein S eksikliği

Hastaların yaklaşık % 75’inde bu risk faktörleri bulunur (15). DVT ile en yakın ilişkili faktörler immobilizasyon ve cerrahidir. Cerrahi serilerde PTE riski yaş; anestezi süresinin uzunluğu, daha önce PTE geçirme öyküsünün bulunması ile hızlı bir şekilde artar. PTE insidansı travmayı takiben yapılan acil cerrahi ve pelvik cerrahi sonrası en yüksektir (16). PTE kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, bacak immobilizasyonu ile seyreden hastalıklarda ve kanserde sık görülür. Oral kontraseptif, gebelik ve postmenapozal hormon replasman tedavisi PTE riskini artırır. İleri yaşla birlikte cerrahi, medikal hastalıklar ve sedanter yaşam tarzında artış olduğundan ileri yaşın bağımsız risk faktörü olduğu konusunda herhangi bir görüş birliği yoktur. Obesite ve uzun mesafe yolculuğu yapmak genellikle diğer risk faktörleri varlığında PTE insidansını artıran ek risk faktörü olarak kabul edilir (17).

Hiperkoagülabilitenin kalıtsal nedenleri arasında en sık görüleni FV leiden mutasyonudur. Leiden mutasyonu otozomal dominant geçişli tek nokta mutasyonudur. Taşıyıcılığının

sağlıklı toplumda %2-12, PTE'li grupta %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca FVIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin PTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur (18).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. Bu durumlar:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan venöz tromboembolizm (VTE) atakları olanlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, bacak içi venler) tromboz gelişenlerde
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlardır (19).

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz ve vasküler hastalıklar açısından iyi bilinen bir risk faktörüdür. PTE oluşmasına sebep olduğu konusu henüz tartışmalı olmakla birlikte PTE oluşturabileceği yönde yayınlar vardır. Hiperhomosisteineminin en sık sebebi edinsel nutrisyonel folat eksikliğidir. Bu durumu yetersiz vitamin B12 ve vitamin B6 alımı da artırır. Folat antagonistleri (örneğin methotrexate ve fenitoin) veya vitamin B6 antagonistleri (örneğin östrojen, tütün veya teofilin) homosistein konsantrasyonunu artırır. Bozulmuş renal fonksiyon da hiperhomosisteinemiye sebep olabilir (18).

2.3. Fizyopatoloji

PTE kardiyovasküler ve solunum sistemini etkileyen bir dizi fizyopatolojik değişiklik oluşmasına neden olur. Trombüs yaygınlığı, eşlik eden kalp ve akciğer hastalığı klinik tablonun değişkenliğinden sorumludur.

Akut PTE sonuçları hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanığında belirgin hale gelir (20). Hemodinamik cevap trombüs boyutu, kardiyopulmoner hastalık birlikteliği ve nörohumoral etkilere bağlıdır. Hemodinamik dekompanzasyon sadece kan akımının fiziksel obstrüksiyonu sonucu değil, ayrıca plateletlerden salınan serotonin, plazmadan salınan trombin ve dokulardan salınan histamin ve oksijen radikalleri gibi humoral faktörlerin salınımı ile de ilişkilidir (21). Embolinin ortaya çıkardığı fizyopatolojik değişikliklerin klinikte oluşturduğu tablonun ağırlığına göre PTE'yi

- Masif olmayan,
- Submasif PTE,
- Masif PTE olarak sınıflandırabiliriz.

PTE trombüs yükü ile ilişkili olarak pulmoner damar direncini aniden artıyük düzeyinde artırabilir ve RV dilatasyon, hipokinezi, triküspit regürjitasyonu ile birlikte triküspit kapağın anular dilatasyonu ve sonunda sağ ventriküler yetmezlik gelişmesine sebep olur. Bu patolojik süreç gelişirken hastalar akut RV yetersizliğine bağlı şok ve ölümlerle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile başvurabilir. Ventriküller arası septumun sağa doğru çıkıntı yapması diyastolik sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisini daha da fazla bozar (22). PTE oksijen ve karbondioksitin gaz değişim ünitelerindeki transferini etkiler. Hipoksemi ve alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış en sık görülen gaz değişim anomalileridir. Hipoksemiye sebep olan birkaç mekanizma mevcuttur. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, bozulmuş oksijenizasyonun en sık sebebidir. Sürfaktan kaybı ve alveoler kanama sebebiyle oluşan atelektazi de ventilasyon-perfüzyon oranının düşmesine ve arteriyel hipoksemi oluşumuna yardımcı olur. Son zamanlarda hipokseminin direkt olarak platelet aktive edici faktör (PAF) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile olabileceği üzerinde durulmaktadır. PTE’de salınan medyatörler ve fizyopatolojik fonksiyonları Tablo-2’de verilmiştir. Tromboksan A2 (TxA2) ve serotonin pulmoner arter tıkanmasını takibeden 15 dakika içinde salınırlar ve erken dönemdeki pulmoner vazokonstrüksiyon ve damar direnci artışından sorumludurlar. Serotonin insanlarda bilinen en potent vazokonstrüktördür. Endotelinler (endotelin 1, 2, 3) vazokonstrüktör etki bakımından ikinci sırada yer alırlar (23).

PTE’li hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında artmış protein seviyeleri vardır. Artmış protein seviyesinin alveolokapiller geçirgenliğin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kapiller geçirgenliğin artmasından ise PAF ve araziidonik asit deriveleri gibi bir takım inflamatuvar mediatörlerin salınımının sorumlu olduğu öngörülmektedir (23).

PTE’yi takiben BAL sıvısında PAF konsantrasyonu önemli ölçüde artar. PAF inflamatuvar ve allerjik reaksiyonlarda etkin bir fosfolipit mediatördür. PAF hipoksemi sırasında endotelial-epitelial hücrelerden, alveoler makrofajlardan ve nötrofillerden salındığı, BAL

sıvısında doğal bir anti-PAF ajan olan fosfatidilgliserol seviyesinin azalması da alveoler alanda PAF'ın etkisini kuvvetlendirdiği düşünülebilir.

PAF'ın multifonksiyonel etkisine bağlı olarak hipoksemi, pulmoner hipertansiyon ve hava yolu rezistansına katkısı olabilir. Özellikle PAF mikrovasküler geçirgenliğin arttırmasına bağlı olarak interstisyel ödem gelişimine katkıda bulunabilir. Potent inflamatuvar mediatörlerin biyosentezini stimüle ederek pulmoner venöz vazokonstrüksiyonu da artırabilir. Üstelik PAF eozinofil ve nötrofilleri akciğer ve plevral sıvı içine çekebilir. Son yıllarda akciğerde endotel, düz kas, epitel, submukozal bezleri ve makrofajlar tarafından sentezlenen endotelinler ve PTE ile ilgili yayınlar artmıştır. Endotelinler akciğerlerde yaygın olarak bulunurlar ve endotelyal hasar, hipoksi veya trombin ile uyarılarak endotelyal hücreler, monosit ve makrofajlar tarafından ortama salınırlar. Endotelinler potent vazokonstrüktör ve bronkokonstrüktör etkiye sahiptirler. İn vivo ve in vitro çalışmalarda akut PTE'nin fizyopatolojisinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Endotelinlerle ilgili elde edilen sonuçlar:

- Endotelin reseptörleri üzerinden direkt olarak vazokonstrüktör, bronkokonstrüktör ve promitojenik etkileri vardır.
- Primer bir hasarlanmadan sonra pulmoner endotelyal hücrelerden salınırlar.
- İndirekt etkileri ise trombositlerden ve inflamatuvar hücrelerden TxA₂ ve diğer mediatörlerin salınımını arttırarak özellikle pulmoner damar yatağında hemodinamik cevabı düzenlemeleridir.

Endotelinlerin bronkomotor ve vazomotor tonusa etkileri V/Q dengesini kötü yönde etkiler ve akciğer grafisinde belirgin değişikliğe sebep olmadan ağır hipoksi oluşmasına yol açar (24).

Tablo 2. PTE’de salınan medyatörler ve etkileri

Mediatör	Etkileri
Serotonin	• Vasküler permeabilitede artma • Vazokonstrüksiyon • Bronkokonstrüksiyon
Tromboksan A2 (TxA2)	• Bronkokonstrüksiyon • Vazokonstrüksiyon • Vasküler permeabilitede artma
Oksijen radikalleri	• Vasküler permeabilitede artma
Platelet aktive edici faktör(PAF)	• Vasküler permeabilitede artma • PMNL aktivasyonu (kemotaksis, mediatör ve oksijen radikallerinin salınması) • Pulmoner kapiller basınçta artışla birlikte pulmoner vazokonstrüksiyon • Bronkokonstrüksiyon
Lökotrien B4	• PMNL aktivasyonu • Vasküler permeabilitede artma
Tümör nekroz faktör- α	• PMNL, monosit ve makrofajların ekstrasvazasyon ve kemotaksisi • Endotel hücresi uyarımı
Monosit kemoatraktant protein-1	• Monosit ve makrofajların kemotaksisi ve aktivasyonu • Pulmoner arteriyel yeniden yapılanmaya katkıda bulunmak
İnterlökin-6	• Yeni trombosit yapımının sitümülasyonu • Trombositlerin trombin aktivasyonuna duyarlılığını arttırmak
Makrofaj inflamatuvar protein-1	• Makrofajların aktivasyonu
Temel fibroblast büyüme faktörü	• Trombüs rezolüsyonunu arttırmak • Anjiogenezi indüklemek
Vasküler endoteyal büyüme faktörü	• Vasküler permeabilitede artma • Trombüs rezolüsyonunu arttırmak • Anjiogenezi indüklemek
Endotelin	• Bronkokonstrüksiyon • Vazokonstrüksiyon

PTE’de verilen oksijenin arteriyel hipoksemiye düzeltmemesi kalp ve/veya akciğerde sağdan sola şantın varlığını yansıtır. İntrakardiyak şant genellikle patent foramen ovale nedeniyledir. Patent foramen ovale nedeniyle oluşan şant sonucu, sağ ve sol atriyum arasında gelişen tersine dönmüş basınç gradyanı ağır hipoksemi ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (25, 26).

2.4. Klinik görünüm

PTE'nin klinik belirtileri değişkenlik gösterdiğinden tanı koymak zor olabilir. DVT'si olan ve solunumsal klinik bulguları olmayan hastaların otopsi çalışmaları ve PTE'ye ilişkin objektif bulguların analizi, otopside PTE tanısı konulan hastaların birçoğunda göğüs semptomlarının olmadığını göstermiştir (27). Klinik bulgular; PTE'nin büyüklüğüne (masif, submasif, masif olmayan), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine ve hastanın kardiyo-pulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişir.

PTE'de en sık görülen klinik durum, açıklanamayan dispne veya takipnedir. Bu durum PTE'nin her tipinde ve şiddetinde görülür (16). PTE'li hastaların %10-15'inde senkop ya da presenkop görülebilir. Özellikle yaşlılarda mental durum bozukluğu ve jenaralize nöbetler de görülebilmektedir. PTE'de gözlenen semptom ve bulguların sıklığı tablo-3 de özetlenmiştir (29).

Tablo 3. PTE'de semptom ve bulgular

SEMPATOMLAR	%	BULGULAR	%
Göğüs ağrısı	88	Solunum>16/dk	92
Plöretik	74	Ral	58
Non-plöretik	14	Nabız>100/dk	44
Dispne	84	Ateş>37.8 °C	43
Öksürük	53	Gallo ritmi	34
Hemoptizi	30	Flebit	32
Terleme	27	Ödem	24
Senkop	13	Üfürüm	23
		Siyanoz	19

PTE'de klinik, hastanın hemodinamisi ve tıkanan arter yatağının büyüklüğüne bağlı olarak masif, submasif ve masif olmayan olarak sınıflandırılır.

2.4.1 Masif olmayan PTE

Pulmoner damar yatağının trombüs ile obstrüksiyonu %50'den az ise semptomlar genellikle belirgin değildir ve non-masif emboli olarak kabul edilir. PTE ile ilgili semptomu olmayan DVT hastalarına akciğer V/Q sintigrafisi yapıldığında olguların

%40'ında non-masif emboliye rastlandığı bildirilmiştir (28). Non-masif PTE'li olgu grubunda en sık görülen semptom dispnedir. Plörötik göğüs ağrısı ve hemoptizide sık görülür. Hastanın kardiyopulmoner fonksiyonları yeterli ise hipoksemi ve siyanoz görülmez. Bu olgu grubunda sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur (30).

2.4.2 Submasif PTE

Submasif PTE'de normal sistemik kan basıncına karşılık EKO'da RV bozukluğu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları görülür. Oksijen tedavisi ile düzelen hipoksemi mevcuttur. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (30). Submasif PTE grubunda normal sistemik basınç olmasına rağmen aynı zamanda orta derecede veya şiddetli RV bozukluğu saptanabilir. Eğer tedavi edilmezse bu durum RV infarktüsüne ilerleyerek, hipotansiyon ve ölümle sonuçlanabilir. Bu durumdaki hastalar için basit antikoagülan tedavi yerine daha agresif tedaviler düşünülmelidir (31).

2.4.3 Masif PTE

PTE'nin ağır formu olup, hastalarda tedaviye rağmen dirençli hipotansiyon ve hipoksemi vardır. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteryal dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (30). Masif PTE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon, yeni başlayan aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (32). Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle RV ardyükü ve pulmoner arter sistolik kan basıncı artar. Pulmoner arterdeki pıhtı eritelememesinde takipte pulmoner hipertansiyon gelişir. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale, kardiyojenik şok, yaygın intravasküler koagülasyon görülebilir (33). Kardiyopulmoner komorbiditesi olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PTE semptomları görülebilir. Masif PTE tüm PTE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (30). Masif PTE'de görülen EKO bulguları RV'de dilatasyon, hipokinezi, interventriküler septumun sola şifti ve triküspit yetmezliğidir (34).

2.4.4 PTE'nin ciddiyeti

PTE'nin ciddiyeti, akciğer içi embolilerin dağılımı, şekli ve yükünden çok, PTE'ye bağlı erken mortalite riskinin bireysel tahmini olarak düşünülür. Bu nedenle, güncel kılavuzlar

“masif”, “submasif” ve “masif olmayan ”şeklinde yanıltıcı olabilecek sınıflamalar yerine, PTE’ye bağlı erken mortalite riskinin tahmini düzeyinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. PTE’de erken ölüm (hastanedeki ya da 30 gün içindeki mortalite olarak tanımlanır) riski, risk belirteçlerinin varlığına göre farklı düzeylere ayrılabilir. PTE’de risk derecelendirilmesi için kullanılan risk belirteçleri pratik açıdan üç gruba ayrılabilir (Tablo4).

Tablo 4. Akut PTE’de risk derecelendirilmesi için kullanılan temel belirteçler

Klinik belirteçler	• Şok • Hipotansiyon
RV işlev bozukluğu belirteçleri	• EKO’da RV dilatasyonu, hipokinezi yada aşırı basınç yükselmesi • SBTPA’ da RV dilatasyonu • Sağ kalp kataterizasyonunda artmış sağ kalp basıncı
Miyokart hasarı belirteçleri	• Kardiyak Troponin T ya da I pozitifliği

Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme yapılarak yüksek riskli olan ve olmayan PTE gruplandırılması yapılır.

Yüksek riskli PTE, özgül tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (kısa süreli mortalite >%15). PTE’ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon bulunması durumunda, miyokart hasarı belirteçlerinin yükselmesi veya RV sistolik işlev bozukluğunun ispatlanmasına gerek kalmadan hasta yüksek riskli olarak kabul edilir. (35,36). Yüksek riskli olmayan PTE, RV işlev bozukluğu ve/veya miyokart hasarı belirteçlerinin olup olmamasına göre, orta ya da düşük riskli PTE olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir. Orta riskli PTE tanısı, RV işlev bozukluğu veya miyokart hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif ise konur. Düşük riskli PTE tanısı ise, RV işlev bozukluğu ve miyokart hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğu konur. (115).

2.5 Tanı

Akut PTE beklenmeyen anda ani olarak gelişebilir ve diğer birçok hastalık ile karıştığı için tanı konulması zor olabilir. Hastalık tesadüfen saptanılan bir durumdan, hemen ölüme

neden olabilen masif embolizm çeşitliliğine sahiptir. Dolayısıyla PTE ile ilişkili klinik belirti ve bulguların bilinmesi çok değerlidir. Çünkü hastalığın tanısallık yolağında klinik şüphe her zaman ilk basamağı oluşturmaktadır.

PTE ön tanısı olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Artan klinik olasılığa paralel PTE prevalansıda artar (düşük, %9; orta, %30; yüksek, %68) (37). Bu nedenle, bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan Wells ve modifiye Geneva klinik skorlamasıdır (Tablo 5) (38, 39).

Tablo 5. PTE için klinik tahmin kuralları. Wells ve modifiye Geneva skoru

Wells klinik skorlama	Puan	Modifiye Geneva skorlama	puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3	>65 yaş	1
En olası tanı PTE	3	Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3
Kalp hızı > 100/dk	1.5	Son bir hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktür öyküsü	2
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5	Malignite	2
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5	Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	1	Hemoptizi	2
Malignite	1	Kalp atım hızı	
		75-94 /dk	3
		≥95	5
		Bacak derin veninde palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	4
Puanlama		Puanlama	
<2: Düşük klinik olasılık		0-3: düşük klinik olasılık	
2-6: Orta klinik olasılık		4-10: orta klinik olasılık	
6>: Yüksek klinik olasılık		≥11: yüksek klinik olasılık	

2.5.1 Akciğer grafisi

PTE'de, akciğer grafisi tanıda yardımcı olmakla birlikte özgün değildir. PTE tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisi PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri dışlamada yardımcıdır. Lineer ya da bant atelektazileri, diyafragma yüksekliği, alt loblardaki volüm kaybı, majör fissürün yer değiştirmesi, damar gölgesinde aniden sonlanma gibi bulgular saptanabilir. Masif embolilerde ana pulmoner arter gölgelerinde genişleme ve kardiyomegali gibi kor pulmonale bulguları söz konusudur. Emboliyi takiben pulmoner infarktüs gelişen olgularda parankimde bir pnömonik gölge koyuluğu, plevral reaksiyon veya sıvı ortaya çıkar. Bu dansiteler yamalı bir görünümünden yuvarlak nodüler dansiteye kadar çeşitli görünümde olabilir. İnfarktüsün gelişmediği embolik obstrüksiyon döneminde tıkanan arterin distalinde oligemiye bağlı daha saydam (hiperlusen) alanlar fark edilebilir (Westermarck belirtisi). Klasik olarak tabanı plevraya oturan tepesi hilusa yönelik ve çoğu kez içinde hava bronkogramı içermeyen homojen bir opasite (Hampton hörgücü) şeklinde görülür. Ana pulmoner arter genişlemesi PTE tanısında yardımcı bir bulgudur. Genişlemiş sağ inen pulmoner arter görüntüsünün de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu olabileceği bildirilmiştir. V/Q sintigrafilerinin değerlendirilmesinde de akciğer grafi bulgularından yararlanılır (40).

2.5.2 Elektrokardiyografi

Masif PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküldeki iskemi ve gerginliğe bağlı olarak komplet veya inkomplet sağ dal bloğu, V1-V4 arasında T dalgasında inversiyon, derivasyon I'de S dalgası, derivasyon III'de Q dalgası ve T dalgası inversiyonu (S1,Q3,T3 paterni) görülür (41). Birçok olguda sinüs taşikardisi görülebilir. Normal elektrokardiyografi PTE hastalarında enderdir.

2.5.3 Arteriyel Kan Gazları (AKG)

Göğüs ağrısı ya da dispnesi olan hastalarda AKG bakılması rutinde ilk incelemelerden biridir. Şüpheli PTE olgularında, Parsiyel oksijen basıncı(PaO₂)< 80 mm Hg olduğunda tanısal sensitivite %57, spesifite %53'tür (24). AKG PTE tanısını ekarte etmede yeterli değildir (25). Akut PTE'de respiratuar alkaloz ve hipoksemi yaygındır; düşük PaO₂ ve normal veya düşük parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) değerleri saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. AKG % 10- 25 hastada normal bulunabilir (24).

2.5.4 Alt Ekstremitte Venöz Trombüs değerlendirilmesi

PTE kuşkulu hastalarda alt ekstremitte USG'sinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır. Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı % 90'ın üzerindeyken, özgüllüğü % 95 civarındadır (42). PTE tanısı almış hastalara yapılan alt ekstremitte venöz doppler USG ile %50-70 DVT'ye rastlanmıştır (43,44). Ultrasonografisi tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda, seri ultrasonografik izlem (5- 7- 14.günler) önerilmektedir. Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde USG ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır (19).

2.5.5 Biyokimyasal testler

D-dimer: Endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (45). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, maligniteler, böbrek hastalıkları, gebelik, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar vb. durumlarda testin pozitif sonuçlanabileceği akılda tutulmalıdır (46). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, ek hastalığı olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (46,47). PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş, hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalar) D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir, ayrıca düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (46).

Kardiyak Troponin T/I: Kardiyak troponinler myokart hücrelerinin en duyarlı ve özgül biyolojik belirleyicileridir ve myokart nekrozunu yansıtır (48). PTE'de troponin düzeyleri, RV disfonksiyonunun yaygınlığı ile doğru orantılıdır. Bazı PTE hastalarında başlangıçta troponin testi negatiftir fakat 6-12 saat sonra artış gösterebilir (49).

Natriüretik Peptidler: Natriüretik peptidler konjestif kalp yetmezliğinde tanı ve prognozda kullanılan yararlı biyokimyasal belirleyicilerdir (50). Kardiyak troponinlerle benzer şekilde yüksekliği PTE'deki RV disfonksiyonu ile ilişkilidir. Natriüretik peptid düzeyleri, primer pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

ve kronik akciğer hastalığı gibi RV'nin basınç yükünü artıran PTE dışı sebeplerde de artış gösterir (51).

Diğer Kan Testleri: Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH (laktat dehidrogenaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) düzey artışı, CRP (C reaktif protein) ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgül değildir (19).

2.5.6 Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

V/Q sintigrafisi, PTE şüphesi tarifleyen hastalarda sağlam ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. Testin son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve sadece birkaç allerjik reaksiyon bildirilmiştir. Testin temel prensibi akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır (115). Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok detektörlü (≥ 4) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi SBTPA bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat SBTPA'nın tanı sağlayamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerji öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (42). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır (19).

Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (42,52). Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (42). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif

değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96 sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (42). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (42,53). Alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

PTE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PTE ‘den kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir (19).

2.5.7 Spiral Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

SBTPA, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı farklı çalışmalarda %64-100 , özgüllüğü %89-100 olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36’ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi dışlayamaz (54).

Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları tespit ederek PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri dışlama özelliği nedeniyle günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Gelişen teknolojinin sonucu olarak günümüzde çok dedektörlü BT cihazları, çokdilimleme görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyleri artmıştır (55).

Akut PTE tanısı pulmoner arter içerisinde santral veya periferik yerleşimli kontrast madde ile çevrelenmiş düşük dansiteli alan görülmesi veya damar içindeki kontrast maddenin aniden sonlanması ile konur (56).

Qanadli ve arkadaşları; arteriyel obstruksiyon miktarını belirleyen PABTOİÖ tanımlamışlardır (57). PABTOİÖ her bir akciğerde pulmoner arterler 10 segmental dala ayrılarak hesaplanır (3 üst lob, 2 orta lob ve lingula, 5 alt lob). Trombüs lokalizasyonuna

göre; proksimal pulmoner arterlerde (ana, lobar) trombüs izlendiğinde trombüs distalindeki her bir segmental arter 1 puan kabul edilir ve toplam segmental arter sayısınca puan verilir. Proksimal pulmoner arterlerde trombüs olmayıp segmental arterde izole trombüs görülmesi 1 puan olarak kabul edilir.

Damarın tıkanma derecesine göre; arterde dolma defekti komşuluğunda kontrast madde görülmesi durumunda parsiyel tıkaçıcı trombüs olarak, arterin tamamen trombüsle dolu olması, distal pulmoner vasküler yapılarda kontrastlanma olmaması tam tıkaçıcı trombüs olarak kabul edilerek, parsiyel tıkaçıcı trombüsler parsiyel obstrüksiyon, tam tıkaçıcı trombüsler tam obstrüksiyon olarak kabul edilir. Trombüs izlenmemesi durumunda katsayı 0, parsiyel obstrüksiyon bulunması durumunda kat sayı 1, tam obstrüksiyon bulunması durumunda katsayı 2 olarak alınır. Pulmoner Arteriyel BT Obstrüksiyon İndeksi (PABTOİ); trombüs distalindeki segmental arter sayısı (n: en az 1, en fazla 20) ile obstrüksiyon derecesi (d: en az 0, en çok 2) çarpımı ile hesaplanabilir (2,58).

$$\text{PABTOİ} = n \times d$$

Pulmoner Arteriyel BT Obstrüksiyon indeksi belirlendikten sonra Pulmoner Arteriyel Bilgisayarlı Tomografik Obstrüksiyon oranı (PABTOİO);

Pulmoner arteriyel BT obstrüksiyon indeksi x 100/ maksimal total skor (40) ile hesaplanır.

$$\text{PABTOİO} = \Sigma (n \times d) \times 100/40$$

Son yıllarda SBTPA çekimleri sırasında alt ekstremitte proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek PTE tanı olanağı daha da artırılmıştır. Multidedektör spiral BT'ye venöz fazın eklendiği PIOPED II çalışmasında bu yöntemin duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95 bulunmuştur (55).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir (19).

2.5.8 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Non-invaziv olması, daha güvenli kontrast madde kullanımı ya da kontrast madde kullanımının olmaması ve pulmoner dolaşım, toraks, mediastinal yapılar hakkında da bilgi vermesi gibi avantajlarıyla hızla gelişmekte olan yeni bir tekniktir (59). PTE açısından santral, lobar, segmental arterler büyük bir doğruluk oranıyla değerlendirilirken, subsegmental düzeydeki embolilerin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (60). 23 PTE hastası üzerinde MRPA ve konvansiyonel pulmoner anjiyografiyi karşılaştıran bir çalışmada %70 sensitivite, %100 spesifite tespit etmişlerdir (59). Yapılan başka bir çalışmada anormal perfüzyon sintigrafisi bulunan 141 hastada kontrastla zenginleştirilmiş üç boyutlu MRPA ile konvansiyonel pulmoner anjiyografi karşılaştırılmış. MRA, tanısı konmuş 35 PTE hastasının 27 sini % 77' lik bir sensitivite oranıyla doğrulamıştır. MRPA'nin izole subsegmental, segmental ve santral/lobar PTE için sensitivite oranları sırasıyla %40, %85 ve %100 olarak saptanmış. MRPA ile normal anjiyogramları bulunan 2 hastada %98'lik bir sensitivite oranıyla PTE' yi gösterebilmişlerdir (60).

2.5.9 Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE' nin tanısında lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve embolinin varlığını ortaya koyabilen bir görüntüleme yöntemidir. Diğer incelemeler sonuçsuz kaldığında pulmoner anjiyografi yapılması düşünülmelidir. Fakat anjiyografinin uygulanabilirliği kısıtlıdır ve düşük oranda olmakla birlikte mortalite riski vardır. Rölatif kontrendikasyonlar; hamilelik, ciddi kanama riski, böbrek yetmezliği ve bilinen sağ kalp trombüsü varlığıdır

Pigtail kateterle ana pulmoner artere düşük ozmolaritede iyonik olmayan kontrast madde verilerek emboli belirlenir. Emboli küçük olduğunda arterlerin alt dallarına küçük enjeksiyonlar uygulanarak tanı doğruluk oranı artırılabilir. Emboli, damar görüntüsünde aniden kesilme veya konveks dolma defekti olarak görülür.

Pulmoner anjiyografi santral ve segmenter emboli tanısında altın standartken emboli subsegmenter ise bu durum geçerli değildir (61).

2.6 Tedavi

DVT ve/veya PTE tanısı konulan hastalarda hemen tedaviye başlanması gereklidir. Hatta PTE şüphesi yüksek ise tanı konulmadan önce de parenteral antikoagülan tedavinin verilmesinde sakınca yoktur (62).

PTE tedavisi dört aşamada yapılabilir (tablo 6).

Tablo 6. PTE tedavi aşamaları

Destekleyici tedavi	• Yatak istirahati • Steroid dışı ağrı kesiciler • Oksijen tedavisi
Antikoagülan tedavi	• Fraksiyone olmamış heparin • Düşük molekül ağırlıklı heparin • Diğer antikoagülan tedaviler
Reperfüzyon tedavisi	• Trombolitik tedavi • Cerrahi embolektomi • Kateter trombektomi
Vena kava inferior filtreleri	

2.6.1 Destekleyici tedavi

PTE tanısı konulan hastalara 24-48 saat boyunca yatak istirahati önerilebilir. Ciddi plevral ağrı için Non-steroid antiinflamatuvar (NSAİD) ilaçların narkotik analjeziklere göre daha etkili oldukları bilinmektedir. Hipoksemi durumunda ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) mutlaka yüksek konsantrasyonda (2-4 L/dk) oksijen tedavisi verilmelidir (62).

2.6.2 Antikoagülan tedavi

PTE tanısı konulduktan hemen sonra kontrendikasyon yoksa mutlaka antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Antikoagülan tedavide fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri yer almaktadır. Bu ilaçlar yeni trombus oluşumunu engeller ve mevcut trombusün genişlemesini önlemektedirler.

Antikoagulan tedavi semptomatik PTE'li hastalarda sağ kalımı belirgin olarak uzatmaktadır. 12 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir çalışmada DMAH'lerin standart heparine göre DVT tedavisi yönünden daha üstün olabileceği, ayrıca ölüm riskini azaltma ve tedavi süresince görülebilen majör kanama komplikasyonu yönünden UFH tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir (63,64).

2.6.3 Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavi günümüz şartlarında kullanımı giderek yaygınlaşan bir tedavi yöntemidir. Trombolitik tedavinin başlıca endikasyonu pulmoner damar yatağının %50'den fazlasının tıkanıp ve hipotansiyonun (kardiyojenik sok) bulunduğu masif pulmoner embolizmdir. Trombolitik tedavinin heparin tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sistemik hipotansiyonun bulunmadığı fakat ekokardiyografik incelemede RV fonksiyonlarının bozulduğu submasif embolizm olgularında da trombolitik tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (65). Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (12).

2.6.4 Cerrahi embolektomi

Son yıllarda kateter embolektomi yöntemi ile ilgili gelişmeler ve cerrahi embolektomiye bağlı görülen komplikasyonlara bağlı olarak kullanımı giderek kısıtlanmaktadır.

2. 6. 5 Kateter trombektomi

Cerrahi embolektomiye bağlı yüksek oranlarda morbidite ve mortalite görülmesi nedeniyle son yıllarda kateter trombektomi kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Kateter trombektomi sistemik arteriyel hipotansiyon veya sağ kalp yetersizliğine yol açan ve uygun medikal tedaviye rağmen hemodinamisi düzelmeyen pulmoner emboli olgularında, ilk 1 saat içerisinde trombolitik tedaviye rağmen yanıt alınmadığında ve trombolitik tedavi kontrendikasyonu bulunan durumlarda uygulanabilir (19).

2.6.6 Vena kava inferior filtresi

Vena kava inferior filtresi, emboli tekrarlama olasılığı yüksek, akut DVT varlığında (proksimal DVT), antikoagulan tedavinin mutlak kontrendike olduğu durumlarda, trombositopeni, majör kanama gibi ciddi komplikasyon durumlarında, yeterli antikoagulan

tedaviye rağmen tekrarlayan emboli ataklarının varlığı gibi endikasyonlarda uygulanmaktadır (19).

2.6.7 Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi

PTE antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların %50 sinden fazlasında altıncı ayda bile rezidüel trombüs varlığı gösterilmiştir (66). Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nüks riski %90 oranında azalmaktadır (67). Nüks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam eder (68,69). PTE nüksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma “sekonder profilaksi” denir. Tedavi sonrası nüks riski, uzun süre DMAH kullananlarda, oral antikoagülan kullananlara göre daha azdır. UFH ve DMAH'ler PTE nüksünü önlemede eşit etkiye sahiptir. Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır.(70). Oral antikoagülan tedavi dozu, geleneksel yoğunlukta yani INR 2-3 aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kanama komplikasyonunu önlemek amacı ile düşük yoğunlukta tedavi (INR 1.5-2.0) protokolleri denenmiştir. Ancak düşük yoğunluklu tedavide kanama komplikasyonunun daha az olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle günümüzde kanıtlara göre sekonder profilaksi için optimal INR aralığının, süre ne olursa olsun, tüm tedavi boyunca 2.0-3.0 arasında olması önerilir (19, 70, 71).

2.7. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. Pulmoner vasküler rezistansın artması; ilerleyici pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (6). KTEPH insidansı çeşitli yayınlarda %0.1–3.8 arasında bildirilmiştir (19,6, 72, 73).

Klinisyenler nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma bulunan pulmoner hipertansiyonlu olgularda KTEPH'nün akla gelmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (72,74).

2.7.1 Doğal Öykü

Kronik tromboembolik olay asemptomatik seyredebilir. Klinik kötüleşme RV fonksiyonel kapasitesinin azalmasına paraleldir, pulmoner vasküler rezistans (PVR) artar. Gerçekte

hastalığın doğal seyri tam olarak tanımlanamamıştır. Çoğunda hikayede venöz tromboz vardır, bunlarla ana, lob, segment pulmoner arterlerde santral obstrüksiyon oluşabileceği gibi, küçük pulmoner arterlerde obstrüksiyonlar oluşabilir. Trombüsler zamanla endotel hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve fibrinden oluşan trombüs kümelerine dönüşür. Organize olup damarlarda parsiyel, tam tıkanmalar yaparak, rekanalize olabilir, kıan akımı yeniden başlar. Trombüs subendotel bağ dokusu kitlesine dönüp, giderek damar duvarı yapısına katılır, zamanla trombüs yerinde fibrozis oluşur. Trombüs rezolüsyonunun yıkımının yetersiz oluşunda ventilasyon perfüzyon oranının bozulması, PVR artmasını etkileyen faktörlerdir.

Kronik, tekrarlayan, persistant embolilerle pulmoner vasküler yatağın % 60 - % 70' in deki obstrüksiyon KTEPH ye neden olmaktadır (74).

2.7.2. Patofizyoloji

KTEPH oluşumunda damar duvarındaki değişimler, kan akımındaki değişimler, pıhtılaşma sistemindeki değişimler ve kronik hipoksi önem taşımaktadır (75).

Damar duvarındaki değişimler: Trombüs oluşumunda endotelin antitrombotik ve trombotik, fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki denge rol oynar. Endotelin antikoagülan özelliğini membran ilişkili heparin benzeri moleküller ve trombomodülin oluşturmaktadır. Heparin benzeri moleküller dolaylı yoldan etkileyerek, antitrombin III'ün trombin, FXa, FIXa'yı inaktive ederler. KTEPH'lu hastaların %5 -10 unda Antitrombin III, protein C, protein S eksikliği bildirilmiştir. Aktive Protein C (APC) FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda rol oynar. APC rezistansının FV genindeki mutasyonuna bağlı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda %40 oranında APC rezistansı izlenmiştir (75). Endotelin antitrombotik özelliği endotelde oluşan yaralanmayla bozulur, trombosit agregasyonu, aktivasyonlarıyla serotonin ve mitojenik etkileriyle Prostoglandin (PGI₂) yapımı ve plazminojen aktivitesi baskılanır, doku faktörü serbestleşir (76).

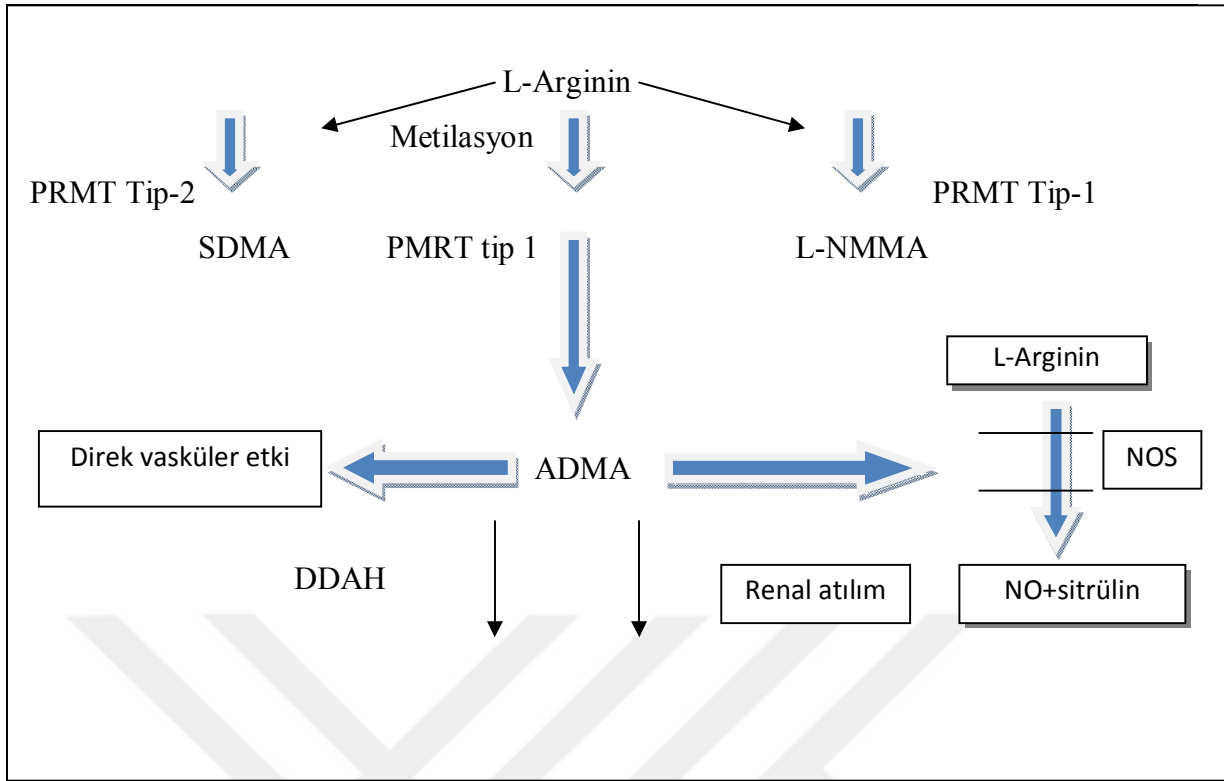
2.8 Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

ADMA NOS'un endojen inhibitörüdür ve Dimetilarginin Dimetilhidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilir. Yapılan bir çok çalışma kardiyovasküler hastalık ve vasküler disfonksiyon patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (101).

ADMA metillenmiş arjinin rezidüleri içeren proteinlerin katabolizması sonucu meydana gelir. Hücresel proteinlerin arjinin metilasyonu Protein Arjinin Metil Transferaz (PRMT)'lar tarafından katalize edilir. PRMT'ler başlıca alveolar ve bronşiyal epitelyumda yerleşmiştir. Hipoksi sonucu alveolar tip 2 hücrelerde PRMT 2 ekspresyonu artmaktadır. PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğunu ve hipoksinin PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA konsantrasyonlarında düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Hipoksi sonucu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ADMA metabolizması ile ilişkilidir (102).

L-arjinin, post-translasyonel modifikasyonunda metilasyona uğrayan bir proteindir. L-arjininin metilasyonu sonucu üç farklı molekül oluşur. Bunlar: asimetrik izomer monometil-L-arjinin (L-NMMA), ADMA ve simetrik dimetilarjinin (SDMA)'dır. Her üçü de, endojen olarak insan vücudunda çok düşük düzeylerde de olsa her zaman bulunur. Asimetrik olarak metillenen arjininleri oluşturan enzimler tip 1 PRMT, simetrik olarak metillenen arjininleri oluşturanlar ise tip 2 PRMT olarak adlandırılır (77,78). 3 adet metilarjinin (ADMA, SDMA ve L-NMMA) Y taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotelial hücrelerin içine girerler. Metil arjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L-Arjininin hücre içine transportunu engeller. Sonuç olarak NO sentezi azalır (79,80). Metilarjininlerin bir kısmı renal yolla atılır. Bununla birlikte SDMA tamamıyla renal yolla atılır fakat ADMA ve L-NMMA yaygın olarak metabolize edilir. En önemli metabolik yol DDAH enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (103). DDAH iki izoformdan oluşur her ikisi de vasküler endoteliumdan eksprese edilir. İnsanları da kapsayan gelişmiş organizmalarda DDAH enziminin 2 izoformu tanımlanmıştır. DDAH 1'i kodlayan gen 1. kromozomda lokalize olmuş iken DDAH 2'yi kodlayan gen 6.kromozomda lokalizedir. Bu izoformlar farklı doku dağılımları göstermelerine rağmen aktiviteleri benzerdir. DDAH 1 ekspresyonu ile nöral NOS arasında, DDAH 2 ile endotelial NOS (eNOS) arasında ilişki vardır fakat NOS eksprese eden doku ve hücrelerde DDAH'lar fazlaca eksprese edilmesine rağmen muhtemelen DDAH 2 ekspresyonu çok daha fazladır (104,105).

Endotelial hücre kültürlerinde DDAH'ın selektif inhibisyonu nitrik oksit sentezinde azalmaya yol açar. Ortamın arjinin muhtevasının artırılması bu durumu tersine çevirebilir. PRMT'ler yoluyla ADMA oluşumu ve atılım yolları şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil-1: ADMA metabolizması

ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstriksiyona neden olur, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotelial hücre adhezyonunu artırır. Kardiyak outputu azaltır. Uzun süreli NOS inhibisyonu sonucu olarak LV hipertrofi gelişir. Böbrek yetmezliğinde ADMA birikimi olur. Plazma ADMA seviyeleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyon kardiyovasküler olaylar ve mortalitede ADMA sorumlu faktörlerden birisidir (81). Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik proses ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birliktedir. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, diyabet, insülin rezistansı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik durumlardır. Bu hastalıklarda akut vasküler olaylar sonucu ölüm sık görülür (81).

Metil arjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyonda olan ADMA L-Arginin hücre içine transportunu engeller. Sonuç

olarak NO sentezi azalır. Kültür edilmiş makrofajlarda (NO sentazın ind kylenebilir izoformunu eksprese eden) ADMA, NO üretimini konsantrasyona bağlı bir şekilde engeller. Yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda ADMA'nın in vitro olarak NO üretimini engellediği gösterilmiştir (81).

Doku kültüründe ve hayvan deneylerinde de ekzojen ADMA verilmesinin NO oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. NO kardiyovasküler sistemde vasküler ton s  de içine alan birçok regülatuar mekanizmada rol almaktadır. Endotel kaynaklı vazodilatasyon, düz kas h creti proliferasyonunun inhibisyonu, kan damarlarında hücre-hücre etkileşimi (plataletlerin adezyon/aggregasyonunun ve monositlerin adezyonunun inhibisyonu) rol aldığı başlıca mekanizmalardır. Bu sebeple NO vasküler homeostazisin endotel aracılı regülasyonunda kritik bir rol oynar (82). Endotelial L-arjinin/nitrik oksit yolağının disfonksiyonu hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabet, homosisteinemi ve vasküler inflamasyonda vasküler duvar üzerinde ciddi yıkıcı etkileri olmaktadır. Mevcut pek çok deneysel ve klinik çalışmada dolaşımdaki ADMA düzeyindeki değişikliklerin vasküler NO oluşumunda, vasküler ton s de ve sistemik vasküler rezistansda anlamlı değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. Plazma ADMA konsantrasyonu, endotelial disfonksiyon ve /veya azalmış NO  retilimi ile ilişkili hastalıklarda ve inflamasyonda artar. Endotel fonksiyonun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır (83, 84).

Geçmişte yapılan birçok araştırmaya baktığımızda ADMA'nın kardiyovasküler sistem dışında başka birçok klinik durumun patofizyolojisinde de rol aldığını g r r yoruz.

Son dönem karaciğer yetmezliğinde, dolaşımdaki ADMA düzeyinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir (106). Karaciğer nakli sonrası ADMA düzeyinin hızla düştüğü fakat nakil sonrası yüksek olduğu bulunmuştur. Hipertiroidide oluşan katabolik duruma bağlı olarak gelişen artmış protein dönüşümünün bu sonuca neden olduğu düşünülmüştür (107).

 ns lin direnci ve metabolik sendrom özellikle batı toplumlarında sağlık açısından önemli iki klinik durumdur. Diabet öncüsü olan bozulmuş glukoz toleransı ve metabolik sendromda ADMA düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir (108). Bu sonuç, her iki

metabolik bozuklukta artmış olan kardiyovasküler komplikasyonlarda, ADMA' nın rolü olduğunu düşündürmektedir.

Preeklampsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kötü prognozlu, bozulmuş endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer klinik durumdur. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, sağlıklı hamilelerle karşılaştırıldığında preeklampsili hamilelerde daha yüksek ADMA düzeyi olduğu gösterilmiştir (109,110).

Metillenmiş arjinin biyokimyası alanında yapılan ilk çalışmalarda, nöronlardaki proteinlerin büyük ölçüde metillendiği gösterilmiştir. Ne var ki santral sinir sisteminde tip 2 PRMT' nin daha fazla exprese olmasından dolayı SDMA üretimi ADMA' dan daha fazladır. Yine de yapılan bazı çalışmalarda, normal kontrollere göre Alzheimer hastalarında serebrospinal sıvıda ADMA düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (111,112).

ADMA tüm kardiyovasküler sistem ve burada bahsedilmeyen diğer klinik durumlardaki etkisini NO sentezini yarışmacı olarak bloke etmesi ile gösterdiği düşünülmektedir. Bu şekilde ADMA konsantrasyon bağımlı olarak NO oluşumunu ve NO' nun damar yatağı üzerine olan yapıcı tüm etkilerini azaltır. Yüksek ADMA düzeylerinde, e-NOS, NO yerine superoksit radikalleri oluşturur. Bu durum L-arjinin, esansiyel kofaktör olan tetrahidrobiopterin ve bir NOS inhibitörü olan L-NMMA varlığında da tanımlanmıştır (113,114). Bu mekanizma, ADMA' nın endotel fonksiyonları üzerine yıkıcı etkilerini, yüksek konsantrasyonlarında oluşan oksidatif stres ile açıklanabilir.

NO oluşumunun ADMA etkisi ile baskılanması, ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayan, vazodilatasyon-vazokonstriksiyon arasındaki hemostatik dengenin bozulmasına, trombositlerin aktive olmasına, hücre-hücre, pro/antioksidan, pro/antiproliferatif etkileşimlerin baskılanmasına ve proinflamatuvar bir sürecin başlamasına neden olur.

NO ortam havasında bulunmakla birlikte, aynı zamanda kirli havada, egzoz gazında, sigara dumanında bulunan bir bileşiktir. NO, reaktif nitrojen oksitleri üreterek çevre kirlenmesine neden olabilmektedir. NO, neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve ekspiryum havasında 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde majör rol oynamaktadır. Memeli akciğerlerinde tüm üç izoform da bulunur ve bunlar pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunurlar. NO'nun pulmoner dolaşımdaki rolü, NOS'un kullanıldığı hücre tipine ve bu hücrenin akciğerdeki yerleşimine bağlıdır. Fakat; havayolunun ve akciğerlerin vasküler yapılarının yakınlığından dolayı, damar duvarı, ya da komşu havayolu ve akciğer parankimasından gelen NO, pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunabilir (88,89,97).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Göğüs Hastalıkları Kliniğinde planlandı. Çalışma öncesi KA09/276 protokol numarası ile BÜTF yerel etik kurulundan onay alındı. Aralık 2009-Ekim 2010 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran SBTPA ile akut PTE tanısı almış 30 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Karaciğer Hastalığı, Böbrek Yetmezliği, Diabetes Mellitus tanıları ile izlenen hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmediler. 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tüm olgularda demografik özellikler (yaş, cinsiyet), kabuldeki semptomlar (nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, ateş, hemoptizi, çarpıntı, senkop, presenkop, bacakta şişlik), fizik muayene bulguları (ral, ronküs, matite, bronşiyal ses, kardiyak üfürüm, ek ses, homans, çap farkı, solunum sayısı ve nabız), PTE için altta yatan predispozan faktörler; immobilité, DVT, öncesinde geçirilmiş PTE, aile öyküsü, seyahat,oral kontraseptif kullanımı, cerrahi operasyon, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, malignite öyküsü radyolojik bulgular (infiltrasyon, diyafram elevasyonu, lineer atelektazi, sinüs kapalılığı, plevral efüzyon, hiler dolgunluk, kardiyomegali), laboratuvar bulguları (Hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, AKG ve D-dimer) ve PTE için Wells klinik skorlaması ile kaydedildi. Hastalar PTE açısından düşük, orta ve yüksek klinik olasılık gruplarına ayrıldı. AKG incelemesi: Radial arterden yaklaşık 1 cc kan alınarak değerlendirildi. Hipoksemi için parsiyel oksijen basıncı (PaO_2): 80 mmHg ve oksijen saturasyonu (SPO_2): 92 sınır değeri olarak alındı. Akut PTE tanısı alan hastalardan ilk 2 saat içerisinde ADMA düzeyi için kan örnekleri alındı. SBTPA kesitleri incelenerek PABTOİO hesaplandı. İlk 24 saat içerisinde EKO yapılarak sağ atriyum, sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner arter basıncı (PAB) değerlendirildi. DVT değerlendirmek amacı ile alt ekstremité venöz doppler USG, gerektiğinde üst ekstremité doppler USG kayıtları alındı. Hastalar tedavi altında 1 ay süresince izlendi. 1 ay sonunda çalışmaya devam eden hastalardan ADMA düzeyi için kan örneği alındı, kontrol SBTPA çekildi ve kontrol ekokardiyografik kayıtları alındı.

3.2 Yöntem

3.2.1 ADMA ölçümü

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan ve ayrıştırılarak -20°C’de saklanan plazma örneklerinde ADMA düzeyleri, BÜTF Biyokimya Anabilim Dalı’ nda plazma purifikasyonu ve derivatizasyonu sonrasında Shimadzu marka yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) de analiz edilmiştir.

Recovery: >%98

Sensitivity: <0,01 µmol/L ADMA

Linearity: >16 µmol/L ADMA

Normal değerler: <0,369 µmol/L ADMA

Reaktifler :Eureka marka ADMA kiti kullanıldı.

HPLC cihazında aşağıda belirtilen analiz koşulları oluşturularak ADMA ölçümleri yapılmıştır.

Kolon: Sferisorb 250 mm x 4,6 mm, 5 µ

Dedektör: Floresans dedektör

Akış hızı: 1 ml/dakika

Emisyon dalga boyu (Em): 483 nm

Eksitasyon dalga boyu (Ex) : 420 nm

Voltaj: Orta

İntegrasyon zamanı: 5 sn

Kolon ısısı: 30 °C

3.2.2 D-dimer Ölçümü

STA-Liatest D-kiti, plazmadaki D-dimer’in STA analizörlerinde, immüno-turbidimetrik metotla kantitatif tayin yapılmıştır.

3.2.3 Spiral BT Pulmoner anjiografi (SBTPA)

PTE ön tanısıyla başvuran hastalara PTE protokollü SBTPA uygulandı. SBTPA yöntemi ile en az 16 ve üzeri dedektöre sahip BT cihazı ile hastalardan damar içine 100 ml kontrast madde verildikten sonra 2-3 mm kalınlığında transvers toraks kesitleri alındı. SBTPA resmi sonuçları 48 saat içinde rapor edildi.

3.2.4 Ekokardiyografik incelemeler

Ekokardiyografik inceleme sol lateral dekübitus pozisyonunda ‘‘SIEMENS ACUSON SEQUOIA C-256 Mountain View California USA’’ ekokardiyografi cihazı 3V2C harmonic probe kullanılarak, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk görüntülerinden yapıldı. Hastalara, iki boyutlu ekokardiyografi, PW, CW Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografi değerlendirilmeleri yapıldı. Kalp boşluklarına ve büyük damarlara ait çap ölçümü ve duvar kalınlığı ölçümleri Uluslararası Kardiyoloji Derneklerinin (Amerikan Ekokardiyografi Derneği, Amerikan Ekokardiyografi Birliği, Avrupa Ekokardiyografi Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Ekokardiyografi Komitesi) ortaklaşa hazırladığı Kılavuza göre yapıldı. Konvansiyonel Doppler ölçümleri ‘‘Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Doppler Ekokardiyografi Kılavuzu’’na göre yapıldı.

Inferior Vena Kava Ölçümleri: Subkostal görüntü penceresinde inferior vena kava çapının en fazla olduğu ekspiryum sonunda inferior vena kava çapı ölçüldü.

Sistolik Pulmoner Arter Basıncının Hesaplanması: Bu işlem için modifiye edilmiş Bernoulli denkleminde yararlanıldı ($\Delta P=4 V^2$)

Sistolik pulmoner arter basıncının ekokardiyografik olarak belirlenebilmesi için tetkik yapılan kişide var olan triküspit yetersizliğinden faydalanılır. RV sistolü sırasında oluşan triküspit yetersizlik jeti sistol sırasında RV ile sağ atriyum arasında meydana gelen zirve basınç farkını yansıtır. Eğer bu fark triküspit yetersizliği jetinin hızından Bernoulli prensibi yardımıyla ölçülebilirse ve sağ atriyal basınç biliniyorsa, RV sistolik basıncı tahmin edilebilir. Bu nedenle sistolik RV basıncının ölçülmesi için sistol sırasında RV’den sağ atriyuma geçen triküspit yetersizliği akımının triküspit kapaktan köken aldığı noktaya continuous wave Doppler cursor yerleştirilerek triküspit yetersizliğinin zirve hızı ölçüldü. Bu hız daha sonra $\Delta P=4 V^2$ yerine konularak RV ve sağ atriyum arasındaki sistolik basınç farkı hesaplandı ve tahmini sağ atriyal basınç bulunan değere eklendi.

RVSP : $4 (VTR)^2 + RAP$

RVSP : sağ ventrikül sistolik basıncı (mmHg)

VTR : maksimal triküspit yetersizlik hızı (m/s)

RAP : tahmin edilen sağ atriyal basınç (mmHg)

Hastada eş zamanlı pulmoner kapak veya sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu yoksa, bulunan sağ ventrikül sistolik basıncı sistolik pulmoner arter basıncına eşit kabul edilebilir. Sağ Atriyal Basıncın Tahmin Edilmesi: Sağ atriyal basınç Amerikan Ekokardiyografi Birliği, Avrupa Ekokardiyografi Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Ekokardiyografi Komitesi'nin ortak hazırladığı “Boşluk Kantifikasyon Kılavuzu”na göre non-invaziv olarak iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle inferior vena kava çapı ve solunumla çapının değişme yüzdesi (kollabe olma indeksi) kullanılarak tahmin edildi. Buna göre hasta normal solurken subkostal pencere uzun eksen görüntüde inferior vena kava ve sağ atriyumun birleşme noktasına 2.0 cm mesafede inferior vena kava'nın inspiryum çapı ölçüldü.

Normal inferior vena kava çapı <1.7 cm'dir. Sağ atriyal basınç normale (0-5 mmHg) çapta %50 azalma veya tam kollaps meydana gelir. Dilate inferior vena kava ile birlikte çapta normal inspiratuar azalma ($\geq\%50$) meydana geliyorsa hafif artmış sağ atriyal basınçtan (6-10 mmHg) söz edilir. Eğer inspiratuar kollaps $<\%50$ ise sağ atriyum basıncı genellikle 10-15 mmHg'dir. Son olarak eğer inferior vena kava dilate ise ve kollaps bulgusu yoksa sağ atriyal basınçta belirgin artış (>15 mmHg) mevcuttur.

3.2.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasında ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı bulunması halinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Takip zamanları arasında ölçümlere ait ortanca değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon

İşaret testi kullanılarak değ erlendirildi. Kategorik değ işkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli değ işkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmamıza 30 akut PTE hastası ve 20 sağlıklı gönüllü olmak üzere 50 kişi alındı. Hasta grubunda ortalama yaş $64,9 \pm 16,58$, kontrol grubunda ise $64,15 \pm 14,33$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,8$). PTE grubunda 22 kadın (%73,3), 8 erkek (%26,4) hasta bulunurken sağlıklı gönüllülerde 14 kadın (%70), 6 erkek (%30) bulunmaktaydı. Cinsiyetlerin dağılımı bakımından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tablo-7 de her iki grupta bulunan hasta ve sağlıklıların yaş ve cinsiyet dağılımı görülmektedir.

Tablo-7: Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş	$64,9 \pm 16,58$	$64,15 \pm 14,33$	0,8
Erkek cinsiyet	8 (%26,40)	6 (%30)	>0,05
Kadın cinsiyet	22 (%73,60)	14 (%70)	

PTE grubuna alınan 15 hastada hipertansiyon, 1 hastada hiperlipidemi, 2 hastada DVT öyküsü, 1 hastada geçirilmiş PTE öyküsü, 4 hastada astım, 1 hastada geçirilmiş Serebrovasküler olay (SVO), 8 hastada son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi öyküsü, 11 hastada ise immobilizasyon öyküsü saptandı. Çalışmaya alınan 30 PTE hastasında hastaneye başvuru sırasında bakılan arter kan gazında ortalama PaO_2 değeri $71,6 \pm 27,2$ mm Hg başvuru sırasındaki PABTOİÖ $21,03 \pm 27,28$, D-dimer düzeyi ortalama $2,26 \pm 1,7$ µg/ml olarak saptandı. Çalışmaya alınan 30 hastadan 3 tanesinde (%10) masif, 14 tanesinde submasif (%46,7) PTE saptanmıştır. 13 hastada ise PTE masif değildi. Hastaların başvuru anındaki Wells skoru 2 hastada (%6,7) düşük, 19 hastada (%63,3) orta ve 9 hastada (%30) yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişleri ile ilgili özellikler tablo-8 de özetlenmiştir.

Tablo-8:Çalışmaya alınan hastaların özgeçmiş özellikleri

Özgeçmiş özelliği	Hasta sayısı
Hipertansiyon	15 (%50)
Hiperlipidemi	1 (%3,3)
Geçirilmiş DVT	2 (%6,6)
Geçirilmiş PTE	1 (%3,3)
Astım	4 (%13,3)
Geçirilmiş SVO	1 (%3,3)
Yakın zamanda cerrahi öyküsü	8 (%26,6)
İmmobilizasyon öyküsü	11 (%33,3)

PTE grubundaki hastalarda başvuru sırasında ortalama sistolik pulmoner arter basıncı $41,16 \pm 16,26$ mm Hg olarak saptanmıştır. Başvuru sırasında 13 hastada (%43) RV sistolik işlevi normal, 12 (%40) hastada hafif azalmış, 4 (%13) hastada orta derecede azalmış ve 1 (%3,3) hastada ileri derecede azalmış olarak saptanmıştır. Tablo-9 da çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo-9:Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki bazı klinik özellikleri

Klinik Özellik	PTE grubu (n=30)
PABTOİO	21,03±27,28
PaO ₂	71,6±17,60 mm/hg
D-dimer	2,26±1,70ug/ml
PTE derecesi	
Masif değil	13 (%43,3)
Submasif	14 (%46,7)
Masif	3 (%10)
Wells skoru	
Düşük	2 (%6,7)
Orta	19 (%63,3)
Yüksek	9 (%30)
RV sistolik işlevi	
Normal	13 (%46)
Hafif azalmış	12 (%40)
Orta derecede azalmış	4 (%13)
İleri derecede azalmış	1 (%3,3)

PTE grubunda başvuru sırasında bakılan kreatinin değeri ortalaması 0,99±0,22 mg/dl, AST değeri ortalaması 28±11 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) değeri ortalaması 26±13 U/L, hemoglobin değeri ortalaması 13,8±2,30 g/dl, lökosit değeri ortalaması 7800±2200 bin/μL, trombosit değeri ortalaması ise 298000±110000 bin/μL olarak bulundu. Tablo-10'da hastaların başvuru sırasında bakılan bazı laboratuvar değerlerinin ortalamaları gösterilmiştir.

Tablo-10: Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri

Parametre	Laboratuvar değeri
Kreatinin	0,88±0,22 mg/dl
AST	28±11 U/L
ALT	26±13 U/L
Hemoglobin	13,8±2,30 g/dl
Lökosit	7800±2200 bin/ μ L
Trombosit	298000±110000 bin/ μ L

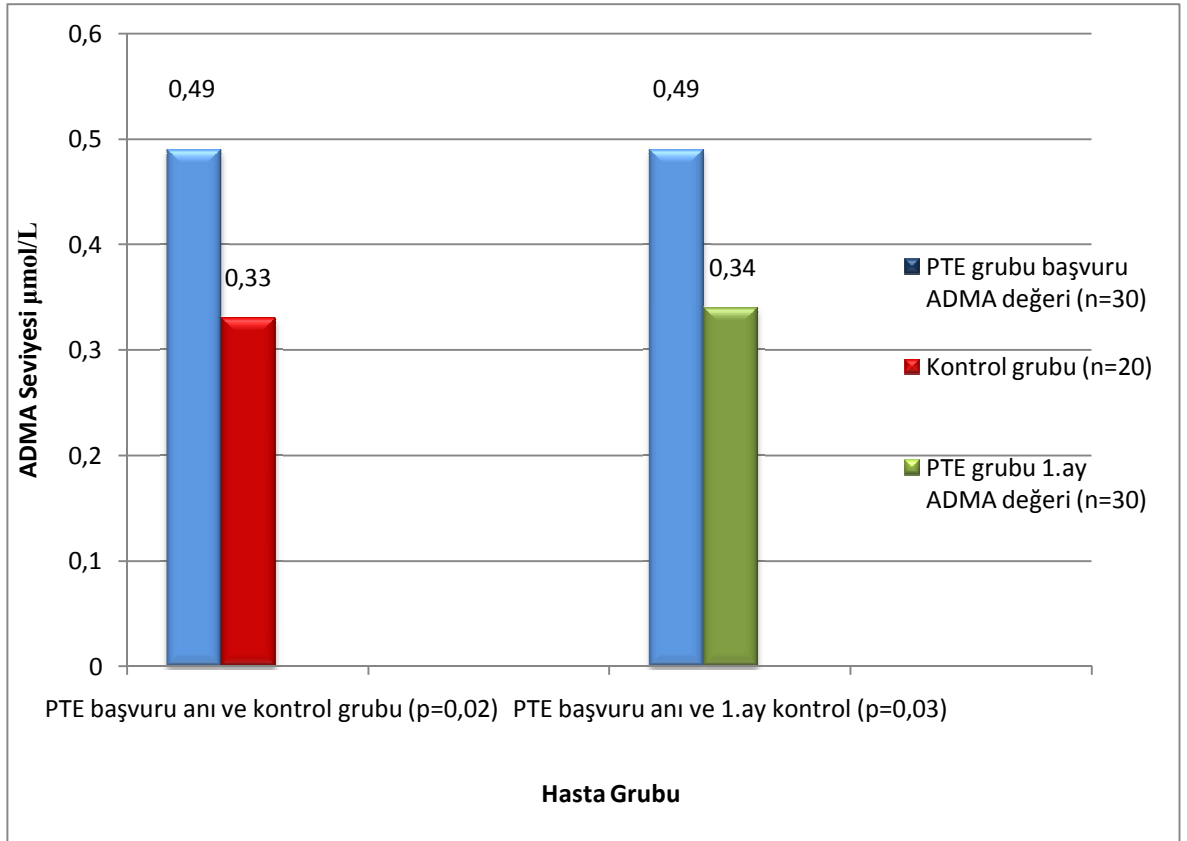
PTE grubundaki hastalarda başvuru sırasında yakınmalar sırasıyla; 27 hastada (%90) başvuru sırasında dispne, 16 hastada (%53) göğüs ağrısı, 10 hastada (%33) öksürük, 2 hastada (%6,6) hemoptizi, 19 hastada (%63) çarpıntı, 12 hastada ise (%40) DVT semptomları bulunmaktaydı. PTE saptanan 30 hastadan 7 tanesinde 1.ay kontrol SBTPA'da rezolusyon saptanmamış olup, 23 hastada rezolusyon saptandı.

PTE bulunan 22 kadın hastada başvuru sırasında ADMA değeri ortalaması 0,51±0,37 μ mol/L saptandı. PTE bulunan 8 erkek hastada ise başvuru sırasında ADMA değeri ortalama 0,41±0,37 μ mol/L olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,59).

PTE grubunda bulunan 30 hastanın başvuru sırasındaki ortalama tahmini sistolik PAB 40,16±16,26 mm Hg, 1.Ay kontroldeki ortalama tahmini sistolik PAB ise 31,66±10,10 mm Hg olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,000).

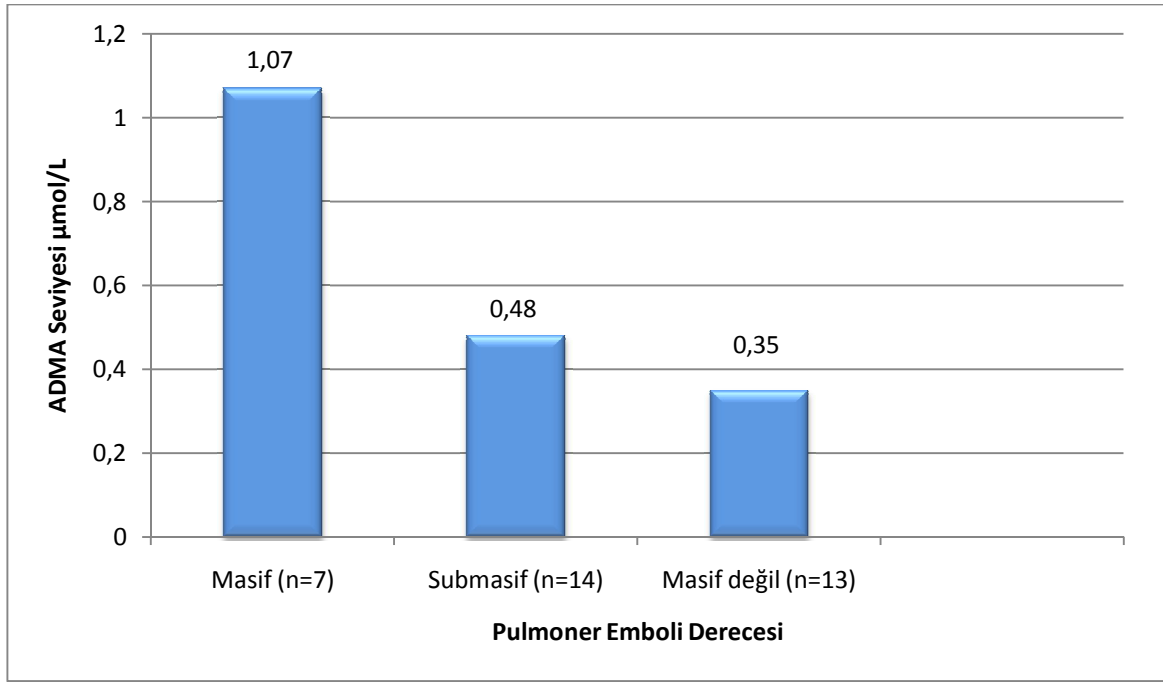
Akut PTE tanısı konulan 19 hastaya DMAH tedavisi verilirken, 11 hastaya UFH tedavisi verildi. Hiç bir hastaya trombolitik tedavi verilmedi. Akut PTE saptanan 30 hastada başvuru sırasında alınan venöz kan örneğinde ortalama ADMA değeri 0,49±0,37 μ mol/L olarak saptandı. Kontrol grubunun ADMA değeri 0,22±0,14 μ mol/L saptandı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,02). PTE saptanan hastaların 1. ay kontrollerinde

bakılan ADMA değeri ortalaması ise $0,34 \pm 0,30$ $\mu\text{mol/L}$ saptanmış olup aynı hastaların hastaneye başvuru zamanındaki değerleri ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Şekil-2 de PTE saptanan hastalarda başvuru sırasındaki ortalama ADMA değeri ile kontrol grubunun ortalama ADMA değeri karşılaştırılması ve PTE hastalarının başvuru sırasındaki ile 1. Ay kontrollerinin ADMA değeri ortalamalarının karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil-2: PTE grubundaki hastaların başvuru sırasındaki ADMA değeri ile sırasıyla kontrol grubu ve PTE hastalarının 1.ay kontrol ADMA değerinin karşılaştırılması

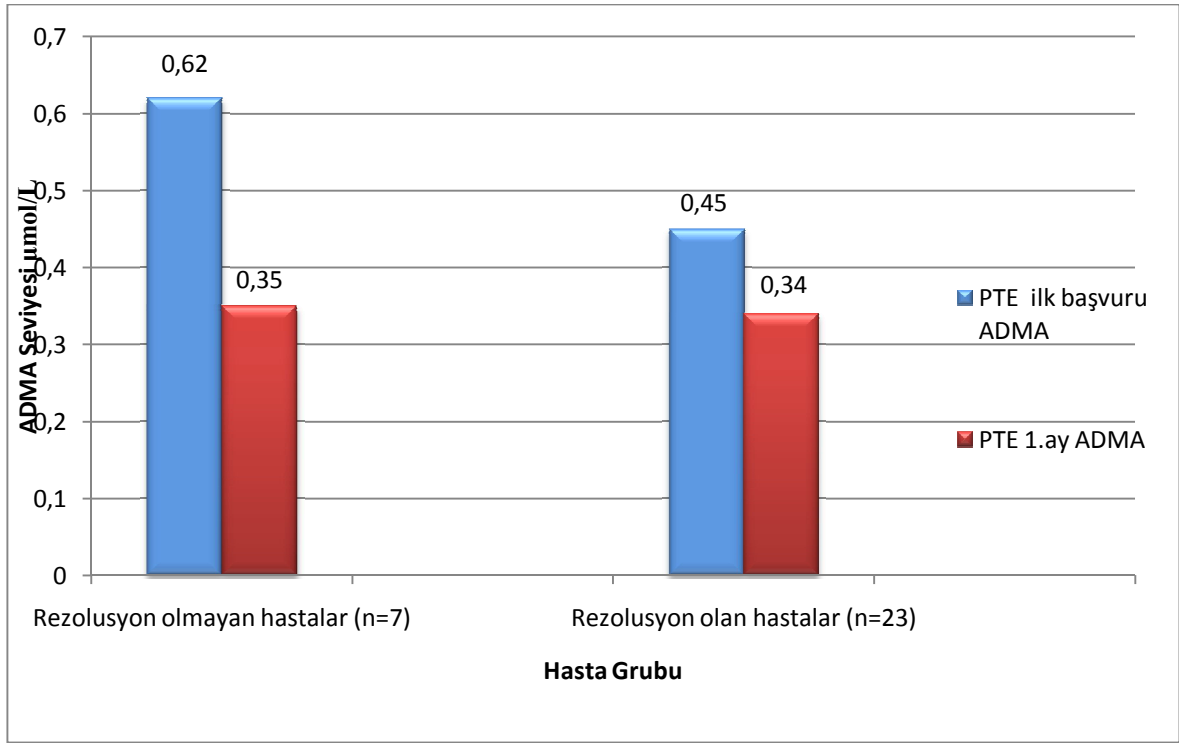
Başvuru anındaki ADMA düzeyi masif PTE grubunda $1,07 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunurken, submasif PTE grubunda $0,48 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/L}$, masif olmayan grupta ise $0,35 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. ADMA düzeyi masif olan grupta, hem masif olmayana hem de submasif gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Masif olmayan ve submasif gruplar arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p=0,159$). Şekil-3 de PTE derecesine göre başvuru anı ADMA değerleri gösterilmiştir.



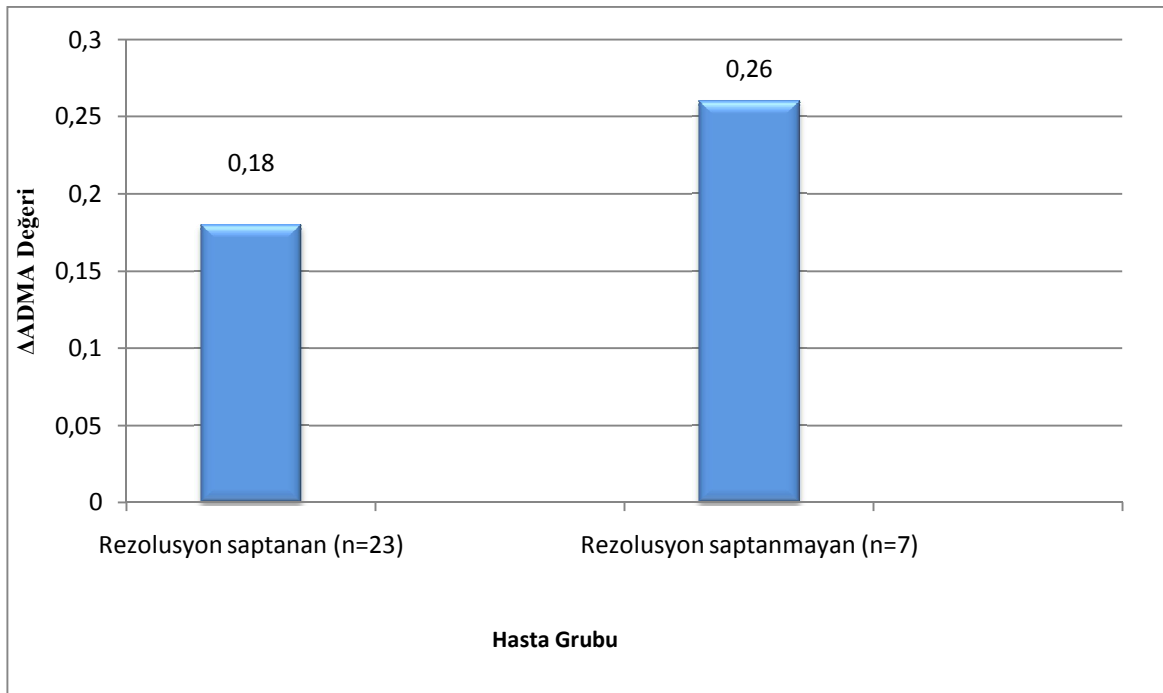
Şekil-3:PTE derecesine göre başvuru anındaki ADMA seviyesi. Masif olan grup hem submasife göre hem de masif olmayana göre anlamlı derecede daha yüksek iken ($p<0,001$), submasif ve masif olmayan gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,159$).

Akut PTE saptanmış olup 1.ay kontrollerinde rezolüsyon saptanmayan 7 hastanın başvuru sırasındaki ortalama ADMA değeri $0,62\pm0,34$ $\mu\text{mol/L}$ bulunmuş olup 1.ay kontrolde ortalama ADMA değeri $0,35\pm0,17$ $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur ($p=0,028$). Benferroni düzeltmesine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,025$). Akut PTE saptanan ve 1.ay kontrolde rezolüsyon saptanan 23 hastanın başvuru sırasındaki ortalama ADMA değerleri $0,45\pm0,37$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmış olup 1.ay kontroldeki ADMA değeri $0,34\pm0,34$ $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,26$). Şekil-4 de sırası ile PTE grubunda bulunan, rezolusyon olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki ve 1.ay kontrol grubundeki ADMA değeri ortalamaları gösterilmiştir.

Rezolusyon saptanan 23 hasta ile saptanmayan 7 hasta arasında ADMA'daki değişim (ΔADMA) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,14$) (Rezolusyon saptanan hastalarda ΔADMA $-0,18\pm0,40$ e karşı rezolusyon saptanmayan hastalarda $-0,26\pm0,21$) Şekil-5'de rezolusyon saptanan ve saptanmayan hastaların ΔADMA değerlerindeki değişim gösterilmiştir.



Şekil-4: Rezolusyon olmayan ve olan hastaların ilk başvuru ADMA değeri ve 1.ay kontrol ADMA değerlerinin karşılaştırılması (sırası ile $p=0,028$ ve $p=0,267$)



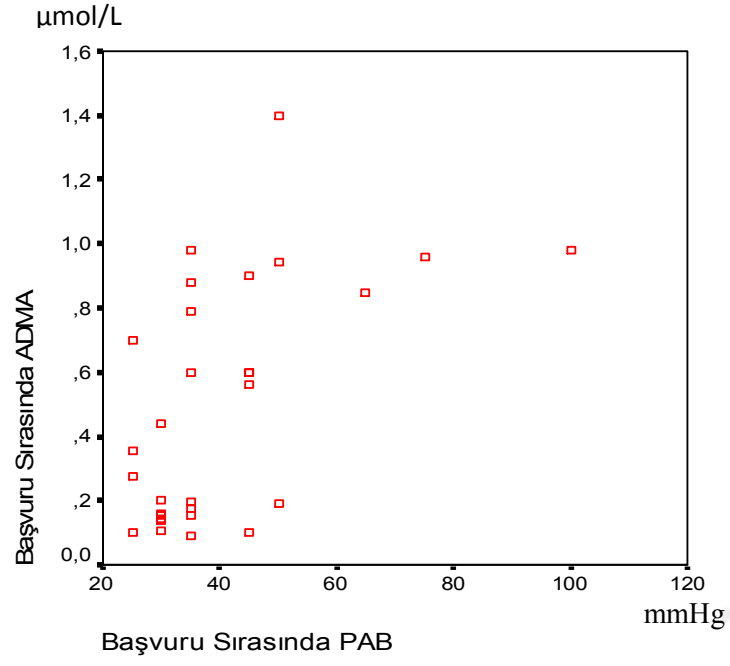
Şekil-5: Rezolusyon saptanan ve saptanmayan hastaların Δ ADMA değerinin karşılaştırılması ($p=0,14$)

PTE grubunda başvuru sırasındaki ADMA düzeyleri ile sırasıyla; başvuru sırasındaki PAB, PABTOİÖ ve RV sistolik işlev bozukluğu ile anlamlı pozitif korelasyon görüldü. Başvuru sırasındaki arter kan gazında PaO₂ değeri ile ADMA düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon saptandı. Tablo-11’de başvuru sırasındaki ADMA düzeyleri ile korelasyon saptanan ve saptanmayan parametreleri ile korelasyon katsayısı ve p değerleri özetlenerek gösterilmiştir.

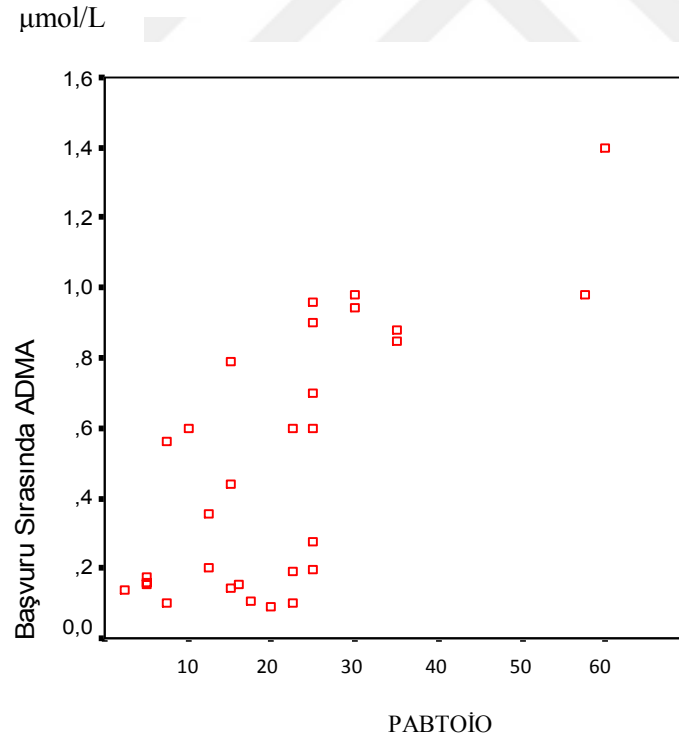
Tablo-11: Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile bazı klinik ve laboratuvar değerlerinin korelasyon katsayıları ve p değerlerinin karşılaştırılması

Başvuru sırasında bakılan parametre	ADMA Başvuru Sırasında (n=30)	
	Korelasyon Katsayısı	p
PAB	0,537	0,002
PABTOİÖ	0,674	0,000
PaO ₂	-0,42	0,021
RV sistolik işlevi	0,451	0,012
Wells skoru	0,325	0,080
D-dimer	-0,034	0,859
Yaş	0,226	0,229

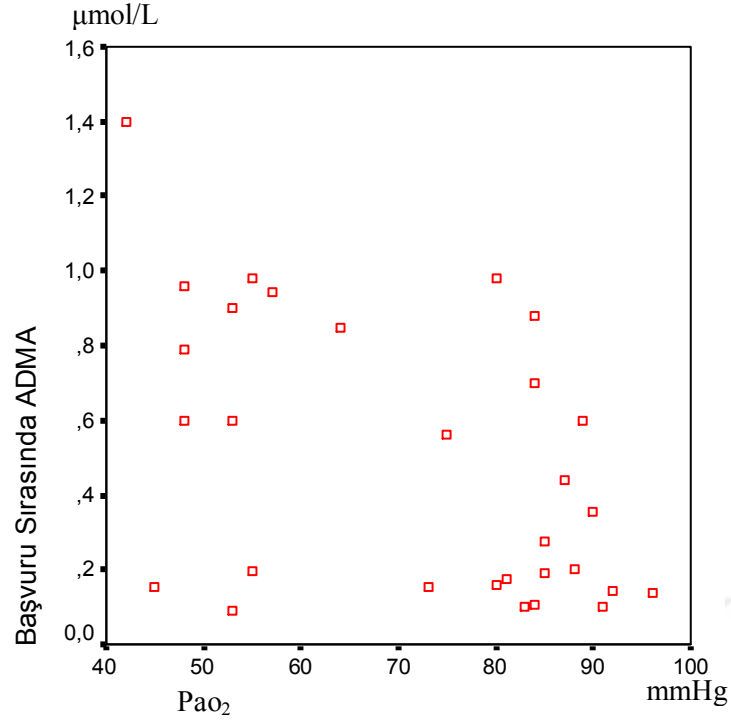
Şekil 6-7-8’de sırası ile başvuru anında bakılan ADMA değeri ile korelasyonu gösterilen sistolik PAB, PABTOİÖ ve arter kan gazında PaO₂ değerlerinin ilişkisi gösterildi. Wells skoru, D-dimer düzeyi ve yaş ile ADMA düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.



Şekil-6:Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile sistolik PAB arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil-7:Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile PABTOİÖ arasındaki korelasyon ilişkisi



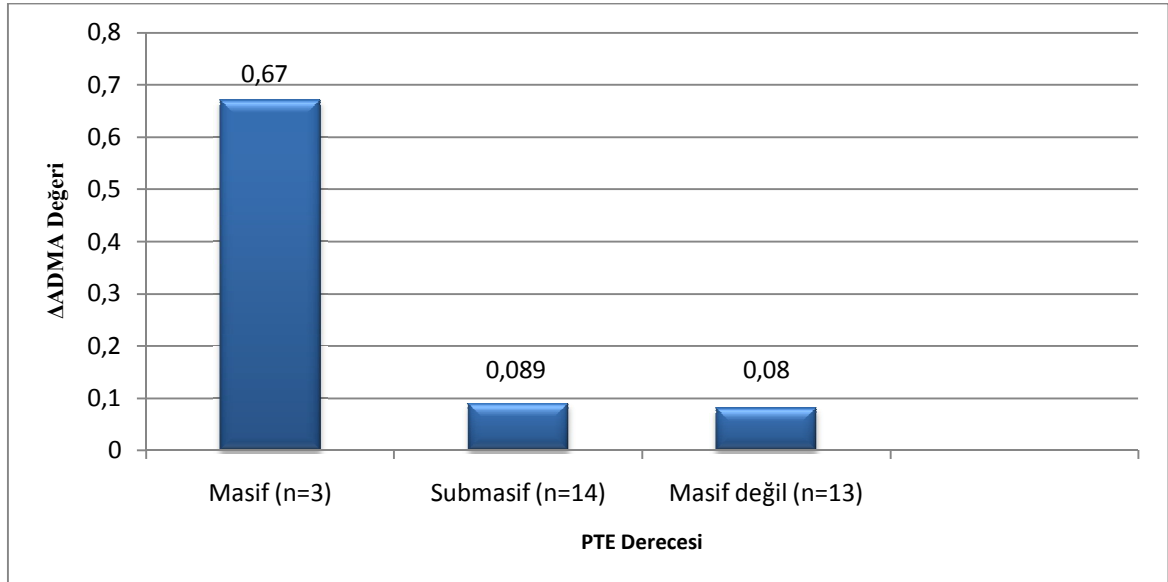
Şekil-8:Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile PaO₂ arasındaki korelasyon ilişkisi

1.ay kontroldeki ADMA değerleri ile başvuru sırasındaki ADMA değerinin değişimi (Δ ADMA) incelendiğinde; başvuru sırasında PABTOİO ne kadar yüksekse ve RV sistolik işlevi ne kadar kötüyse ADMA da daha fazla düşüş görülmekteydi ($p<0,01$). Başvuru sırasındaki sistolik PAB, PaO₂, Welss skoru, D-dimer düzeyi, ile ADMA daki değişim arasında korelasyon saptanmamıştır. Tablo-12 de 1.ay kontrol ve bazal ADMA değerleri arasındaki değişimin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyon ilişkisi görülmektedir.

Tablo-12: Δ ADMA değerinin bazı klinik ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu

Parametre	Δ ADMA (Hasta sayısı n=30)	
	Korelasyon Katsayısı	P değeri
PAB başvuru sırasında	-0,297	0,111
PABTOİÖ	-0,548	0,002
PaO ₂	0,07	0,707
RV sistolik işlevi	-0,497	0,005
Welss skoru	-0,081	0,671
D-dimer	0,066	0,729
Yaş	-0,009	0,963

ADMA'daki değişim PTE derecesine göre değişmekte olup, masif PTE grubunda Δ ADMA $-0,67 \pm 0,37$ iken, submasif grubunda Δ ADMA $-0,089 \pm 0,42$, masif olmayan PTE grubunda ise $-0,08 \pm 0,19$ olarak saptandı. Masif grubun Δ ADMA değeri hem submasif grubuna göre hem de masif olmayan gruba göre anlamlı derecede fazla bulundu ($p < 0,001$). Masif olmayan ve submasif gruplar arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,28$). Şekil-9'da PTE derecesine göre Δ ADMA değerinin değişimi gösterildi.



Şekil-9: PTE derecesine göre Δ ADMA. Masif olan grupta, submasif ve masif olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$). Submasif ve masif olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,28$)

5.TARTIŞMA

PTE mortalitesi ve morbiditesi yüksek tanısı bazen güç olabilen bir hastalıktır. Mortalite ve morbidite göstergesi olarak hipoksi, pulmoner hipertansiyon ve RV sistolik işlev bozukluğu net olarak tanımlanmış risk faktörlerdir (85). PTE'lerin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT olguların da %50'den fazlasında PTE gelişmektedir (86). Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler Virchow tarafından 1856 yılında tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre; endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilitate ve staz üçlüsü damar içi pıhtılaşma için risk faktörleridir (87).

Hasarlanmış endotelde gelişen disfonksiyona bağlı olarak NO sentezinde azalma olmaktadır ve bu durum NO'nun koruyucu etkilerini azaltmaktadır. NO normal şartlarda sürekli olarak salgınırken, çeşitli maddeler (asetilkolin, noradrenalin, ATP, bradikinin, serotonin, trombin, histamin, endotelin... vb) ve farmakolojik ajanlar (L-arjinin) da e-NOS enzimini stimüle ederek NO sentezini artırır (88). Endotelial L-arjinin/nitrik oksit yolağının disfonksiyonu birçok kardiyovasküler risk faktörünün (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, vasküler inflamasyon... vb) damar duvarına olan yıkıcı etkilerinde esas mekanizmayı oluşturmaktadır (89). ADMA'nın 1992'de NOS' un endojen yarışmacı inhibitörü olduğunun keşfi endotelial L-arjinin/nitrik oksit yolağının disfonksiyonunda bu molekülün etkisi olabileceğini düşündürmüştür (90). ADMA, L-arjininin metilasyonu sonucunda tip 1 PRMT enzimi tarafından oluşturulur (91). Yapılan birçok çalışma ile sistemik ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok durumda ADMA düzeyinin anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir (4,84,89,92). ADMA konsantrasyon bağımlı olarak NO oluşumunu ve sonucunda koruyucu olan biyoaktivitesini azaltır. Bunun dışında yüksek ADMA düzeyi eNOS' un NO yerine yıkıcı etkileri olan süperoksit radikalleri üretmesine neden olur. Sonuçta ADMA vazodilatasyon ile vazokonstrüksiyon arasındaki homeostatik dengeye, trombositlerin aktivasyonuna, hücre-hücre etkileşimine, pro-/antiproliferatif dengeye, pro-/antioksidan uyarı ve pro-inflamatuvar süreç üzerine etki etmektedir (93).

Biz bu çalışmamızda PTE hastalarında ADMA'nın tanı ve takipteki yerini araştırmayı amaçladık. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış büyük ölçekli çalışmalar yoktur. Ancak

gerek NO'nun endotel fonksiyonları üzerindeki etkisi ve trombositler üzerindeki antitrombositler etkisi düşünüldüğünde, gerekse Virchow triadındaki endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilitenin trombus oluşuma etkisi göz önünde bulundurulduğunda ADMA ile PTE arasındaki ilişkiyi kurmak mümkün olmaktadır.

Plazma ADMA seviyeleri KTEPH'li hastalarda da artmıştır. Plazma ADMA seviyeleri hemodinamik parametrelerle ve böylece pulmoner vasküler hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermektedir. ADMA'nın, KTEPH'li hastalarda mortalitenin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu konuda tek yapılan çalışmada Skoro – Sajer ve arkadaşları 135 KTEPH tanısı olan hastada ve 40 kontrol grubunda ADMA düzeylerini ölçmüşler ve KTEPH'lu hastaların 69'una pulmoner endarterektomi tedavisi 66'sına medikal tedavi verilmiş ve ortalama plazma ADMA konsantrasyonları KTEPH'li hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Opere edilen hastalarda plazma ADMA seviyelerinin düştüğü, opere olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük ADMA seviyeleri gözlenmiş ve endotelial hücrelerdeki endotelial NOS ekspresyonu, artmış ADMA plazma seviyesi olan hastalarda düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada NO seviyeleri ameliyat geçirenlerde geçirmeyenlere oranla anlamlı şekilde yüksek bulunurken, ADMA seviyeleri yüksek olan hastaların sağkalımı daha düşük bulunmuştur. ADMA'nın akut olarak takviyesi, sağlıklı deneklerde PVR arttırdığı ve atım hacmini azalttığı bulunmuştur (94).

Altuntaş ve arkadaşları PTE tanısı alan 100 hasta üzerinde ADMA ve NO seviyelerini incelemişler ve hastaları 3 ay süre ile takip etmişlerdir. 3 aylık tedavi sonrası pulmoner hipertansiyonu olan ve PAB 'ı normal olan PTE hastalarında kötü prognoz tayin etmede ve KTEPH gidiş açısından ADMA ve NO seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmada mortalite %15 olarak bulunmuş ve mortalite göstergesi olarak; PAB yüksekliği, hipoksemi varlığı ve HDL seviyesinin düşük olması saptanmıştır. Serum NO ve ADMA düzeylerinin prognostik önemi saptanmamıştır. Çalışmada akut PTE'de NO seviyesinin düştüğü, ADMA seviyesinin yükseldiği, tedavi ile NO seviyesinin arttığı ve ADMA seviyesinin azaldığını saptamışlardır (sırası ile 33.7 ± 2.3 den 41.5 ± 4.4 'e, $p < 0.001$ ve 0.64 ± 0.19 den 0.49 ± 0.16 'ya $p < 0.001$). Bu durumun hipoksinin düzelmesine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Hipoksi derecesi ile ADMA, ve NO düzeylerinde değişiklik olmadığı

($p>0.05$) ancak PAB yüksekliğinin beklenildiği gibi orta-ağır hipokside daha yüksek olduğunu saptamışlardır (49.3 ± 19.4 , $p=0.009$) (95). Ancak bu çalışmada çalışmaya alınan hastaların %15'i kaybedilmiş, %35'i ise kontrole gelmemiştir. Ayrıca kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi ADMA seviyesinin yükseldiği bilinen, kronik hastalığı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince kaybedilen hastalar ve takibe gelmeyen hastalar çalışmaya alınmıştır, ayrıca ADMA seviyesini etkilediği açık olan kronik hastalığı olan hastaların çalışmaya alınmasının sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Kielstein ve ark. idiyopatik pulmoner hipertansiyonu olan 57 hastada kardiyak kateterizasyon yoluyla kan alıp serum ADMA düzeylerini HPLC metoduyla ölçmüş ve serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında sağ atrium basıncı ve PVR ile serum ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon ve karışık venöz oksijen saturasyonu ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 0,1 mg/kg/dk. ADMA'nın 40 dakika süreyle infüzyonu sonrası sağ atrium basıncı ve PVR ölçümünde, sağ atrium basıncının ve PVR'in arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma ADMA'nın akut infüzyonunun pulmoner vasküler rezistansı artırıp kalp atım hacmini azalttığını gösteren önemli bir çalışmadır (96).

Erdem.S.S ve arkadaşları KOAH'lı hastalar üzerinde ADMA ve NO seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmaya 25 stabil KOAH, 25 KOAH atak, 25 kor pulmonale hastası ve 25 sağlıklı gönüllüyü almışlardır. Her üç KOAH grubunda da ADMA seviyesi sağlıklılara göre yüksek bulunmuştur. Stabil ve atak grupları arasında ADMA değerleri açısından fark bulunmazken, kor pulmonale grubunda ADMA seviyesini stabil gruba göre yüksek olarak saptamışlardır. Kor pulmonale ve atak grupları arasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir. NO değerleri açısından gruplar arasında farklılık tespit etmemişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, ADMA seviyesinin KOAH hastalarında arttığını, prognozu belirlemede ADMA'nın yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini, ADMA'nın KOAH hastalarında meydana gelen pulmoner hipertansiyonun patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (97).

Arrigoni ve ark. yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonunda DDAH 2 aktivitesini araştırmışlardır. Yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonunda DDAH 2 aktivitesinin yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Bu da NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA seviyelerinin yükselmesini açıklamaktadır. (98).

Gorenflo ve ark. düşük ve yüksek basınçlı konjenital pulmoner hipertansiyon hastalarında ADMA düzeylerini araştırmışlardır. Çalışmalarında yüksek basınçlı konjenital pulmoner hipertansiyon hastalarında ADMA düzeylerini diğer gruba göre daha yüksek olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin yüksek pulmoner basınç ile korele olduğu gözlenmektedir (99).

Dominik G ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 74 DVT öntanısı olan hastayı incelemişlerdir. Bu hastalardan 39'una sonografi veya venografi ile DVT tanısı konulmuş, 25 hastayı non-DVT grubuna almışlardır. Kontrol grubu olarak 33 sağlıklı gönüllüyü incelemişlerdir. Her üç grupta plazma ADMA, L-arginin ve SDMA seviyelerini incelemişlerdir. Her üç grup arasında ADMA, L-arginin ve SDMA seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak bu çalışmada hastaların hiçbirisinde PTE bulunmayıp dolayısıyla hastalar hipoksemik değildir (100).

Çalışmamızda ADMA düzeyi PTE bulunan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0,02$). Aynı zamanda 1.ay kontrol ADMA değerlerinde, başvuru anına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı ($p=0,03$). Bu bulgular bize ADMA'nın PTE tanısında yardımcı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Dominik ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada DVT tanısı alan hastalarda ADMA düzeyini yüksek bulmamışlardır. DVT saptanan hastalarda da Virchow triadı göz önünde bulundurulduğunda endotel disfonksiyonu ve hiperkoagulabilite olduğu açıktır. Ancak bu hastalarda ADMA değerinin yükselmeyip bizim çalışmamızda yüksek bulunmasının nedeni pulmoner arterlerde bulunan trombüs sonucu oluşan hipoksi ve hipoksiye ikincil olarak gelişen daha fazla endotel hücre hasarı ve oksijen radikallerinde artış olması sorumlu olabilir. Altuntaş ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada PTE tanısı almış olan

hastalarda ADMA seviyesini yüksek bulmuş ve bu hastalarda tedavi sonrası hipoksinin düzelmesi ile ADMA seviyelerinin düzeldiğini saptamışlardır. Bu bulgular da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda PTE grubunda bulunan hastaların başvuru sırasındaki PAB değeri ile 1.ay kontrol PAB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu ADMA'nın PAB ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Çalışmamızın sonuçlarında başvuru sırasındaki ADMA değeri ile PAB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde bizim çalışmamıza benzer olarak sonuçlar veren ve görüşümüzü destekleyen çalışmalar vardır (96,97,98,99). Bu çalışmalar ADMA ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Rezolüsyon olan ve olmayan hastaların 1.ay kontrol ve başvuru sırasında bakılan ADMA değerleri kıyaslandığında ise her iki grupta da düşme görülmesine rağmen görülen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,2$ ve $p=0,028$). Benzer şekilde Δ ADMA değeri bakımından da her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bunun nedeni rezolüsyonu olmayan hastalarda da hipokseminin düzelmesi olabilir. Bu veriler hipokseminin PTE hastalarında ADMA'nın yüksek saptanmasının nedeni olduğunu açıklayabilir.

Trombosit agregasyonunda NO'nun rolü iyi bilinmektedir. Rezolüsyon olmayan hastalarda trombüs yükü devam etmesine rağmen, rezolüsyon olan hastalarda trombüs yükü azalmıştır. Rezolüsyon olan ve olmayan gruplar arasında Δ ADMA yönünden değişim saptanmaması hipokseminin ADMA'nın ve NO'nun regülasyonunda daha önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Hipoksemi ADMA ve NO regülasyonunda önemli rol oynamasına rağmen tek başına etkili değildir. Rezolüsyonu olan ve olmayan her iki grupta da düşme görülmesine rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması hipoksemi ile beraber trombosit agregasyonunda önemli olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan korelasyon analizinde başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile PAB, PABTOİÖ ve RV sistolik işlev bozukluğu derecesi ile pozitif yönlü, arter kan gazında bakılan PaO₂ değeri ile de negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Wells skoru, D-dimer, ve yaş ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tüm bu parametreler içerisinde en yüksek korelasyon katsayısı 0,67 ile PABTOİÖ ile görülmüştür (p=0,000). Bilindiği gibi PABTOİÖ trombus yaygınlığını belirlemek için kullanılan radyolojik bir skorlama sistemidir. PABTOİÖ ne kadar yüksekse trombus yükünün o kadar fazla olacağı ve PaO₂ değerinde korele olarak düşük olacağı kesindir. Korelasyon analizinde arter kan gazında bakılan PaO₂ değeri ile negatif yönlü anlamlı korelasyon saptanması da bu bulguyu açıklar (korelasyon katsayısı -0,42, p=0,021). Trombus yükünün fazla olması çeşitli unsurlara bağlanabilir; hastalardaki hiperkoagulabilite, NO'nun antiagregan etkisinde azalma olması ve ADMA seviyesinde artış bu duruma neden olabilir. Hipoksemiye bağlı gelişen endotel hasarı sonucunda açığa çıkan oksijen radikalleri ile NO regulasyonu bozulmuş ve ADMA seviyesinin artmış olması olasıdır.

PABTOİÖ yüksek olan hastalarda PaO₂ değerinin düşük olması, RV sistolik işlev bozukluğu derecesinin fazla olması ve PAB değerinin yüksek olması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda başvuru anındaki ADMA değerinin PTE derecesine göre değiştiğini saptadık. Masif grubun ADMA düzeyi hem submasif gruptan, hemde masif olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede yüksek bulunmuştur (p=<0,001). Submasif ve masif olmayan gruplar arasında ise anlamlı fark saptamadık (p=0,159). Masif olan grupta trombus yükünün fazla olması ve sonuçta NO regülasyonunda bozulmaya bağlı, ADMA seviyelerinde artış gözlenmiş olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu bulgu PABTOİÖ yüksek olan hastalarda ADMA seviyesinin de korele olarak yüksek olmasını açıklar. Masif PTE olan grupta, hipoksemi, submasif ve masif olmayan gruplara göre daha ağır gelişmiştir. Gelişen bu ağır hipoksi endotel disfonksiyonuna yol açmış ve ADMA seviyelerini yükselterek NO salınımını azaltmış olabilir. Azalan NO nedeniyle trombosit agregasyonu daha da artarak bir kısır döngü sürece sebep olabilir. Submasif ve masif olmayan gruplar arasında ADMA yönünden fark saptanmaması bu hastalarda

hipokseminin daha hafif olması ve dolayısıyla daha az endotel disfonksiyonu gelişmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda 1.ay kontrol ADMA değeri ile başvuru sırasındaki ADMA değeri arasındaki farkı incelediğimizde en fazla düşüşün başvuru sırasında PABTOİÖ yüksek olan hastalarda olduğunu gördük. Bu durum yukarıda yazdığımız mekanizmalar ile açıklanabilir. Δ ADMA değerlerini incelediğimiz zaman PaO_2 değeri ile anlamlı korelasyonunun olmadığını gördük. Farklı olarak başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile PaO_2 arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştı. Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile PaO_2 arasında güçlü bir korelasyon var iken Δ ADMA 'da aynı korelasyonun olmaması hastaların 1 aylık takiplerinde hipoksemisinin düzelmesi ile açıklanabilir. PTE'si olup kontrolde rezolusyon saptanmayan hastaların da hipoksemisinin düzeldiği saptanmıştır.

PTE derecesi ile Δ ADMA arasındaki ilişkiye baktığımızda masif olan gruptaki düşüş hem submasif olan gruba göre hem de masif olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Submasif ve masif olmayan gruplar arasında ise Δ ADMA yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,28$). Bu bulgular çalışmamızdaki diğer bulguları da desteklemektedir. Trombüs yükü fazla olan hasta grubunda ADMA değeri yüksek olacak ve kompanse edecek mekanizmalar da devreye daha fazla girecektir. Bu hasta grubunda daha fazla düşüş olması beklenen bir bulgudur. Rezolusyon olmayan hastalarda dahi ADMA düzeylerinde düşüş görülmesi ise daha önce açıkladığımız hipoksinin düzelmesi ve kısır döngünün kırılması mekanizması ile açıklanabilir.

Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Benzer olarak cinsiyet ile Δ ADMA arasında da anlamlı korelasyon saptanmamış olup sonuçlarımız literatürdeki ADMA'nın cinsiyetten etkilenmemesi bulgusuna uymaktadır. Benzer olarak Wells skoru ve D-dimer düzeyleri ile de gerek başvuru sırasında bakılan ADMA gerekse Δ ADMA değerleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. D-dimer PTE hastalığının tanısında yardımcı bir biyobelirteçtir, ancak

hastalığın yaygınlığı, trombüs yükü ve prognoz ile ilgili bilgi vermez. Trombüs yükü ile ilgili bilgi vermemesi ve hastalığın yaygınlığı dolayısıyla hipoksemi derecesi ile ilgili bilgi vermemesi ADMA ile korele olamamasını açıklar. Wells skoru da benzer şekilde hastalığın tanısında yardımcı olabilecek bir skorlama sistemidir ve hastalığın yaygınlığı yada trombüs yükü ile ilgili bilgi vermez.



6.SONUÇLAR

Çalışmamıza 30 akut PTE hastası ve 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri PTE grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. PTE grubundaki hastalarda başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile 1.ay kontrolde bakılan ADMA değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Başvuru sırasında bakılan ADMA değeri ile PABTOİÖ, tahmini sistolik PAB ve sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu derecesi ile pozitif yönlü, arter kan gazında bakılan PaO₂ değeri ile negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. 1 aylık takipte ADMA'daki değişim Δ ADMA değeri ile PABTOİÖ ve başvuru sırasında bakılan sağ ventrikül sistolik işlev bozukluğu derecesi ile pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Başvuru sırasındaki ADMA değeri ile PaO₂ değeri arasında anlamlı korelasyon olmasına rağmen takipte bu korelasyonun olmaması hastaların hipoksemisinin düzelmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu veriler bize ADMA'nın başvuru sırasında tanıya yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Başvuru sırasındaki ADMA değeri PTE derecesine göre değişmekte olup masif olan grupta hem submasif gruba göre, hem de masif olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Submasif grup ile masif olmayan grup arasında ise anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu veriler ADMA'nın PTE'nin yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

EKO ile değerlendirilen RV sistolik işlev bozukluğu derecesi sayısal bir parametre olmayıp ekokardiyografiyi yapan kardiyoloğun gözlemsel yorumudur. Ekokardiyografinin subjektif olarak yorumlanması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmaya alınan hastaların 1.ay kontrollerinde pulse oksimetri ile hipoksemi kontrolü yapılmış olup saturasyonun %92'nin üzerinde çıkması durumunda arter kan gazı alınmamıştır. Dolayısıyla tüm hastaların 1.ay kontrollerinde arter kan gazı bakılamamıştır.

Çalışmamızdaki muhtemel mekanizmalardan birisi de hipoksemi sonucu gelişen endotel hasarı ve açığa çıkan oksijen radikallerinin endotel hasarını daha fazla arttırarak NO metabolizmasını bozmasıdır. Ancak oksijen radikalleri miktarını ölçmek için herhangi bir parametreye bakılmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi de budur.

PTE grubundaki 30 hastadan sadece 3 hastada masif PTE saptanmış olup ADMA'nın etkilerinin en yüksek olması muhtemel olan bu gruptaki hasta sayısının 3 ile sınırlı olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Daha çok sayıda masif PTE hastasında ADMA düzeyleri sonuçlarının incelenmesi konuyu daha net aydınlatacaktır.

Çalışmaya toplam 30 hasta alınmış olup bu hastalar genel hasta popülasyonunu birebir temsil etmediğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu konu ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır ve bu çalışmalar konuyu daha açık anlamamızı sağlayacaktır.

7. REFERANSLAR

1. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 144:157–164, 2006.
2. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR* 176:1415-20, 2001.
3. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology* 230:831-5, 2004.
4. Kielstein JT, Imbraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 109:172–7, 2004.
5. Milat LJ, Whitley J, Leiper JM, Jeimes LD, Siragy MH, Carey RM, Johns RA. Evidence for Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase I in Chronic Hypoxia induced Pulmonary Hypertension. *Circulation* 108: 1493-1498, 2003.
6. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 3:564-7, 2006.
7. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 162: 1182-9, 2002.
8. Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboembolizm Etiyopatogenezi. *Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler*, Çağrılı Editör. *Ana Kar Der* (1): 48-52 2001.
9. T.C Sağlık Bakanlığı. Hastalık istatistikleri 1964-1994, Yayın No:584, Ankara, s: 109 1996.
10. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronco* 40: 580-94, 2004.
11. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors associated with an antemortem diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 73: 822-826, 1982.
12. Goldhaber S. Z, Libby P, Bonow O.R, Mann D.L, Braunwald E, Braunwald's heart disease, eighth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier. 1863-1881, 2008.
13. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 128; 1593-600, 2005.
14. Riedel M. Pulmonary embolic disease. *Respiratory Medicine*. 3rd (ed). London: Saunders 1712-1758, 2003.
15. Heit JA O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch intern Med*; 162: 1245-1248, 2002.
16. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*; 85: 229-240, 2001.
17. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch intern Med* 163:2766-70, 2003.
18. Atasay B, Arsan S, Günlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonatals and adults: a study in a single center. *Pediatr hematol oncol* 20: 627-34, 2003.
19. Türk Toraks Derneği. Pulmoner Tromboembolizm Uzlaşı Raporu 2009.

20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*; 28: 288–294, 1971.
21. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 108: 2726-2729, 2003.
22. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 111:209–217, 1997.
23. Fraser RS, Pare P. Embolic and thrombotic diseases of the lungs. In: Synopsis of diseases of the chest. Second ed. Saunders Company 539-73, 1994.
24. Şahin A, Kaya A. Venöz tromboemboli tanı ve tedavisi 49-62, 2000.
25. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. Pulmonary Embolism. New York: Marcel Dekker 89–96, 1994.
26. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 340:561–564, 1992.
27. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease: Result of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 18: 85-691, 1997.
28. Hatipoglu ON, Hanci E, Tabakoglu E, Altıay G, Cermik TF, Caglar T. A new clinical model in pulmonary embolism and its correlation with V/P scan results. *Clin Appl Thromb Hemost* 12: 344-351, 2006.
29. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 159:864-71, 1999.
30. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , Emenrcensy Medicine: A comprehensive Studt Guide (5th ed). New York, McGraw-Hill Co, 396-401, 2000.
31. Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 78: 1149-1151, 1996.
32. Torbicki A, van Beek E.J.R, Charbornier B.M, et al. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolsim. *Eur Heart Journal* 21: 1301-1336, 2000.
33. Hyers T: Diagnosis of pulmonary embolism. *Thorax* 50: 930-932,1995.
34. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC. Pulmonary embolism: pulmoner vascular disorders, vasculitides and hemorrhage. _n: Albert RK, Spiro SG, Jeyy JR, eds. Compherensive Respiratory Medicine, Phladelphia, Mosby 1-12, 1999
35. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386–1389, 1999.
36. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30:1165–1171, 1997.
37. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 263:2753–2759, 1990.
38. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144:165–171, 2006.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83: 416–420, 2000.

40. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 24: 29- 38, 2003.
41. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 120:474-81, 2001.
42. The PIOPED investigators. Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. *JAMA* 263:2753-9, 1990.
43. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 128: 243-5, 1998.
44. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism *Arch Intern Med* 154:289-297, 1994.
45. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 140: 589-602, 2004.
46. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 162: 747-56, 2002.
47. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 138: 941-51, 2003.
48. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a of consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll cardiol.* 36: 959-969, 2000.
49. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 106:1263-1268, 2002.
50. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 5: 305-11, 2005.
51. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39: 202-9, 2002.
52. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 97: 23-6, 1990.
53. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 156:531-6, 1996.
54. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 162: 1413-8, 2000.
55. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. PIOPED II Trial. *N Engl J Med* 354: 2317-26, 2006.
56. Remy-Jardin M, Remy J, Wattrinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 185:381-387, 1992.
57. Eliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 101:163-171, 1992.
58. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology* 230:831-5, 2004.

59. Loubeyre P, Revel D, Douek P, Delignette A, Baldy C, Genin G, et al. Dynamic contrast-enhanced MR angiography of pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 162(5):1035–1039, 1994.
60. Gupta A, Frazer CK, Ferguson MJ, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis with MR angiography. *Radiology* 210: 353-359, 1999
61. Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B Clinical validity of a normal pulmonary anjiogram in patients with suspected pulmonary embolism-a critical review *Clinic Radiol* 56;838-42, 2001
62. Tapson, V. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 358, 10, 2008.
63. Segal, J.B., Streiff, M.B., Hofmann, L.V., Thornton, K., Bass, E.B. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 146(3), 211-22, 2007.
64. Goldhaber, S.Z. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med*. 165(19), 2197-9, 2204-5, 2005.
65. Kucher, N., Goldhaber, S.Z. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 108: 2191-94, 2003.
66.). British Thoracic Society Guidelines for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism. *Thorax* 58, 470-483, 2003.
67. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 129: 192-197, 2006.
68. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 82: 892-8, 1999.
69. Prandoni P, Lensng AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 125: 1-7, 1996.
70. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 349: 631-9, 2003.
71. Dalovich LR, Gingsberg SJ, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing LMWH with UFH in the treatment of venousthromboembolism. *Arch Intern Med* 160(2): 181-8, 2000.
72. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of CTEPH after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 35: 2257-64, 2004.
73. Okada O. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rippon Rinsho* 59(6) :1168-74, 2001.
74. Fedullo P. F, Auger W. R, Channick R. N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22 (3)561-81, 2001.
75. . Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc* 3: 568-570, 2006.
76. Sacks R, Remillart C. V, Agange N et. al. Molecular biology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin. Thorac. Card. Vas. Surg* 18: 265-276, 2006.
77. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 61: 65–131, 1998.
78. Pawlak MR, Banik-Maiti S, Pietenpol JA, Ruley HE. Protein arginine methyltransferase I: substrate specificity and role in hnRNP assembly. *J Cell Biochem*. 87: 394–407, 2007.
79. Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun*. 153:1251–6, 1988.

80. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572–5, 1992.
81. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24: 1023-1030, 2004.
82. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*, 102:994–9, 2000.
83. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88: 2510–6, 1993.
84. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98: 1842–7, 1998.
85. James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural History, pathophysiology, and diagnosis.* *Chest* 122: 1440–56, 2002.
86. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 128; 1593-600, 2005.
87. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
88. Furchgott RF, The Discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J Am Med Assn.* 276:1186–1188, 1996.
89. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102:994–9, 2000.
90. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572–5, 1992.
91. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 61: 65–131, 1998.
92. Pawlak MR, Banik-Maiti S, Pietenpol JA, Ruley HE. Protein arginine methyltransferase I: substrate specificity and role in hnRNP assembly. *J Cell Biochem.* 87: 394–407, 2002.
93. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis.* 4: 41–51, 2003.
94. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Wolzt M, Lang IM. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 176(11):1154-60, 2007.
95. Altuntaş. M. Pulmoner emboli olgularında ADMA, NO ve Homosistein düzeyleri. Uzmanlık tezi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi. Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Zonguldak, 2010
96. Kielstein JT, Stefanie M, Böger B, Hesse G, Lobenhoffer JM, Takacs A, Fliser D, Hoepfer MM.. Asymmetrical Dimethylarginine in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25: 1414-1418, 2005.
97. Erdem S. S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Serum ADMA ve NO düzeyleri. Uzmanlık tezi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Konya, 2006.
98. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia *Circulation.* 107:1195-1201, 2003.

99. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetric dimethyl-L-Arginine in Patients with Congenital Heart Disease and pulmonary hypertension. *Journal of Pharmacology* 37: 489-492, 2001.
100. Haider DG, Bucek RA, Reiter M, Minar E, Hron G, Kyrle PA, Mittermayer F, Wolzt M. The cardiovascular risk marker asymmetrical dimethylarginine is not affected by venous thromboembolism. *Translational research; the journal of laboratory and clinical medicine* 148(1): 26-9, 2006.
101. Caroline L.Smith, Graeme M.Birdsey, Shelagh Anthony, Francesca I. Arrigoni, James M. Leiper. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype. *Biochemical and biophysical Research communications* 308; 984-89, 2003.
102. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger F, Morty RE, Eickelberg O. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia: Role of Protein Arginine Methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 35: 436-43, 2006.
103. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, N-gdimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem.* 264:10205–10209, 1989.
104. Tran Cam TL, Fox MF, Vallance P, Leiper J. Chromosomal localization, gene structure and expression pattern of DDAH1: comparison with DDAH2 and implications for evolutionary origins. *Genomics* 68: 101-105, 2000.
105. Leiper J, MacAllister R, Whitley G, Santa Maria J, Chubb A, Charles I, Vallance P. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deiminases. *Biochem J.* 343:209–214, 1999.
106. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 5636–40, 2002
107. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA.* 287:1420–6, 2002
108. Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 88: 1201–3, 2001.
109. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 77: 808–13, 1998.
110. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361:1511–7, 2003.
111. Abe T, Tohgi H, Murata T, Isobe C, Sato C. Reduction in asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease.
112. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 24:903–7, 2003
113. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis.* 4:41–51, 2003
114. Teerlink T. Measurement of asymmetric dimethylarginine in plasma: methodological considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.* 43:1130–8, 2005
115. Türk Kardiyoloji Derneği Akut Pulmoner Tromboemboli Tanı ve Tedavi kılavuzu 2008.